

Neuropatía hereditaria con predisposición a la parálisis por compresión. Presentación de casos clínicos y electrofisiológicos

Ricardo Hughes G., Jorge A. Bevilacqua

Laboratorio de Electromiografía, Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCh.

SUMMARY Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) is a rare autosomal dominant neuropathy characterized by recurrent episodes of painless multiple nerve entrapments. We present five cases of HNPP confirmed by clinical and electrophysiological studies. Genetic confirmation of the diagnosis was performed in only one of the cases, given the fact that there are no laboratories performing this test in Chile. This emphasizes the importance of electrophysiological diagnostic suspicion and the need for electrophysiological studies in family members even when asymptomatic.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía hereditaria con predisposición a la parálisis por compresión (HNPP) es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por una neuropatía sensitivomotora desmielinizante distal asociada a atrapamientos nerviosos múltiples indoloros y recurrentes⁽¹⁾. La mayoría de los casos (80%) están asociados a una deleción de la región 17p11.2 que contiene el gen que codifica la proteína periférica de mielina 22 (PMP22). La misma región es duplicada en Charcot Marie Tooth tipo A, sugiriendo que ambos desórdenes pueden ser el producto recíproco de un cruzamiento desigual durante la meiosis⁽²⁾. Desde el punto de vista electrofisiológico, lo que permite diferenciar cuadros hereditarios

de adquiridos es la disminución uniforme de la velocidad de conducción y la ausencia de bloqueos de la conducción en los cuadros hereditarios. Sin embargo, estos hallazgos no están presentes en la HNPP, lo que dificulta la diferenciación con cuadros adquiridos, pudiendo acarrear procedimientos terapéuticos innecesarios⁽³⁾.

El cuