

nóstico pueden permitir diferenciar del síndrome del pronador redondo, ya que en el síndrome del ligamento de Struthers el músculo pronador redondo es débil y tiene potenciales de denervación. El tratamiento es la escisión quirúrgica del espólón y del ligamento.

## **Atrapamiento del nervio cubital**

### **Atrapamiento del nervio cubital en el codo**

La mononeuropatía cubital es la segunda mononeuropatía de atrapamiento más común, aunque es mucho menos frecuente que el síndrome del túnel carpiano. El nervio cubital en el codo puede sufrir por una fractura o luxación que afecte al extremo inferior del húmero y la articulación del codo. En estos casos, la lesión del nervio puede ser inmediata. Sin embargo y ocasionalmente, se ve afectado años después de una lesión que ha llevado al codo valgo («parálisis cubital tardía»). De forma similar, el nervio puede lesionarse a causa de osteófitos debidos a artrosis de la articulación del codo, por un ganglión o lipoma, por un codo de Charcot, por un retináculo aponeurótico humerocubital hipertrofiado o por el músculo anconeus epitroclear. La compresión del nervio por engrasamiento de la aponeurosis fibrótica del flexor cubital del carpo en la entrada del túnel cubital del codo es una causa común de neuropatía cubital (*síndrome del túnel cubital*). En individuos en quienes el nervio se origina detrás del cóndilo interno del húmero o con un grado inhabitual de codo valgo fisiológico, el nervio puede estar móvil, tendiendo a deslizarse adelante sobre el cóndilo interno cuando se flexiona el codo. El reposo prolongado y frecuente del codo flexionado sobre una superficie dura como un escritorio o sillón puede causar la presión externa del nervio. Trabajos que comportan una flexión repetida del codo pueden, a veces, causar síntomas de neuropatía cubital. La posición flexionada del codo aumenta la presión intraneural y extraneural del nervio. El nervio en el lugar de la compresión repetida se asocia con un engrasamiento fibroso, y puede notarse una tumefacción en forma de huso. Entre otras posibles fuentes de lesión del nervio cubital en el codo se incluyen la compresión directa cuando el paciente emplea los brazos para levantarse de la cama después de intervenciones quirúrgicas (Stewart y Shantz, 2003) o después de periodos de inconsciencia prolongada. En ocasiones, se atribuyen a neuropatía cubital síntomas y signos neurológicos que aparecieron después de una intervención quirúrgica de puente coronario, pero que en realidad son secundarios a la lesión por estiramiento en la parte baja del tronco del plexo braquial. El nervio cubital también puede verse afectado en condiciones que se sabe que aumentan la susceptibilidad de los nervios a la compresión, como diabetes o NHPP. También puede producirse una neuropatía cubital en el codo sin ninguna causa aparente.

Con independencia de las causas de la lesión, las lesiones nerviosas del codo provocan una debilidad del flexor cubital del carpo, del flexor profundo de los dedos del dedo anular y meñique y de los músculos intrínsecos de la mano. La fuerza de prensión se ve reducida por la debilidad del aductor del pulgar, el flexor corto del pulgar y el primer interóseo dorsal. Para compensar la debilidad del aductor del pulgar, durante el intento de realizar la pinza entre el pulgar y el dedo índice, el flexor largo del pulgar, músculo inervado por el nervio mediano, se utiliza de manera involuntaria y flexiona la falange distal del pulgar (signo de Froment). La debilidad de los músculos interóseos impide realizar la extensión forzada de las articulaciones interfalángicas al llevar a cabo movimientos como apretar los dedos. Se produce una atrofia importante en los primeros músculos interóseos dorsales, junto con la posición «en garra» del cuarto y quinto dedos, como resultado de la debilidad lumbrical con hiperextensión secundaria de las articulaciones metacarpo-falángicas. La debilidad

y la atrofia de los pequeños músculos de la mano son siempre más graves que la debilidad y la atrofia de los músculos del antebrazo (patrón longitud-dependiente o «en muerte retrógrada»). La aducción de los dedos también será más difícil. La pérdida de sensibilidad o la hiperestesia puede afectar al quinto dedo, a parte del cuarto dedo y a la eminencia hipotenar, y se extiende hacia el dorso de la mano. Puede asociarse con dolor. Puede producirse un signo de Tinel en el codo. El déficit sensitivo no se extiende por encima de la zona de la muñeca. Se han ideado varias pruebas electrodiagnósticas para localizar el atrapamiento del nervio cubital en el codo. Sin embargo, la anomalía electrofisiológica más común, es decir, un retraso de la velocidad de conducción motora en el codo, está llena de errores de medición. En más del 75% de los casos se encuentra en el codo un enlentecimiento focal o una reducción localizada en la amplitud del CMAP (Azrieli et al, 2003). En el resto de los pacientes la localización es menos precisa debido a una importante pérdida de axones. Cuando se realizan pruebas electrofisiológicas para localizar una lesión cubital en el codo se prefiere una posición flexionada del codo (70-90°) a la posición extendida. Las pruebas electrofisiológicas, aunque subóptimas, aún son útiles para diferenciar entre una neuropatía cubital y una lesión del plexo braquial o de la raíz nerviosa C8. En la RM del codo pueden observarse una lesión ocupante de espacio o estructuras anómalas que comprimen el nervio o pueden verse una dilatación nerviosa o un aumento de la intensidad de la señal, incluso sin anomalías electrofisiológicas localizadas (Vucic et al, 2006). La ecografía de alta resolución del codo detecta con precisión el engrasamiento del nervio cubital en el codo (Beekman et al, 2004).

El tratamiento conservador puede ser adecuado para pacientes con síntomas leves o en casos secundarios a causas ocupacionales. Evitar la flexión y extensión repetitivas del codo o la presión directa sobre el codo puede aliviar los síntomas. El uso de protectores puede ser de ayuda para los pacientes con antecedentes de apoyo excesivo del codo. El tratamiento conservador debe continuarse por lo menos

3 meses antes de considerar la intervención quirúrgica. Existen varios procedimientos quirúrgicos para la lesión del nervio cubital en el codo, cada uno con sus defensores y sus detractores; entre ellos se incluyen la simple liberación de la aponeurosis del flexor *carpi ulnaris*, la transposición anterior del tronco del nervio y la resección del epicóndilo medio. La elección del procedimiento debe adaptarse a la lesión específica que se encuentra durante la intervención. La transposición del tronco del nervio comporta una tasa más alta de complicaciones que la neurlisis cubital (Beekman et al, 2004). La respuesta a estos procedimientos variará según el tipo de cirugía y la gravedad y duración de la neuropatía. Sólo se benefician de la cirugía aproximadamente el 60% de los pacientes, sobre todo los que presentan síntomas de menos de un año de duración, y algunos presentan un empeoramiento de los síntomas. Parece que los que tienen un mayor engrasamiento del nervio, determinado por ecografía en el momento del diagnóstico, presentan un resultado más favorable, y los que tienen signos electrofisiológicos de desmielinización en el codo, un curso más favorable (Beekman et al, 2004).

### **Atrapamiento del nervio cubital en el túnel cubital de la muñeca (canal de Guyon)**

El atrapamiento distal del nervio cubital en la muñeca y la mano (síndrome de Guyon) es un trastorno relativamente infrecuente. Puede presentarse con una serie imprecisa de síntomas sensitivos y/o motores, según las ramas del nervio cubital que se encuentren afectadas. Sin embargo, en la mayoría de los casos sólo se ven afectadas las fibras motoras.

El canal de Guyon está formado por el hueso pisiforme y el gancho del unciforme y se encuentra cubierto por el ligamento volar del carpo y el músculo palmar corto. Dentro del canal de Guyon, el nervio cubital se divide en la rama palmar cubital terminal profunda y superficial. Debido a que la rama cutaneopalmar sale del nervio cubital en el brazo en dirección de medio a distal y no entra en el canal de Guyon, la sensibilidad no se encuentra alterada en la región hipotenar proximal. La pérdida sensitiva se reduce sólo a la superficie palmar de los dedos inervados por el cubital (el quinto dedo, la mitad cubital del cuarto dedo y la región hipotenar distal). El dorso de estos dedos no se ve afectado porque la rama cutaneodorsal que inerva estas áreas sale de la apófisis estiloides cubital cerca de la muñeca. El atrapamiento del nervio cubital en el canal de Guyon se produce con menor frecuencia que en el codo. Además del traumatismo directo y la laceración, las causas habituales son la presión externa crónica o repetida por herramientas, manillares de bicicletas, empuñadoras de bastones o flexiones excesivas de los brazos. La compresión también puede estar causada por una degeneración de la articulación de la muñeca, ganglios, artritis reumatoide o anomalías vasculares distales. El diagnóstico se confirma por la demostración de latencias motoras distales prolongadas en el primer interóseo distal o el músculo abductor del meñique y denervación de los músculos de la mano inervados por el cubital. En la radiografía simple de la muñeca puede observarse una fractura del pisiforme o del gancho del unciforme. Si un traumatismo compresivo no ha sido la causa, la RM del canal de Guyon puede demostrar la existencia de una lesión estructural, y en estos casos puede ser necesaria una exploración quirúrgica.

### Atrapamiento del nervio radial

La compresión del nervio radial en la axila puede ser el resultado del empleo de muletas o de la presión durante las horas de sueño por la cabeza de un compañero («parálisis de la luna de miel»), o puede ocurrir en la hendidura espinal del húmero al dormir en estado de embriaguez con el brazo colocado sobre una silla («parálisis del sábado noche») (Spinner et al, 2002). Las lesiones en la axila se caracterizan por debilidad de los músculos *triceps brachii*, *brachioradialis*, *supinator* y extensor de la muñeca y de los dedos. Si la compresión ocurre en la hendidura espinal de la mitad superior del brazo, el *triceps brachii* está respetado, lo que da como resultado una debilidad limitada al *brachioradialis*, la muñeca y los extensores de los dedos. Pueden existir mínimas alteraciones sensitivas sobre el dorso de la mano, el pulgar, y los dedos índice y medio. Las lesiones del nervio radial producidas por presión en general mejoran en 6-8 semanas. Esta neuropatía por compresión debe diferenciarse de la lesión del nervio radial ocasionada por fracturas del húmero porque el pronóstico de recuperación es peor en el último caso. El nervio radial a menudo se encuentra afectado de manera aislada o en combinación con otros nervios simples en la neuropatía motora multifocal con conducción bloqueada.

### Síndrome del nervio interóseo posterior

El nervio interóseo posterior, o nervio radial profundo, es una rama motora pura del nervio radial en el antebrazo. Antes de entrar en el músculo *supinator*, el nervio radial inerva los músculos *brachioradialis*, extensor *carpi radialis longus* y *brevis* y *supinator*. El resto de los músculos extensores, incluido el extensor *carpi cubitalis*, son inervados por el nervio interóseo posterior. Este nervio es más propenso al atrapamiento en el músculo *supinator*. Este síndrome poco frecuente ocurre asociado con artritis reumatoide, trauma, fracturas, masajes de tejidos blandos o empleo intensivo del brazo. Las mani-

festaciones clínicas de la lesión del nervio interóseo posterior son la incapacidad para extender los dedos en las articulaciones metacarpo-falángicas y la desviación radial de la muñeca en extensión causada por la debilidad del músculo extensor *carpi ulnaris*. El EMG confirma el diagnóstico al demostrar la denervación de músculos inervados por el nervio interóseo posterior con afectación de los músculos radiales más proximales inervados.

En la artritis reumatoide, la inyección local de corticosteroides puede ser de ayuda. Si este síndrome progresa, la exploración quirúrgica, incluida la sinovectomía o descompresión del nervio interóseo posterior, puede ser necesaria (Shergill et al, 2001).

### Queralgia parestésica

La mononeuropatía de la rama sensitiva dorsal superficial del nervio radial se produce como resultado del traumatismo por portar muñequeras ajustadas o esposas y se denomina queralgia parestésica. Las parestesias y el dolor en la zona de distribución de la rama superficial sensitiva del nervio radial caracterizan esta lesión, que es benigna y autolimitada. Los síntomas pueden agravarse por la flexión cubital del antebrazo hiperpronado. Con frecuencia se identifica una pequeña área de hipoestesia en la cara dorsorradial de la mano. En los resultados de los estudios de conducción nerviosa pueden observarse la falta de amplitud de los SNAP dorsorradiales o su ausencia.

### Atrapamiento de los nervios musculocutáneos

Los nervios musculocutáneos salen de los troncos superiores y medios del plexo braquial, penetran en el músculo *coracobrachialis* y bajan por la cara anterior de la parte superior del brazo entre los dos músculos que inervan, el bíceps *brachii* y *brachialis*. Aunque la mayoría de los casos se deben a neuropatías idiopáticas del plexo braquial, este nervio también puede lesionarse a causa de la dislocación del hombro, secundaria a una anestesia general, o por ejercicios intensos como levantar pesos. En la parálisis del transportador de alfombras el nervio se comprime por la presión reiterada de objetos pesados sobre el hombro sostenidos por el brazo (Sander et al. 1997). En el diagnóstico diferencial debe incluirse la radiculopatía de C6, plexopatía restrictiva braquial y la lesión del tendón del bíceps.

Clínicamente, los pacientes con mononeuropatía musculocutánea presentan debilidad y atrofia del bíceps *brachii* y de los músculos del *brachialis*, disminución del reflejo del bíceps *brachii* y pérdida de la sensibilidad sobre la zona anterolateral del antebrazo. El EMG demuestra denervación limitada a los músculos bíceps *brachii* y *brachialis*. En los estudios de conducción nerviosa se ven CMAP disminuidos de bíceps musculocutáneos y una respuesta sensitiva cutánea antebraquial lateral de baja amplitud.

La recuperación espontánea es la regla. La inyección local de corticosteroides puede causar una mejoría del dolor. La descompresión quirúrgica debe valorarse si ésta no se produce.

### Atrapamiento del nervio supraescapular

El nervio supraescapular es una rama puramente motora del tronco superior del plexo braquial, que pasa a través de la hendidura supraescapular para inervar los músculos *supraspinatus* e *infraspinatus*. El atrapamiento se produce después de episodios repetitivos de tracción hacia delante de los hombros, un trastorno observado en ciertos deportistas, en especial jugadores de voleibol. Este nervio también puede verse afectado en una forma restringida de la neuropatía idiopática del plexo braquial. El síntoma cardinal es el dolor difuso en la parte pos-

tenor de los hombros. El dolor posee características articulares, porque la articulación acromioclavicular y las estructuras circundantes se encuentran inervadas por el nervio supraescapular. La atrofia y la debilidad se limitan a los nervios *supraspinatus* e *infraspinatus*. Cuando existe una lesión grave del nervio supraescapular no puede realizarse la abducción lenta y sostenida del brazo desde una posición vertical al lado del tórax. Entre los diagnósticos diferenciales debe incluirse la rotura del tendón del manguito de los rotadores. En el EMG se observa denervación restringida a los músculos *supraspinatus* e *infraspinatus*. Las inyecciones locales de corticoesteroides pueden aliviar el dolor de forma temporal, aunque en ocasiones se requiere un tratamiento quirúrgico (Antoniou et al, 2001).

### Síndrome del nervio intercostobraquial

El nervio intercostobraquial es un nervio cutáneo sensitivo que nace de la segunda y la tercera raíces nerviosas e inerva a la piel de la superficie media del miembro superior, axila y parte de la pared torácica adyacente. El nervio puede ser lesionado en la mastectomía total modificada y en otros procesos quirúrgicos que afectan a la axila y a la región pectoral lateral (Wallace et al, 1996).

### Síndrome neurogénico de la salida torácica

El síndrome neurogénico de la salida torácica con déficits neurológicos objetivos es muy raro, y el diagnóstico suele ser incorrecto.

### Miembros inferiores

Las neuropatías por atrapamiento de los miembros inferiores se exponen en la Tabla 80.12.

### Lesiones del nervio ciático

El nervio ciático está formado por dos nervios diferentes, el nervio tibial posterior y el nervio común fibular (peroneo), que comparten la misma vaina desde la pelvis hasta la fosa poplítea. El nervio ciático puede ser vulnerable al atrapamiento cuando cruza sobre la cresta ciática a la salida de la pelvis. La mayoría de las lesiones del nervio ciático se producen por traumatismos, por fracturas desplazadas, por hematomas en el compartimento posterior del muslo, por inyecciones intramusculares y por complicaciones secundarias a la cirugía de reemplazo de cadera (Plewnia et al, 1999). La mononeuropatía ciática recurrente puede ser secundaria a una endometriosis que afecte al nervio en la cresta ciática. La compresión directa del nervio ciático es infrecuente, pero puede ocurrir durante un coma, una anestesia o al permanecer en sedestación durante periodos prolongados sobre una superficie dura («parálisis del viajero»). Alguna de las dos divisiones del nervio puede verse comprimida por un quiste de Baker en la fosa poplítea.

Una lesión completa del nervio ciático produce debilidad de los músculos flexores de la rodilla y de todos los músculos por debajo de ésta, además de pérdida de la sensibilidad en todo el pie, salvo una pequeña región inervada por el nervio safeno a la altura del maléolo medio. La división peronea se ve alterada con más frecuencia que la tibial posterior en las lesiones proximales del nervio ciático, y puede ser similar a una neuropatía peronea común. En estos pacientes la evidencia de la denervación a la altura de la cabeza corta de los músculos *biceps femoris* y *posterior tibialis* y un SNAP safeno o medioplatar anormal ayudan a localizar las lesiones proximales parciales del nervio ciático (Yuen y So, 1999). En algunas ocasiones el músculo piriforme

puede atrapar al tronco del nervio ciático en su trayecto por la superficie del músculo piriforme (síndrome piriforme). Sin embargo, esta presentación clínica es casi siempre secundaria a la lesión nerviosa en la raíz lumbosacra, en el plexo sacro o en otras localizaciones.

### Atrapamiento del nervio peroneal común

El atrapamiento del nervio peroneal común produce una neuropatía por atrapamiento en la pierna. Debido a la confusión entre los términos *peroneal* y *perineal*, el Federative Committee on Anatomic Terminology ha vuelto a denominar al nervio peroneal como *nervio fibular* (sólo en EE.UU.).

Este nervio es especialmente vulnerable en la región del cuello fibular cuando pasa a través del origen del músculo *fibularis* (*peroneus*) *longus*. Cerca de esta salida el nervio se divide en tres ramas: la superficial, la profunda y el nervio peroneal accesorio. La lesión del nervio peroneal común produce debilidad del pie, extensión de los dedos y eversión del pie, con caída de éste y marcha «en *steppage*». La afectación sensitiva se encuentra en la parte lateral y baja de las piernas, así como en el dorso del pie. La neuropatía peroneal puede estar causada por presión directa en el área de la cabeza peroneal, un cruce frecuente de las piernas, la pérdida de peso o una lesión recurrente por estiramiento resultado de un tobillo inestable que causa una excesiva inversión del pie. La colocación inapropiada de una escayola o una presión no advertida en pacientes débiles o que se encuentran inconscientes también pueden ser responsables de esta lesión nerviosa.

La mononeuropatía peroneal debe diferenciarse del síndrome compartimental tibial anterior, en el que el nervio peroneal profundo se ve comprimido por la inflamación muscular dentro del compartimento anterior, secundario a una lesión, ejercicio extremo, traumatismo o isquemia. Esto produce un síndrome agudo con dolor grave en las piernas, e inflamación y debilidad del pie y de los extensores de los dedos. El compartimento tibial anterior debe descomprimirse rápidamente mediante fasciotomía para evitar lesiones irreversibles del músculo y del nervio.

Los estudios de electrodiagnóstico son útiles para localizar lesiones y pueden ofrecer importantes claves para identificar la causa subyacente y el pronóstico. Aunque frecuentemente pueden demostrarse mediante EMG bloques de conducción o disminuciones localizadas en la región de la cabeza peroneal, a diferencia de lo esperado, el proceso patológico más frecuente es la pérdida axonal independiente de la causa. El EMG es importante para excluir otras localizaciones de lesiones del nervio como el nervio ciático, el plexo lumbosacro o la raíz del nervio L5.

El pronóstico es bueno en los casos de compresión aguda, mientras que en los pacientes con lesiones por estiramiento la recuperación se retarda. Es necesaria una valva ortopédica para mantener el tobillo y el pie ayudando a la marcha si hay una caída importante del pie. Los pocos pacientes que no mejoran de manera espontánea después de 3 meses, que continúan afectados de dolor o que presentan una lesión nerviosa peroneal lentamente progresiva pueden requerir la realización de estudios de RM y una exploración quirúrgica (Kim y Kline, 1996).

### Atrapamiento del nervio tibial posterior (síndrome del túnel tarsiano)

El atrapamiento del nervio tibial posterior se produce por detrás e inmediatamente por debajo del maléolo medio. En esta zona el ligamento lacinado (retináculo flexor) cubre el túnel tarsiano a través del cual pasa el nervio junto con los tendones de los músculos *tibialis*

*posterior*, flexor *digitorum longus* y flexor *hallucis longus*, la arteria y vena tibial posteriores. El dolor, de tipo urente, se localiza en los dedos y en la planta del pie. Cuando las ramas sensitivas del calcáneo se ven afectadas, aparece dolor en el talón. El examen físico suele revelar la existencia de alteraciones de la sensibilidad plantar y de la actividad de los músculos intrínsecos de los pies. La percusión en la localización de la compresión del nervio y la eversion de los pies pueden producir dolor y parestesia. Los resultados de los estudios electrodiagnósticos pueden confirmar el atrapamiento del nervio tibial posterior en el túnel tarsiano al demostrar la afectación de las fibras motoras del músculo abductor *digiti minimi* y del *abductor hallucis*, así como de las fibras sensitivas del plantar lateral y medio respetando al nervio safeno. El empleo de EMG es importante para excluir la afectación de los músculos proximales de los pies, como el músculo gastrocnemio. La mayoría de los casos en los que se sospecha la existencia de síndrome del túnel tarsiano se descartan cuando existe una neuropatía periférica generalizada, radiculopatía SI o dolor de pies no neurológico. Los hallazgos electrodiagnósticos a veces son difíciles de interpretar por procedimientos quirúrgicos fallidos previos en los pies que pueden haber lesionado los nervios que se están estudiando.

La inyección local de corticosteroides por debajo del ligamento lacinado puede aliviar los síntomas de manera temporal. En los casos raros en los que se tienen evidencias objetivas de la existencia de este síndrome es necesario realizar una descompresión quirúrgica para lograr unos resultados permanentes.

### **Lesiones del nervio safeno**

La gran mayoría de las lesiones del nervio safeno son iatrogénicas y secundarias a la realización de biopsias diagnósticas del nervio safeno, aunque la mononeuropatía del nervio safeno puede asociarse a otras intervenciones sobre las venas de los miembros inferiores o del quiste de Baker, traumatismos locales, calzado alto muy ajustado como botas de esquí o patines de hielo y, raramente, como forma de presentación de una mononeuritis vasculítica múltiple.

### **Lesiones del nervio femoral**

La mononeuropatía femoral es rara, pero puede producirse como resultado de un traumatismo directo o de una compresión aguda (p. ej., por un hematoma retroperitoneal) mayor que la de un atrapamiento crónico.

### **Atrapamiento del nervio femoral cutáneo lateral (meralgia parestésica)**

El nervio femoral cutáneo lateral, que es puramente sensitivo, desciende en posición medial a la parte anterosuperior de la espina iliaca debajo del ligamento inguinal para entrar en el muslo debajo de la *fascia lata* e inerva la piel de la parte anterolateral del muslo. La zona de atrapamiento más frecuente es a la altura del ligamento inguinal. Pocas veces el nervio puede verse afectado en su segmento proximal por tumores retroperitoneales o por una lesión durante la realización de una apendicectomía. El trastorno se produce en 4 de cada 10.000 individuos. Se ve con más frecuencia asociada con obesidad, pero puede ocurrir por estiramiento del músculo cuádriceps por un aumento del ejercicio, embarazo, ascitis, u otras causas que incrementan la presión intraabdominal. Entre otras causas se incluyen la compresión directa por un corsé o un cinturón, la fractura de la porción anterior

del hueso iliaco, o una inclinación pélvica causada por demasiado estrés sobre la musculatura abdominal. Los pacientes presentan adormecimiento, dolor urente y pinchazos en el muslo anterolateral. La presión del ligamento inguinal medial a la espina iliaca anterosuperior provoca disestesias y dolor referido. En algunos pacientes, el dolor se alivia al adoptar la posición en decúbito supino.

Los resultados de los estudios electrofisiológicos del nervio femoral y del músculo *quadriceps femoris* son normales, lo que ayuda a excluir la radiculopatía lumbar.

El bloqueo con anestesia local del nervio puede tener valor diagnóstico (Haim et al, 2006). El tratamiento consiste en medidas sintomáticas como descanso, analgésicos y pérdida de peso. Las alteraciones posturales deben corregirse. La neurólisis no suele ser útil.

### **Nervio ilioinguinal**

El nervio ilioinguinal es análogo a los nervios intercostales. Las ramas musculares inervan la porción baja de los músculos transversos abdominal y oblicuo interno. Los nervios sensitivos cutáneos inervan la piel sobre el ligamento inguinal y la base del escroto o de los labios. Debido a que el nervio toma un curso en zigzag, pasando a través de los músculos transversos abdominal y oblicuo interno, puede estar sujeto a una irritación mecánica. El dolor es referido a la ingle, y la debilidad de la pared inferior del abdomen puede predisponer a la formación de una hernia inguinal. Las causas más frecuentes son traumatismos, procedimientos quirúrgicos y cicatrices. El aumento en el tono muscular abdominal, ocasionado por posturas anormales como se ve en el dolor crónico de espalda o en la enfermedad de Parkinson, también puede ocasionar esta neuropatía.

El tratamiento conservador incluye reposo y administración de AINE. Puede ser necesaria la neurólisis en los casos refractarios o cuando se sospecha la presencia de una lesión mecánica.

### **Nervio obturador**

El nervio obturador es vulnerable al atrapamiento cuando pasa a través del canal obturador, por ejemplo por una hernia del obturador o en la osteitis del pubis. La neuropatía del obturador se asocia con mayor frecuencia con neoplasias malignas pélvicas (próstata, cuello uterino o útero). También puede verse como una complicación quirúrgica, en especial de cirugías retroperitoneales extensas o linfadenectomías pélvicas laparoscópicas y durante la intervención de prótesis total de cadera. Otras causas son traumatismos, quistes sinoviales de la cadera y diabetes. El atrapamiento produce un dolor irradiado desde la ingle al lado interno del muslo que con frecuencia es difícil de diferenciar del dolor de un procedimiento o de un traumatismo reciente. Algunos pacientes tienen debilidad del flexor de la cadera como un signo de localización falso. Aunque este fenómeno puede explicarse por el dolor, en general se produce por incapacidad mecánica de los flexores de cadera si hay aductores del muslo débiles. La exploración con TC o la RM pélvica son útiles para localizar tumores primarios o metástasis pélvicas. El EMG es adecuado para el diagnóstico y la exclusión de otras causas que poseen síntomas similares (Sorenson et al, 2002).

Esta neuropatía por atrapamiento se trata de manera conservadora, con frecuencia con buenos resultados, en especial en el caso de síntomas de inicio agudo. Si estos tratamientos fallan o si la sintomatología progresa y afecta a otros nervios en la región, deben descartarse cuidadosamente la existencia de tumores malignos ocultos pélvicos o retroperitoneales.

### Neuritis sensitiva migratoria de Wartenberg

En este proceso patológico no infrecuente, pero poco descrito, una mononeuritis compleja sensitiva pura con remisiones y recaídas se asocia con la pérdida de sensibilidad y con dolor en la distribución de los nervios afectados. El inicio es súbito y el dolor se ve desencadenado por los movimientos y, sobre todo, por el estiramiento de los miembros afectados. Pueden verse afectados diferentes nervios cutáneos. Las fibras nerviosas motoras no suelen estar afectadas. Con las pruebas de laboratorio no consigue detectarse ninguna causa subyacente, pero a veces en la biopsia del nervio safeno pueden observarse cambios inflamatorios o una vasculitis, con pérdida irregular de fibras nerviosas y signos de degeneración axonal indicativos de un proceso isquémico. Pocas veces también se observan depósitos de IgG alrededor de los vasos sanguíneos. El dolor y las áreas de pérdida sensitiva con frecuencia se recuperan en semanas o meses, pero la mejoría puede ser parcial. Los síntomas pueden repetirse en la misma o en otras localizaciones. Con frecuencia se confunde con otras enfermedades, como esclerosis múltiple, aunque las áreas discretas de déficit sensitivo e irritación nerviosa en varios nervios cutáneos deberían indicar el diagnóstico adecuado. El diagnóstico diferencial siempre debe incluir enfermedades como

diabetes, lepra, vasculitis, sarcoidosis, perineuritis sensitiva y, raramente, NHPP (Nicolle et al, 2001; Zifko y Hahn, 1997).

### Mononeuropatía hipertrófica perineural localizada

Se trata de una mononeuropatía dolorosa lentamente progresiva muy poco frecuente que afecta a pacientes adultos jóvenes, que no se localiza en áreas de atrapamiento, que está causada por un estiramiento focal fusiforme del nervio afectado y que también se denomina *neuropatía hipertrófica localizada* o *perineurinoma* (Simmons et al, 1999). Aunque puede verse afectado cualquier nervio, con frecuencia se produce en los nervios radial, interóseo posterior, tibial y ciático. El estiramiento fusiforme en general está compuesto por «espirales semejantes a bulbos de cebolla» formadas por capas de células perineurales (Fig. 80.7B). Los bulbos de las espirales se marcan con antígenos de membrana epitelial. La causa de la proliferación celular perineural se desconoce. Los síntomas habituales son dolor, debilidad lentamente progresiva y atrofia en la zona de distribución del nervio afectado. Los síntomas sensitivos son menores, aunque las fibras nerviosas sensitivas se encuentran, obviamente, afectadas. En los resultados de los estudios electrodiagnósticos se observa una mononeuropatía axonal y éstos ayudan a precisar la

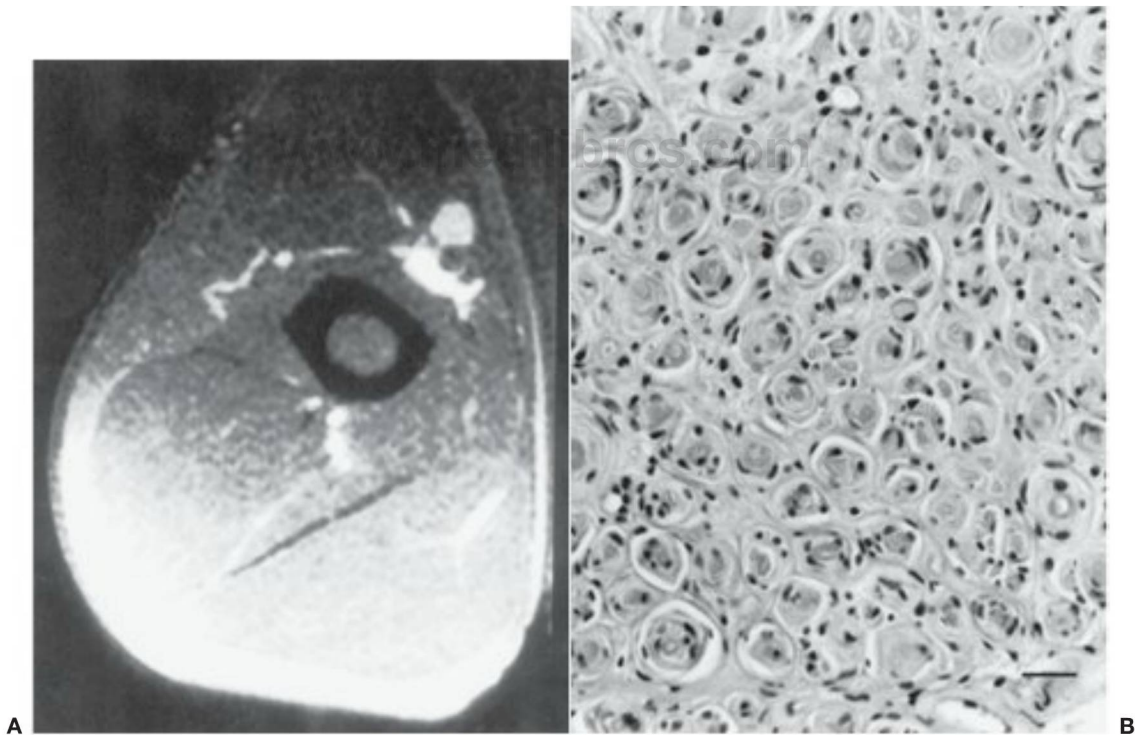


FIGURA 80.7 A, Imagen de resonancia magnética del brazo derecho unos 10 cm en localización proximal respecto a los epicóndilos que demuestra un engrosamiento del nervio mediano posterior a la inyección de gadolinio. El engrosamiento fusiforme del nervio se extiende aproximadamente 4 cm de largo y mide en su máximo grosor 7 mm de diámetro. B, Biopsia fascicular del engrosamiento del nervio mediano en la que se observan numerosas estructuras similares a un bulbo de cebolla. Por Inmunohistoquímica los bulbos de cebolla consisten en células positivas para los antígenos de membrana epitelial, lo que confirma su origen perineural. (Hematoxilina y eosina; tamaño original x80; barra = 20  $\mu$ m.) (Cortesía del Dr. P. J. Dyck, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

localización de la lesión focal del nervio. En la RM se ve un engrosamiento focal del nervio afectado, con aumento de la señal de las imágenes potenciadas en T2 y refuerzo con gadolinio (Fig. 80.7A).

La exploración quirúrgica y la biopsia fascicular realizadas por un cirujano experimentado en microcirugía de nervio periférico confirman el diagnóstico y excluyen la existencia de tumores malignos de la vaina periférica del nervio, diagnóstico diferencial difícil sin biopsia. Se ha propuesto la resección quirúrgica del segmento de nervio afectado con reparación con injerto, pero debido a la naturaleza benigna del «tumor» y a su progresión muy lenta, el nervio afectado debería conservarse, aunque sea con una función parcial.

## NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

Las neuropatías hereditarias son un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades que tienen en común el comienzo insidioso y un curso indolente de años a décadas de vida. Crece rápidamente el número de trastornos hereditarios de los que se conoce un defecto metabólico o molecular, lo que ha permitido realizar una clasificación más precisa. Para muchas otras neuropatías hereditarias, como neuropatías motoras hereditarias o atrofas musculares espinales (v. Capítulo 78), neuropatías hereditarias motoras y sensitivas, y neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma (NHS), de las que aún no se ha identificado la anomalía genética subyacente, la clasificación todavía depende del fenotipo clínico, del modo de herencia y de la clase de neuronas predominantemente afectadas. Los principales avances en el entendimiento de las bases moleculares de las neuropatías hereditarias han surgido de la identificación de los *loci* cromosómicos o de los genes causales para un fenotipo de enfermedad, lo que ha llevado a la identificación de un número siempre creciente de genes que codifican un producto génico específico esencial para la mielina o la función axonal (Berger et al, 2002; Kamholz et al, 2000; Lupski, 1998; Scherer, 2006).

Aunque las neuropatías hereditarias son alteraciones frecuentes, la causa hereditaria puede continuar siendo desconocida en un alto porcentaje de pacientes (Klein, 2007). Para identificar una neuropatía hereditaria previamente no sospechada es básico obtener los antecedentes de los síntomas neuromusculares crónicos; obtener las historias familiares detalladas; buscar anomalías óseas como dedos del pie «en martillo», arco alto o escoliosis y, sobre todo, realizar evaluaciones neurológicas en los familiares de los pacientes. Estos últimos pueden no ofrecer de manera voluntaria información sobre sus trastornos o los de sus familiares por la escasez de síntomas positivos. Por ejemplo, las parestesias explicadas de forma espontánea son tres veces más comunes en las neuropatías adquiridas que en las hereditarias. No puede excluirse la posibilidad de que haya una neuropatía hereditaria incluso ante una historia familiar realmente negativa. Esta situación puede surgir en casos de muerte temprana de uno o los dos progenitores, de pocos familiares sanguíneos o de la existencia de una enfermedad autosómica recesiva. Además, las pruebas diagnósticas de ADN de las que se dispone han demostrado que un tercio de los casos aislados de neuropatías hereditarias pueden surgir de mutaciones génicas de novo (Boerkoel et al, 2002). Es aconsejable considerar la posibilidad de una neuropatía hereditaria en un paciente con una neuropatía «adquirida» crónica resistente al tratamiento.

### Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (neuropatía hereditaria sensitivomotora)

El síndrome de atrofia muscular peroneal o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) fue descrito por primera vez en la segunda mitad

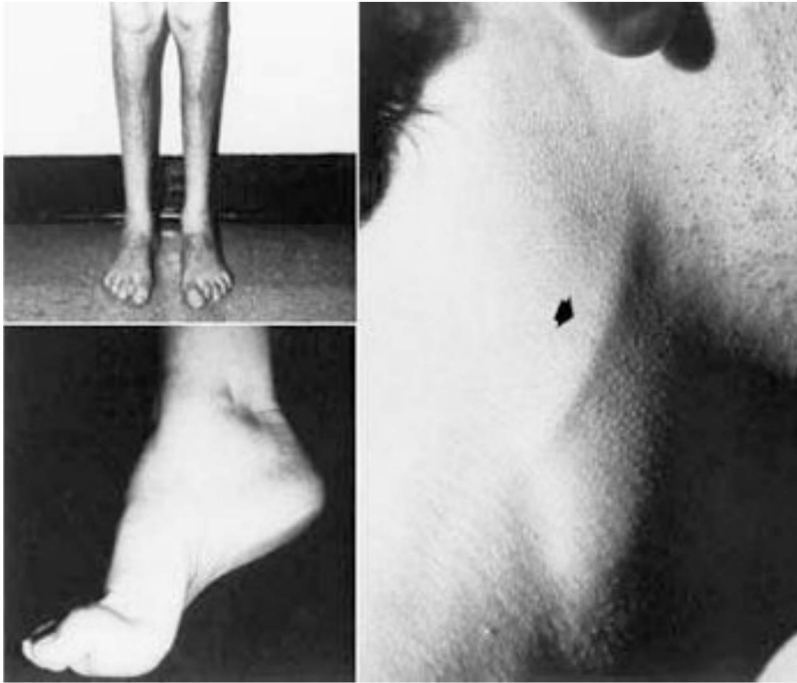
del siglo XIX por Charcot y Marie en París y Tooth en Londres. La enfermedad de CMT es la neuropatía congénita más frecuente, con una prevalencia estimada de un caso por cada 2.500 personas en EE.UU. Los estudios clínicos combinados con estudios electrofisiológicos y biopsia del nervio safeno en un gran número de familias con atrofia del músculo peroneo permitieron dividir la enfermedad en dos grandes grupos: 1) la forma hipertrófica y desmielinizante de la enfermedad de CMT o CMT 1, anteriormente conocida como neuropatía hereditaria motora y sensitiva (NHMS) de tipo I, en la que se observa una importante reducción en las VCN motoras y hallazgos de desmielinización y formaciones «en capa de cebolla» en la biopsia del nervio, y 2) la forma axonal de la enfermedad de CMT (CMT2), CMT2 (antes NHMS de tipo II), en la cual las VCN motoras son normales o casi normales con hallazgos de pérdida axonal sin desmielinización en la biopsia del nervio (Harding, 1995). El fenotipo de atrofia del músculo peroneo sin afectación sensitiva en el examen clínico o electrofisiológico se ha clasificado como una atrofia muscular espinal distal hereditaria. Una forma más grave de neuropatía desmielinizante, que se inicia en la primera infancia, se conoce como *enfermedad de Déjerine-Sottas*.

Tanto la enfermedad de CMT1 como la enfermedad de CMT2 poseen un patrón de aparición autosómico dominante. Una reducida parte de los casos se presentan en forma esporádica o sólo en hermanos, y se han atribuido a una transmisión autosómica recesiva o a mutaciones genéticas de novo. Debido a la gran variabilidad que existe en la expresión clínica entre los afectados en la enfermedad de tipo dominante, la enfermedad con patrón de tipo recesivo debe considerarse sólo una vez que los estudios clínicos y electrofisiológicos de ambos padres se ha confirmado que son normales; incluso cuando la causa no es parental, la mayoría de estos pacientes se parecen fenotípicamente a la CMT1. Se ha descrito un número creciente de subtipos genéticos en cualquiera de estos grupos.

### Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1

En la enfermedad de CMT1 los síntomas suelen comenzar durante la primera o la segunda décadas de la vida. Esta enfermedad se caracteriza por una debilidad lentamente progresiva, atrofia muscular y alteración sensitiva que afecta sobre todo a las piernas distales. Con frecuencia se encuentran deformidades de los pies y problemas para correr o caminar por debilidad simétrica y atrofia de los músculos intrínsecos del pie, peroneo y tibial anterior. En dos tercios de los pacientes los brazos se ven afectados más adelante. En el examen se observan un pie cavo y dedos de los pies «en martillo» en casi tres cuartas partes de los pacientes adultos; cifosis leve en aproximadamente una décima parte, y nervios periféricos hipertróficos y palpables en una cuarta parte (Fig. 80.8). Se producen deformidades del pie por la debilidad muscular crónica y desequilibrio entre los músculos extensores intrínsecos y extensores largos de pies y dedos (un proceso similar causa dedos «en garra» en casos más avanzados). La ausencia de reflejos en los tobillos es universal y se asocia con frecuencia con ausencia o reducción de los reflejos de rodilla y del miembro superior. En general se encuentra en el examen cierto grado de afectación sensitiva distal (disminución de la sensación vibratoria y menor tacto en pies y manos), aunque pocas veces es sintomático. En ocasiones los pacientes presentan un temblor postural esencial en los miembros superiores, y estos casos han sido clasificados como afectados de *síndrome de Roussy-Lévy*, pero las pruebas actuales indican que no se trata de una entidad clínica o genética distinta. La gravedad de la neuropatía en los





**FIGURA 80.8** Atrofia de piernas, pie cavo e hipertrofia del nervio auricular (flecha) en un paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1.

familiares afectados varía de forma importante. Aproximadamente un 10% de los pacientes con VCN lentas puede estar asintomáticos. En mujeres con la enfermedad de CMT1, ésta puede exacerbarse durante el embarazo. Este empeoramiento es temporal en un tercio de los pacientes, pero es progresivo en el resto.

En los estudios de conducción nerviosa motora se observa un enlentecimiento uniforme mayor del 25% del límite inferior de lo normal de forma uniforme en todos los nervios. Se utilizan más las pruebas de conducción motora de los nervios de miembros superiores que los estudios de los nervios de las extremidades inferiores porque la degeneración de las fibras distales en los pies con frecuencia es grave y prácticamente completa. Una velocidad de conducción por debajo de 38 m por segundo en el nervio mediano en el antebrazo se ha propuesto como valor de corte para distinguir entre la enfermedad de CMT tipos 1 y 2. Aunque este valor de corte es útil, puede ser confuso si se aplica de forma demasiado estricta. Las conducciones sensitivas son también anormales. Los SNAP suelen estar ausentes en los estudios de superficie. Los estudios hematológicos y bioquímicos sistemáticos son normales. El LCR también es normal, lo que ayuda a diferenciar el trastorno de la polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria, en la que las proteínas del LCR suelen estar elevadas. En la biopsia del nervio safeno se observan los cambios habituales de una neuropatía hipertrófica caracterizada por la formación de bulbos de cebolla, aumento de la frecuencia de las fibras con segmentos de desmielinización y de remielinización, un aumento del área endoneural y pérdida de fibras gruesas mielínicas (Fig. 80.9).

Se han identificado mutaciones génicas, que afectan de manera predominante a genes de las proteínas de mielina y de las células de Schwann, y que explican unas tres cuartas partes de las familias con enfermedad de CMT1 (v. Capítulo 43).

### **Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2**

La enfermedad de CMT2 constituye una tercera parte de todas las enfermedades de CMT autosómica dominante. Se asocia con mutaciones en los genes que afectan a procesos intracelulares como transporte axonal, tráfico de membranas y traducción (v. Capítulo 43). Los síntomas clínicos aparecen de forma más tardía que en la enfermedad de CMT 1, más comúnmente en la segunda década de la vida, pero pueden retrasarse hasta la etapa adulta media o más tarde. Las deformidades espinales y de los pies tienden a ser menos importantes en la enfermedad de CMT 1. Las características clínicas recuerdan estrechamente a las de la enfermedad de CMT1, pero difieren de ésta en que los nervios periféricos no se encuentran dilatados y la afectación de los miembros superiores, el temblor y la arreflexia general se presentan con menor frecuencia. En casos concretos en ocasiones es imposible determinar el tipo de enfermedad de CMT sólo a partir de las manifestaciones clínicas. Cerca de un 20% de los pacientes son asintomáticos. La CMT2A1, ligada al cromosoma 1p35, está causada por una mutación en la proteína cinesina que interviene en el transporte axonal de vesículas sinápticas. La CMT2A2, responsable de la mayoría de familias con CMT2, comparte manifestaciones clínicas de debilidad y atrofia con la CMT2A1, pero el inicio es más temprano y más grave. También puede asociarse con atrofia óptica. Está causada por mutaciones en el gen mitofusina 2 (*MFN2*) con un *locus* en el cromosoma 1p36-p35. La proteína MFN2 es una proteína de fusión mitocondrial expresada de forma ubicua en muchos tejidos, incluidos los nervios periféricos. En la CMT2B, ligada al cromosoma 3q13-22, existe una pérdida sensitiva importante con ulceraciones de los pies (De Jonghe et al, 1997). Esta forma de CMT es clínicamente muy similar a la neuropatía hereditaria sensitiva de tipo I (NHS1), pero sin el dolor lancinante espontáneo.

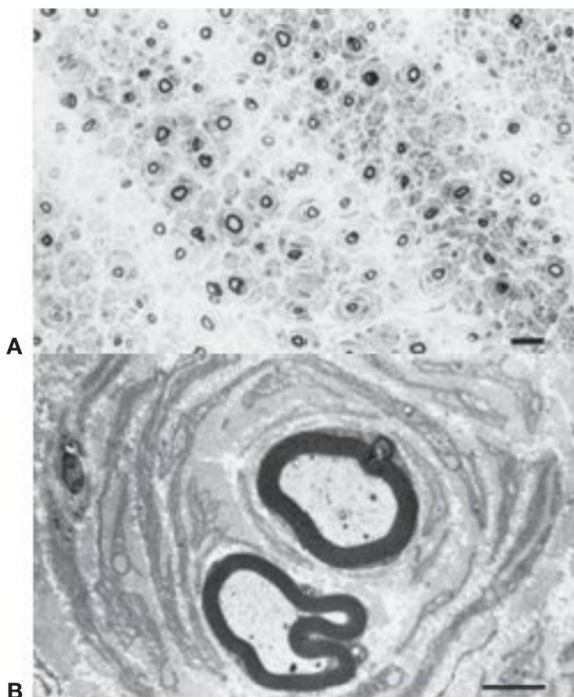


FIGURA 80.9 Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1.

A, Sección transversal del nervio safeno en la que se observan numerosos bulbos de cebolla. (Azul de toluidina; barra = 20  $\mu$ m.) B, Microfotografía electrónica de una formación en bulbo de cebolla. Dos pequeñas fibras mielínicas están rodeadas por múltiples capas de células de Schwann. (Barra = 0,5  $\mu$ m.)

Otro subgrupo distinto de pacientes muy afectados, denominado CMT2C (localizado en el cromosoma 12q24), desarrolla debilidad de cuerdas vocales y del músculo intercostal y diafrágico. Por la insuficiencia respiratoria, la esperanza de vida de estos pacientes está acortada. La CMT2D, localizada en el cromosoma 7p14, se caracteriza por debilidad y atrofia, que es más grave en las manos que en los pies. En la CMT2E, algunos pacientes de la misma familia y con un fenotipo de CMT2 por lo demás habitual pueden presentar un retraso de la conducción nerviosa motora, por debajo del valor de corte de 38 m por segundo, y un fenotipo clínico más grave. Esta forma de CMT está causada por mutaciones en los genes que codifican la subunidad ligera de los neurofilamentos (N-FL) y los pacientes pueden tener engrosamiento axonal (axones gigantes) y desmielinización secundaria significativa en biopsias de nervio safeno (Fabrizi et al, 2006). La CMT2F, causada por mutaciones en la proteína pequeña del shock térmico 27 (Hsp27) se caracteriza por un inicio más tardío (35-60 años), deterioro sensitivo leve y VCN retrasadas de forma lenta a moderada de extremidades inferiores, pero velocidades normales o algo reducidas en las extremidades superiores. La mutación en HSP27 puede alterar la formación de la red estable de neurofilamentos que es esencial para el mantenimiento de los nervios periféricos. La CMT2G, descrita en una familia española, tiene el mismo *locus* génico que la CMT4H (v. apartados sobre la enfermedad de tipo 4) en el cromosoma 12q12-q13.3, y se inicia de los

9 a los 76 años de edad. La CMT2J, también denominada CMT2 con MPZ (proteína mielina cero) se asocia con anomalías pupilares (pupila de Adie) y pérdida auditiva. La CMT2L está causada por una mutación en el gen *HSPB8* y se asocia con manifestaciones por lo demás habituales del genotipo de CMT2.

La VCN puede ser normal o estar levemente reducida. Los SNAP están siempre ausentes o con una amplitud reducida. En la biopsia del nervio safeno se observa pérdida preferente de fibras gruesas mielínicas sin desmielinización significativa; puede haber grupos aislados de regeneración de fibras mielínicas, una característica de la regeneración axonal.

### Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X (CMT1X)

La enfermedad de CMTX es fenotípicamente similar a la CMT1. La afectación en el sexo masculino suele ser más grave, y las mujeres presentan neuropatía leve o pueden estar asintomáticas. No se produce la transmisión «hombre a hombre». La CMTX explica el 7-16% de todas las formas de CMT, la segunda forma más común de ésta. Está causada por numerosas mutaciones en *GJB1*, el gen que codifica la conexina 32 (Cx32). Las conexinas son una familia de genes muy relacionados que codifican un grupo de proteínas formadoras de canales. Cx32 se expresa en células de Schwann y oligodendrocitos, regiones de mielina no compacta (incisuras y paranodos), además de otras células no neurales. Se ha descrito que algunas mutaciones de Cx32 se asocian con una afectación del SNC con anomalías de la sustancia blanca por espectroscopia con RM y RM. potenciales evocados auditivos del tronco encefálico anormales y sordera (Murrut et al, 2006). En pacientes con dos mutaciones, *R142W* y *C168Y*, se ha descrito un interesante fenómeno de ataxia transitoria y aguda, disartria y debilidad después de permanecer a grandes alturas y que se asocia con anomalías de la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) detectadas por RM (Paulson et al, 2002). Esto indica que debería advertirse a los pacientes con CMTX sobre el hecho de viajar a grandes alturas. Se ha propuesto que las mutaciones de Cx32 pueden causar estas anomalías al reducir el número de uniones intercelulares funcionales entre oligodendrocitos y astrocitos, haciéndolos más susceptibles a cambios en el intercambio intercelular de iones y pequeñas moléculas que se produce en situaciones de estrés metabólico (p. ej., a gran altura). Los hombres con CMTX presentan un retraso significativo de la VCN, mientras que en mujeres heterocigotas, el retraso es paralelo a la pérdida de amplitud del CMAP. Las respuestas evocadas auditivas del tronco encefálico con frecuencia son anormales. En la biopsia de nervio se observa un cuadro de pérdida axonal y desmielinización.

### Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 3 o enfermedad de Déjerine-Sottas

La enfermedad de CMT3 o de Déjerine-Sottas (DSS) es una rara neuropatía hipertrófica progresiva con comienzo en la infancia. Sus características son retraso del desarrollo motor; debilidad proximal, arreflexia global, dilatación de los nervios periféricos, y una invalidez grave. Aunque en un principio se le atribuyó una transmisión de tipo autosómico recesivo, la mayoría de los casos son esporádicos y en ocasiones son el resultado de una nueva mutación dominante.

La velocidad de la conducción motora se encuentra muy enlentecida, a veces a menos de 10 m por segundo. Las proteínas del LCR sue-



len estar aumentadas. Patológicamente los cambios «en bulbo de cebolla» se asocian con hipomielinización y pérdida de fibras mielínicas. El defecto en la mielinización se confirma por un incremento en la proporción del diámetro axón/fibra. Los casos congénitos de neuropatía con hipomielinización probablemente suponen una variante de la enfermedad de CMT3 y representan el final de un espectro de defectos en la mielinización. La DSS es genéticamente heterogénea y está causada por diferentes mutaciones genéticas de proteínas estructurales de la mielina y de factores de transcripción (v. Capítulo 43).

### Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4

La CMT4 consta de varios subgrupos: CMT4A, CMT4B1 y 2, CMT4C, CMT4D, CMT4E, CMT4F y CMT4H. Todas se heredan de forma autosómica recesiva y se caracterizan por iniciarse al principio de la infancia y por una debilidad progresiva, que causa incapacidad para caminar en la adolescencia. Cada subgrupo es raro y tiende a ser más común en ciertas poblaciones endogámicas. Todos los grupos tienen en común una alteración de la mielinización normal de los axones. Las manifestaciones clínicas y electrofisiológicas son similares en varios de estos subtipos con CMT3. Los estudios de VCN están retrasados (20-30 m por segundo); las proteínas del LCR son normales. En la biopsia del nervio se observa una pérdida de fibras mielínicas, hipomielinización y bulbos de cebolla. En la CMT4B1 se evidencia un plegamiento irregular y redundancia de bucles de mielina en las biopsias del nervio. Los niños afectados con CMT4B2 también presentan glaucoma congénito, que les lleva a la pérdida de visión. La CMT4C, caracterizada por escoliosis frecuente y grave, se relaciona con el cromosoma 5q31-q33 y está causada por una mutación del gen *SH3TC2* (Azzedine et al, 2006). La CMT4D se inicia en la infancia, pero progresa hacia la quinta década de la vida. Se asocia con manifestaciones dismórficas y pérdida auditiva. La CMT4E es una forma de neuropatía hipomielinizante congénita, que se asocia con mutaciones en los genes *PMP-22*, *P<sub>0</sub>* y *ERG2* (respuesta de crecimiento temprano). Estos casos con frecuencia se clasifican como enfermedad de CMT3. La presentación fenotípica de la CMT4F es similar a la de la CMT3, aunque las mutaciones se producen en el gen *periaxina* que produce una proteína asociada a la membrana que sólo se expresa en células de Schwann mielinizantes. La CMT4H es similar a la CMT2G en cuanto al locus genético, pero es clínicamente más grave, se inicia en la primera infancia y tiene una hipomielinización nerviosa importante.

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

Un grupo de familias con atrofia muscular peronea presentan otras características como atrofia óptica, degeneración pigmentaria de la retina, sordera y paraparesia espástica. En ocasiones se han comunicado pacientes con afectación cardíaca, pero estudios prospectivos en familias no encontraron asociación alguna entre miocardiopatía y enfermedad de CMT. Un síndrome de PDCI que responde a prednisona e inmunosupresión se comunicó en pacientes con enfermedad de CMT hereditaria por mutación de MPZ (Watanabe et al, 2002), lo que evidenció que otros factores no genéticos deben desempeñar un papel en la expresión clínica del gen mutante. Cualquier paciente con neuropatía hereditaria que presenta un deterioro rápido reciente debería considerarse como afectado de PDCI secundaria y debe ser tratado con inmunodepresores, como corticosteroides o dosis altas de inmunoglobulina intravenosa.

### Avances moleculares de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y enfermedades relacionadas

Los principales avances en la genética molecular de la enfermedad de CMT y de la neuropatía sensitiva y hereditaria motora se han realizado en años recientes (Fig. 80.10) (Bennett y Chance, 2001; Berger et al, 2002; Kamholz et al, 2000; v. Capítulo 43). El mecanismo molecular en la mayoría de los pacientes con enfermedad de CMT es un reordenamiento de ADN en el cromosoma 17p11.2. En el 70% de los casos de CMT tipo 1A aparece una duplicación en tándem de 1,5 megabases. El gen de la proteína mielínica periférica (*PMP-22*) cae dentro de la duplicación de CMT1A produciendo tres copias del gen *PMP-22* dosis-sensible. La *PMP-22* es una glucoproteína de membrana que se encuentra en la porción compacta de la vaina de mielina periférica. Sigue sin conocerse la función exacta de la *PMP-22* en el nervio normal. Una pequeña parte de los pacientes con CMT1A tiene mutaciones puntuales, similares al modelo animal de ratones con mutaciones *trembler* y *trembler J* que presentan una neuropatía hipomielinizante grave. La función normal de la *PMP-22* continúa siendo desconocida. Una delección de la misma región de 1,5 megabase en el cromosoma 17p11.2 se encuentra en el 85% de los pacientes con NHPP, lo que da como resultado una sola copia del gen normal *PMP-22*. La duplicación en CMT1A o la delección en NHPP se producen por acontecimientos recíprocos de recombinación en la célula germinal masculina durante la meiosis. La duplicación o la delección de *PMP-22* puede detectarse en

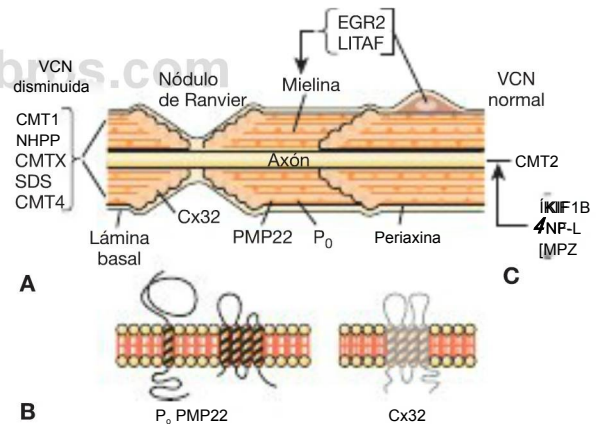


FIGURA 80.10 A, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y enfermedades relacionadas: CMT1, CMT ligada a X (CMTX), neuropatía hereditaria con tendencia a las parálisis por presión (NHPP), síndrome de Déjerine-Sottas (DSS) y CMT4 son alteraciones hereditarias de la mielina. CMT2 es una alteración axonal primaria. Las alteraciones en el gen de la proteína periférica de la mielina-22 (*PMP-22*) se producen en la mayoría de los pacientes con CMT1A y NHPP. B, Mutaciones puntuales de estos genes (conexina-32 [*Cx32*], proteína cero de la mielina [*MPZ*, *P<sub>0</sub>*], *PMP-22*, *ERG2*, *periaxina*) dan como resultado CMTX, CMT1B, CMT1A, DSS y CMT4. Las mutaciones en el gen *LITAF* causan la CMT1C. C, Las mutaciones puntuales del gen *KIF1B* y *NF-L* y las mutaciones específicas *MPZ* puntuales dan como resultado CMT2. VCN: velocidad de conducción nerviosa. (Adaptada con permiso de: Lupski, J. R. 1998, «Molecular genetics of peripheral neuropathies», en *Molecular neurology*, ed. J. D. Martin, Scientific American, New York. Reservados todos los derechos.)

muestras sanguíneas mediante electroforesis de campo pulsado seguida por hibridación con fragmentos específicos de la unión de la duplicación CMT1A o con pruebas citogenéticas con una prueba PMP-22 para fluorescencia en hibridación in situ.

La *proteína cero de la mielina* ( $P_0$ ; gen símbolo *MPZ*) es la principal glucoproteína de la mielina periférica y se cree que funciona como una molécula de adhesión en la formación y la compactación de la mielina periférica. Es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas con dominios intracelulares y transmembrana extracelulares característicos. Las mutaciones en el gen que codifica para *MPZ*, localizadas en el cromosoma 1q22-23, se han asociado con CMT1B, DSS y neuropatía hipomielinizante congénita. Diferentes mutaciones de la *MPZ* producen efectos morfológicos divergentes en la vaina de mielina que consisten en una mielina no compactada o en plegamientos focales de la mielina (Gabreëls-Festen et al, 1996). Las mutaciones específicas *MPZ* puntuales se han asociado con un fenotipo CMT2, con sólo un ligero enlentecimiento en las velocidades de conducción nerviosa (Marrosu et al, 1998). La mutación Thr 124 Met en el gen *MPZ* se ha detectado en varias familias con un fenotipo distintivo CMT2, caracterizado con un comienzo tardío, una importante pérdida de la sensibilidad y, en ocasiones, sordera y alteraciones pupilares (De Jonghe et al, 1999).

El *gen 2 de respuesta temprana de crecimiento* (*EGR2*) codifica un factor de transcripción de un canal de zinc expresado en células mielinizantes de Schwann que regulan la expresión de las proteínas de mielina PMP-22,  $P_0$ , Cx32 y periaxina (Kamholz et al, 2000). Las mutaciones puntuales del gen *EGR2* se han descrito en pacientes con CMT1D, DSS y neuropatía hipomielinizante congénita (Timmerman et al, 1999; Warner et al, 1998). La afectación respiratoria y la disfunción de los pares craneales se suelen asociar de forma habitual con mutaciones *EGR2* (Szigeti, 2007).

La *conexina-32* (Cx32) es una proteína de los espacios de unión que se encuentra en los nudos no compactados paranodales y en las incisuras Schmidt-Lantermann del citoplasma de las células de Schwann, codificada por un gen de cuatro axones localizado en el cromosoma Xq. Como una proteína de unión gap, Cx32 forma pequeños canales que facilitan la transferencia de iones y pequeñas moléculas entre las células de Schwann y axones. Cx32 también se expresa en el SNC en células oligodendrogiales, lo que podría explicar la frecuente alteración de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral encontrada en hombres. Se han identificado más de 200 mutaciones diferentes en Cx32 en familiares con CMTX. Las correlaciones fenotipo/genotipo entre pacientes con estas mutaciones indican que la mayoría de las mutaciones puntuales dan lugar a un fenotipo ligeramente anormal, mientras que las mutaciones sin sentido y las mutaciones por cambio del punto de corte producen fenotipos con alteraciones más graves (Ionasescu et al, 1996a). Debe considerarse el análisis de la mutación de Cx32 en cualquier paciente cuya historia familiar no indique una transmisión «hombre a hombre».

La denominación de CMT1C se reserva para familias con CMT1 autosómica dominante no relacionadas con CMT1A ni con CMT1B. Tres de estas familias presentaron una afectación del cromosoma 16p13, y se han hallado mutaciones puntuales en el gen *LITAF* (factor inducible lipopolisacárido de factor de necrosis tumoral a [TNFa]), que codifica una proteína liposomal que puede desempeñar un papel en las vías de degradación de las proteínas (Street et al, 2003). Los individuos afectados de estas familias manifiestan síntomas característicos de CMT1.

La *periaxina* es una proteína asociada con el citoesqueleto que une el citoesqueleto de las células de Schwann con la lámina basal, lo que es necesario para estabilizar la vaina de mielina madura. Se han

descrito translocaciones y mutaciones sin sentido en el gen de la periaxina en familias con DSS y CMT tipo 4F tipo autosómica recesiva (Takashima et al, 2002).

Mutaciones puntuales de proteínas de transducción de señales como la proteína 2 relacionada con la miotubularina (MTMR2), N-myc regulada por el gen 1 (*NDRG1*) y la proteína 1 de diferenciación inducida por gangliósidos se encuentran en la neuropatía desmielinizante autosómica recesiva grave de comienzo en la infancia o CMT4. Las mutaciones *MTMR2* generan una neuropatía grave desmielinizante caracterizada por espirales de mielina plegada en forma focal (Houlden et al, 2001b). Las mutaciones de *GDAP1* son probablemente la causa más común de CMT autosómica recesiva y pueden dar lugar a fenotipos desmielinizantes o axonales (Nelis et al, 2002).

En general, los reordenamientos de ADN como la duplicación o delección PMP-22 producen fenotipos clínicamente menos graves que las mutaciones puntuales de las proteínas estructurales de la mielina o del gen del factor de transcripción *EGR2*. La mayoría de las mutaciones conocidas causan manifestaciones clínicas en pacientes heterocigotos, ya sea como una mutación dominante que aumenta o que disminuye la función. Se han comunicado en raras ocasiones mutaciones recesivas en *PMP-22*, *EGR2*, *MTMR2*, *NDRG1* y periaxina (Lupski, 2000). Se han comercializado pruebas de secuenciación del ADN que están disponibles en los laboratorios para *PMP-22*, *Cx32*, *MPZ*, *EGR2* y periaxina.

La CMT puede clasificarse por el modo de transmisión (autosómica dominante, ligada al X y raramente autosómica recesiva), por el *locus* del cromosoma o por el gen causal (Tabla 80.13). La clasificación continúa siendo flexible y cambia continuamente por las revisiones de los expertos basadas en nuevos descubrimientos moleculares. Una lista actualizada de los *loci* y genes puede encontrarse en la base de datos de las mutaciones asociadas con CMT (<http://molgen-www.uia.ac.be/CMTMutations/>). La DSS, antiguamente denominada CMT3, puede tener un nombre poco útil, ya que es genéticamente heterogénea, causada por diferentes proteínas estructurales de la mielina y mutaciones del gen del factor de transcripción. Se ha propuesto reservar el nombre de CMT3 para algunos tipos raros de neuropatía axonal o autosómica recesiva (Vane, 2000).

### Revisión de los estudios electrofisiológicos de las neuropatías desmielinizantes hereditarias

El enlentecimiento uniforme de la velocidad de conducción se ha utilizado para diferenciar la CMT 1 de las neuropatías desmielinizantes adquiridas. El enlentecimiento uniforme a lo largo de la longitud de los nervios indica la existencia de una mielinopatía hereditaria que afecta a la conducción de todos los nervios y segmentos nerviosos en el mismo grado. La disminución de la conducción se desarrolla en los primeros 5 años de edad y no cambia de manera apreciable después de esta edad. Los déficits neurológicos se correlacionan con las reducciones en CMAP y con la amplitud de los potenciales de acción nerviosos sensitivos, lo cual indica que la debilidad clínica da como resultado un número reducido de axones. Por el contrario, la neuropatía desmielinizante adquirida da como resultado una disminución de la conducción multifocal o no uniforme, junto con una excesiva dispersión temporal y un bloqueo de la conducción.

Lewis et al (2000) revisaron el valor de los estudios electrofisiológicos en las neuropatías desmielinizantes y correlacionaron los cambios en la conducción con el diagnóstico molecular. Un enlentecimiento uniforme de la conducción se detecta en los pacientes con CMT1A con duplicaciones o mutaciones puntuales *PMP-22*; CMT 1B con mu-

TABLA 80.13

**Clasificación genética molecular de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth  
y enfermedades relacionadas (2002)**

ENFERMEDAD	LOCUS	GEN	MECANISMO	PRUEBA DE DIAGNÓSTICO DISPONIBLE
<b>CMT1</b>				
CMT1A	17p11.2	<i>PMP-22</i>	Duplicación > MP	Sí
CMT1B	1q22-q23	<i>MPZ</i>	MP	Sí
CMT1C	16p13.1	<i>LITAF</i>	MP	-
CMT1D	10q21	<i>EGR2</i>	MP	Sí
<b>CMTX</b>				
CMTX1	Xq13.1	<i>Cx32</i>	MP	Sí
CMTX2	Xq24	?	?	-
<b>CMT2</b>				
CMT2A	1p35	<i>KIF1B</i> <sup>a</sup>	MP	-
CMT2B	3q13-q22	?	?	-
CMT2C	12q24	?	?	-
CMT2D	7p15	?	?	-
CMT2E	8p21	<i>NF-L</i>	MP	Sí
CMT2P <sub>o</sub>	1q22	<i>MPZ</i>	MP	Sí
NHPP	17p11.2	<i>PMP-22</i>	Deleción > MP	Sí
<b>DSS</b>				
	1q22-q23	<i>MPZ</i>	MP	Sí
	17p11.2	<i>PMP-22</i>	MP	Sí
	10q21-q22	<i>EGR2</i>	MP	Sí
<b>AR CMT</b>				
CMT4A	8q21	<i>GDAP1</i>	MP	-
CMT4B	11q22	<i>MTMR2</i>	MP	-
CMT4C	5q23-33	?	?	-
CMT4D	8q24	<i>NDRG1</i>	MP	Sí
CMT4E	10q21-q22	<i>EGR2</i>	MP	Sí
CMT4F	19q13	<i>Periaxina</i>	MP	—

AR: autosómica recesiva; CMT: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; CMTX: CMT ligado al X; Cx32: conexina 32; DSS: síndrome de Déjerine-Sottas; *EGR2*: gen de respuesta 2 de crecimiento temprano; *GDAP1*: proteína 1 asociada a la inducción de la diferenciación de gangliosidos; gen *LITAF*: factor de necrosis tumoral a inducido por lipopolisacárido; *KIF1B*(3): *KIF1B*(3) microtúbulo motor; MP: mutaciones puntuales; *MPZ*: gen de la proteína cero de la mielina; *MTMR2*: proteína 2 relacionada con microtubularina; *NDRG1*: gen N-myc de regulación *downstream*; *NF-L*: gen del neurofilamento de cadena ligera; NHPP: neuropatía hereditaria con tendencia a las parálisis por presión; *PMP-22*: proteína periférica de la mielina.

taciones puntuales *MPZ*; DSS, incluyendo las mutaciones de los genes *PMP-22*, *MPZ* y *EGR2*: leucodistrofia metacromática, enfermedad de Cockayne y leucodistrofia de células globoides. En DSS se encuentra un enlentecimiento grave de la conducción nerviosa a menos de 10 m por segundo. La dispersión temporal y la reducción de la amplitud en la estimulación proximal pueden hallarse en estos casos debido a un alto umbral de estimulación eléctrica en los nervios hipertróficos.

Los bloques de la conducción motora pueden hallarse en raros casos de pacientes con CMT IB con mutaciones específicas *MPZ* (Street et al, 2002). El enlentecimiento de la conducción se observa de forma habitual en NHPP, CMTX, adrenomieloneuropatía, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher con mutaciones proteolipídicas de proteínas nulas y en la enfermedad de Refsum.

Las velocidades de conducción nerviosa en CMTX con mutaciones *Cx32* varían de normal a ligeramente enlentecidas a 30-40 m por segundo, lo que ha generado el debate de si la CMTX debería clasificarse como una enfermedad desmielinizante o axonal primaria (Birouk et al, 1998). Sin embargo, estudios específicos en casos concretos indican que se produce un enlentecimiento no uniforme de la conducción compatible con desmielinización (Gutierrez et al, 2000; Lewis, 2000). Los cambios en la conducción en mujeres afectadas pueden ser sutiles y con frecuencia se encuentran en el rango de los hallados en pacientes con CMT2. Antes de considerar un diagnóstico de CMT2 en estos casos, es importante revisar la historia familiar. En

familiares sin transmisión «hombre a hombre», la presencia de velocidades de conducción intermedias (> 42 m/s) en mujeres portadoras y hombres afectados con latencias de respuesta de potenciales auditivos del tronco cerebral retardada es extremadamente indicativa de la presencia de mutaciones *Cx32* (Nicholson et al, 1998). Ciertas mutaciones en los genes *MPZ*, *NF-L* y *GDAP1* pueden asociarse con fenotipos axonales o desmielinizantes.

### Pruebas prácticas de diagnóstico molecular para pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y enfermedades relacionadas

En los pacientes con CMT y neuropatías periféricas relacionadas debería considerarse la realización de estudios de diagnóstico molecular. Las pruebas de referencia de laboratorios comerciales pueden detectar deleciones o duplicaciones del gen *PMP-22*, o mutaciones puntuales por secuenciación de ADN de *PMP-22*, *Cx32*, *MPZ*, *EGR2*, *periaxina* y *NF-L* en muestras de sangre periférica (Tabla 80.14). Sin embargo, es aconsejable evitar la tentación de obtener una «batería de todo incluido» de las pruebas genéticas de las que se dispone. En familias con al menos dos generaciones afectadas, conocida transmisión «hombre a hombre», y enlentecimiento uniforme de la velocidad de conducción, deberían solicitarse los estudios de duplicación de *PMP-22*, y si son normales realizar secuenciación de *PMP-22*

TABLA 80.14 Fenotipos CMT y pruebas de diagnóstico molecular					
PRUEBA	CMT1	NHPP	CMTX	CMT2	DSS/CHN
PMP-22 dup/del FISH	X, duplicación	X, deiección	—	—	X, duplicación
Secuenciación del ADN					
Cx32	X		XX		
PMP-22	XX				X
MPZ	X			XX	
EGR2	X				X
Periaxina					X
NF-L				X	

CMT: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1; CMTX: CMT ligada al X; Cx32: conexina-32; DSS/CHN: síndrome de Déjerine Sottas/neuropatía por hipomielinización congénita; EGR2: gen 2 de la respuesta de crecimiento temprana; FISH: hibridización fluorescente in situ; MPZ: proteína cero de la mielina; NF-L: gen del neurofilamento de cadenas ligeras; NHPP: neuropatía hereditaria con tendencia a la parálisis por presión; PMP-22 dup/del: la duplicación o deiección de la proteína de la mielina 22 se detecta por electroforesis de campo pulsado o por pruebas citogénicas con FISH.

y *MPZ*. Los pacientes que no presentan duplicación de CMT1A ni transmisión «hombre a hombre» deberían ser estudiados para detectar mutaciones *Cx32*. Dada la alta frecuencia de mutaciones espontáneas, el diagnóstico de CMT1A y NHPP debería considerarse si no hay una historia familiar positiva. Debido a las graves consecuencias del tratamiento con vincristina en pacientes con CMT, es mejor descartar una CMT1A en un paciente con una neuropatía crónica inexplicada o con una historia familiar de neuropatía, antes de iniciar la quimioterapia antineoplásica (Graf et al, 1996).

Se dispone de pruebas de secuenciación de ADN para *Cx32*, *MPZ* y *NF-L*, y mutaciones *MNF2* para pacientes con fenotipo axonal CMT2.

Las pruebas de duplicación de *PMP-22*, seguidas de secuenciación de ADN para *PMP-22*, *MPZ*, *EGR2* y *periaxina*, deberían considerarse en niños con neuropatía desmielinizante grave indicativa de DSS o neuropatía congénita hipomielinizante. Puede encontrarse información sobre las pruebas genéticas clínicas disponibles en [www.geneclinic.org](http://www.geneclinic.org).

Abordaje y tratamiento

La frecuencia de progresión de CMT1 y CMT2 es baja, la invalidez ocurre relativamente tarde y la calidad de vida hasta entonces puede ser casi normal. El tratamiento habitual es el de los síntomas. Los pacientes deben recibir educación con respecto al cuidado de los pies, por lo que debe aconsejarse que empleen calzado amplio pero con un correcto ajuste. Pueden utilizarse suelas para distribuir el peso del cuerpo, sobre todo en los pacientes con deformidades en los pies. A los pacientes con caída grave del pie deberían indicárseles el uso de anillas fijadas a los tobillos o material ortopédico. Los pacientes deben evitar fármacos neurotóxicos debido a una mayor susceptibilidad a agentes como vincristina. Cuestiones como el consejo genético, la planificación familiar, el diagnóstico prenatal y los problemas psicológicos deben abordarse cuidadosamente, con preferencia por un equipo multidisciplinario, que incluya a un consejero genético. Estudios recientes indican que la CMT se asocia con un riesgo más alto de complicaciones durante el parto (Hoff et al, 2005). Además, durante el embarazo, los síntomas de CMT pueden empeorar. A pesar de los fascinantes avances en la genética molecular de la CMT, aún no se dispone de ningún tratamiento eficaz para ninguna forma de CMT. Ratas que hiperexpresan *PMP-22* empeoran con la administración de progesterona. Esto ha llevado a proponer el uso de antagonistas de progesterona para la CMT1A, aunque los efectos secundarios

potencialmente inaceptables han evitado estas pruebas. En el mismo modelo animal se ha demostrado una clara mejoría clínica y patológica después de la administración de ácido ascórbico, un conocido promotor de la mielinización. Esto ha llevado a realizar un estudio sobre el uso de ácido ascórbico, 1-3 g/día, en la CMT1A. Recientemente se ha demostrado el posible papel beneficioso de las neurotrofinas, en especial la neurotrofina 3 (NT-3) en la CMT1A y la regeneración nerviosa en un pequeño estudio piloto (Sahenk et al, 2005). Algunos pacientes con CMT2 con mutaciones *MPZ* pueden responder a los corticosteroides (Donaghy et al. 2000).

Neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por compresión

La NHPP es una alteración autosómica dominante de los nervios periféricos caracterizada por una mayor susceptibilidad a la tracción mecánica o a la compresión. Se produce con una prevalencia de 16 casos por 100.000 habitantes. Los pacientes tienen episodios aislados y recurrentes de mononeuropatías, que suelen afectar, en orden de frecuencia, a los nervios peroneo común, cubital, plexo braquial, radial y mediano. Hasta un tercio de los pacientes presentan neuropatía del plexo braquial indolora. La plexopatía recurrente también puede estar causada por otro proceso patológico, la amiotrofia neurálgica hereditaria, que con frecuencia se ve precedida por un intenso dolor en el miembro ipsolateral. La mayoría de los pacientes presentan el episodio inicial durante la segunda o la tercera décadas de la vida. Las crisis son provocadas por compresión, ligera tracción o traumatismos menores. La mayoría de los ataques comienzan de forma aguda, son indolores y en general van seguidos por una recuperación completa en días o semanas. Entre las presentaciones menos comunes se incluyen síntomas sensitivos transitorios posicionales, mononeuropatía progresiva, polineuropatía sensitiva crónica, fenotipo CMT con pie cavo y una neuropatía crónica sensitivomotora difusa similar a una polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (Mouton et al, 1999). Un 15% de los pacientes portadores de la mutación continúan estando asintomáticos.

Los estudios de conducción nerviosa en pacientes con NHPP asociados con deiección *PMP-22* demuestran una latencia motora distal prolongada, con leve enlentecimiento en los segmentos de los antebrazos de los nervios cubital y mediano, enlentecimiento focal de los nervios cubital o peroneal en las localizaciones de compresión y una reducción difusa de la amplitud de los potenciales nerviosos de acción sensitivos (Dubourg et al, 2000; Mouton et al, 1999). La conduc-

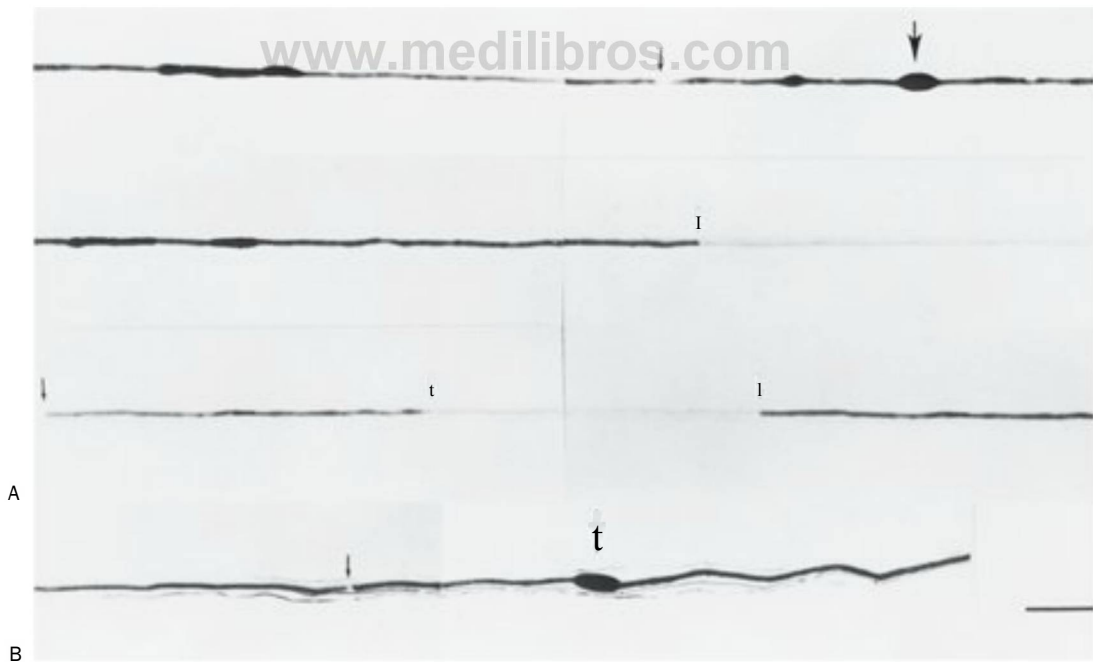
ción nerviosa motora media suele ser superior a 38 m por segundo, pero los estudios de sensibilidad demuestran velocidades en el rango desmielinizante y potenciales de acción sensitiva reducidos o ausentes. Con frecuencia se encuentran estudios con latencia distal motora prolongada en el nervio mediano y estudios de conducción sensitiva anormal en portadores asintomáticos (Infante et al, 2001).

La biopsia del nervio safeno demuestra engrosamiento focal de la mielina que le da un aspecto de salchicha denominado *tomácula* (Fig. 80.11), con desmielinización segmentaria y pérdida axonal.

En los estudios de asociación se ha observado una delección de 1,5 megabases del cromosoma 17p11.2-12 que incluye el gen *PMP-22* y que corresponde a una región duplicada en CMT1A en el 85% de los pacientes afectados con NHPP. Los restantes pacientes presentan una variedad de mutaciones en *PMP-22* que llevan a translocaciones o mutaciones sin sentido que causan cambios funcionales en la proteína (Lennissen et al, 1998; van de Wetering et al, 2002). Sigue sin saberse de qué manera exacta la delección de *PMP-22* causa la NHPP. Se dispone del diagnóstico molecular de la delección 17p11.2 en los laboratorios de referencia y ha reemplazado a la biopsia del nervio como forma de diagnóstico. Estos estudios deberían realizarse en todos los pacientes que presentan mononeuropatías múltiples indoloras, plexopatía braquial o neuropatía recurrente desmielinizante, sin necesidad de considerar la historia familiar (Tyson et al, 1996). La estrategia primaria del tratamiento se basa en prevenir la lesión nerviosa evitando la presión sobre los nervios.

## Neuropatía axonal gigante

La neuropatía axonal gigante (NAG) es una rara enfermedad multisistémica autosómica recesiva producida por la alteración de los filamentos intermedios que afectan al sistema nervioso central y periférico. La NAG se presenta como una neuropatía lentamente progresiva de tipo axonal sensitivomotor en la infancia y que lleva a la muerte al final de la adolescencia. La mayoría de los niños afectados presentan el cabello fuertemente rizado y debilidad distal en las piernas. Algunos desarrollan una marcha peculiar con una tendencia a caminar sobre el borde interno de los pies (Fig. 80.12). Con la progresión de la enfermedad se presenta afectación del SNC (atrofia óptica, nistagmo, ataxia cerebelosa, signos de motoneurona superior y declinación intelectual), y alteración de los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensitivos. En la RM cerebral se observan alteraciones en la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, y en los estudios de conducción nerviosa hay una reducción en la amplitud de los CMAP y SNAP con una velocidad de conducción normal o algo disminuida. La biopsia de nervio safeno revela los cambios patognomónicos consistentes en amplios focos de inflamación axonal que contienen paquetes densos de neurofilamentos desorganizados (Fig. 80.13). La función axonal y el transporte axoplásmico se encuentran alterados. El *locus* de la enfermedad fue identificado en el cromosoma 16q24. La neuropatía axonal gigante se produce por mutaciones del gen *GAN* que codifica una nueva proteína denominada gigaxonina (Bomont et al, 2000; Kühlenbaumer et al, 2002). Ésta

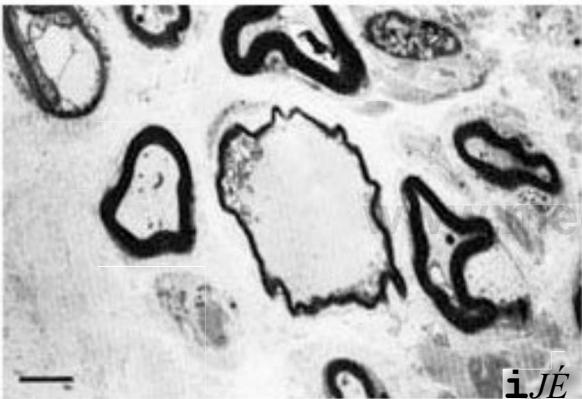


**FIGURA 80.11** Única fibra nerviosa de un paciente con tendencia hereditaria a las parálisis por presión; se observan ejemplos de agrandamientos focales «en salchicha» en la vaina de mielina (*flechas grandes*) en dos fibras (**A** y **B**). En la fibra **A** se observan los internodos finamente remielinizados. Los siguientes nódulos de Ranvier pueden seguirse de izquierda a derecha (*flechas finas*). (Barra = 100 pm.) (Reproducido con permiso de: Bosch, E. P., Chui, H. C., Martin, M. A., et al. 1980, «Brachial plexus involvement in familial pressure-sensitive neuropathy: Electrophysiologic and morphologic findings». *Ann Neurol*, vol. 8, págs. 620-624.)





**FIGURA 80.1 2** Cabello fuertemente rizado en un niño pequeño con neuropatía axonal gigante.



**FIGURA 80.1 3** Neuropatía axonal gigante. Microfotografía electrónica de un axón gigante relleno de neurofilamentos con una vaina de mielina atenuada. (Barra = 1  $\mu$ m.)

es una proteína ubicuitaria del citoesqueleto y pertenece a la superfamilia de las «kelsch» que está implicada en varias funciones celulares y que puede ser importante en la unión cruzada de redes de filamentos intermedios (Hermann y Griffin, 2002).

Neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma

La neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma (NHSA) es un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de neuropatías que se caracterizan por una pérdida sensitiva importante acompañada de características autónomas pero sin afectación motora significativa (Verhoeven et al, 2006). En general, estas neuropatías se dividen en cinco grupos principales basándose en la herencia, características clínicas y poblaciones de neuronas afectadas (Tabla 80.15). En comparación con la CMT la NHSA es rara. Los estudios de genética molecular han identificado 8 *locus* cromosómicos y seis mutaciones génicas causantes de enfermedad en estos trastornos. La importante pérdida sensitiva en la NHSA predispone a los pacientes a un traumatismo recurrente, inadvertido, que causa articulaciones neuropáticas (Charcot), úlceras sin curación, infecciones y osteomielitis que provocan mutaciones de partes acras (neuropatía acrodistrófica). Estas complicaciones pueden prevenirse evitando con cuidado los traumatismos en las extremidades insensibles.

Neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma tipo I

La NHSA tipo I es la neuropatía sensitiva familiar más común (Houlden et al, 2006). Es una alteración autónoma dominante que se presenta con síntomas que aparecen en la segunda a la cuarta décadas de la vida y que consisten en pérdida sensitiva y la subsiguiente lesión tisular que afecta principalmente a las piernas y a los pies. La pérdida de sensibilidad afecta al principio a la percepción del dolor y de la temperatura más que a la sensación táctil-presión, pero conforme progresa la enfermedad se ven afectadas todas las modalidades de sensibilidad. Las afectaciones autónomas se limitan a la hiperhidrosis. Los pacientes presentan callosidades en las plantas, dolor por fracturas por estrés, articulaciones neuropáticas de pies y tobillos, y úlceras plantares recurrentes. Si el cuidado de las úlceras se descuida y se infectan pueden ocasionar graves acromutilaciones (neuropatía acrodistrófica) (Fig. 80.14). Los dolores lancinantes o tipo puntadas

TABLA 80.15 Neuropatías hereditarias sensitivas y autónomas				
ENFERMEDAD	TRANSMISIÓN	LOCUS	GEN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
NHSA I (HSN 1)	AD	9q22	<i>SPTLCV</i>	Pérdida de sensibilidad en las pequeñas > grandes FM, debilidad distal y comienzo en la segunda a cuarta décadas
NHSA II	AR	?	?	Pérdida pansensitiva en la infancia
NHSA III (FD)	AR	9q31	<i>IKBKAP</i>	Pérdida de la sensibilidad, disregulación autónoma, ausencia de lágrimas, papilas de la lengua fungiformes
NHSA IV	AR	1q21	<i>TRKA/receptor FCN</i>	Insensibilidad al dolor, anhidrosis de nacimiento, SNAP normales
NHSA V	AR	?	?	Insensibilidad al dolor de nacimiento, SNAP normales, ausencia de pequeñas FM

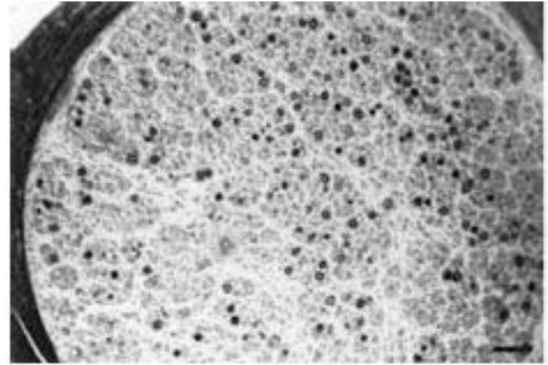
<sup>a</sup>Pruebas de diagnóstico molecular actualmente disponibles.  
AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; FD: disautonomía familiar; FM: fibras mielínicas; NHSA: neuropatías hereditarias sensitiva y autónoma; IKBKAP: IKAP, la proteína codificada por el gen *IKBKAP* es un miembro del complejo elongador humano; SNAP: potencial nervioso sensitivo de acción; *SPTLC1*: *SPTLC1* codifica para una serina palmitoiltransferasa de cadena larga 1; *TRKA/FCN*: *TRKA* codifica para el receptor de alta afinidad del FCN (factor de crecimiento nervioso).



**FIGURA 80.1 4** Úlcera Incurable en el miembro Inferior en un hombre de 33 años con neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria tipo I. En su familia, 10 individuos de tres generaciones están afectados.

suelen ser importantes y se consideran la principal característica de la NHS1. Todos los casos avanzados presentan debilidad muscular distal y atrofia. Esta afectación motora puede generar confusión con la enfermedad de CMT2B con gran pérdida sensitiva (ligada al cromosoma 3q13) o con ciertas mutaciones axonales del gen *MPZ*. La sordera neurológica variable, o raramente, paraparesias espásticas pueden presentarse en la NHSA del tipo I. Algunas familias pueden manifestar sensaciones urentes en los pies o artropatía neurogénica, lo que indica una heterogeneidad genética entre los pacientes con NHSA tipo I (Dyck et al, 2000a; Houlden et al, 2006).

La amplitud de los SNAP se reduce tardíamente en esta enfermedad. Las velocidades de conducción nerviosas continúan siendo normales, pero la amplitud de los CMAP se ve disminuida en casos avanzados. La biopsia de nervio safeno confirma la pérdida grave de axones pequeños mielinizados y no mielinizados, así como un menor grado de pérdida de fibras gruesas mielínicas (Fig. 80.15). Los signos patológicos de actividad regenerativa suelen ser mínimos. La NHSA tipo I se ha relacionado con el cromosoma 9q22.1-22.3. Mutaciones en el gen *SPTLC1* que codifica una subunidad de serina palmitoiltransferasa se identifican en un 90% de los pacientes (Dawkins et al, 2001). Estas mutaciones son el resultado de un incremento de la síntesis de ceramidas de novo. Debido a que éstas desempeñan un papel en la regulación de la muerte celular programada, la degeneración neuronal en la NHSA de tipo I puede ser causada por apoptosis inducida por ceramida. Hoy día se cuenta con pruebas genéticas moleculares para el diagnóstico. Se han descrito fa-



**FIGURA 80.1 5** Preparado de sección transversal del nervio safeno de un paciente con neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria tipo I. Destaca la pérdida de fibras mielínicas grandes y pequeñas. (Azul de toluidina; barra = 50  $\mu$ m.)

milias sin ligamiento en el cromosoma 9q22, lo que indica una heterogeneidad genética (Auer-Grumbach et al, 2000). Un subtipo, NHSA IB, se asocia con tos paroxística, síncope por tos y reflujo gastroesofágico (Spring et al, 2005). Entre otras manifestaciones se incluyen afonía y déficit auditivo; con frecuencia no se encuentran afectación motora, mutilaciones ni ulceración de partes acras. La asociación de tos y reflujo gastroesofágico no es exclusiva de la NHSA IB, ya que también se ha asociado con la CMT2 con mutación de *MPZ*.

### **Neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma tipo II**

La NHSA tipo II es una neuropatía de herencia recesiva y que raramente comienza más tarde de la infancia. Todas las modalidades sensitivas están afectadas y comprometen la parte distal de los miembros superiores e inferiores en mayor medida que el tronco y la cara. Debido a la generalizada pérdida sensitiva e insensibilidad al dolor, las manos, los pies, los labios y la lengua tienen un alto riesgo de sufrir mutilaciones. Los síntomas autónomos son mínimos y el desarrollo mental es normal. Existe pérdida de reflejos tendinosos. Raramente, se han descrito asociaciones con paraplejía espástica, retinitis pigmentaria, debilidad motora o queratitis neurotrófica. El curso clínico es lento, con una pérdida axonal progresiva. Los SNAP están ausentes. En la biopsia del nervio safeno se suele observar una completa ausencia de fibras mielínicas y disminución de la población de fibras no mielínicas (Fig. 80.16). Se han descrito mutaciones en el gen *HSN2* en el cromosoma 12q 13.33 en familias francocanadienses y otras con esta enfermedad (Coen et al, 2006; Lafreniere et al, 2004). Todas las mutaciones causan una truncación de la proteína HSN2, con pérdida y/o inactivación de proteínas, lo que causa la neuropatía periférica. Sigue sin conocerse la función exacta de la proteína HSN2, pero puede tener un papel en el desarrollo o en el mantenimiento de las neuronas sensitivas o de las células de Schwann acompañantes.

### **Neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma tipo III (síndrome de Riley-Day)**

La NHSA tipo III o disautonomía familiar (DF) es una neuropatía hereditaria autónoma recesiva sensitiva con predominantes mani-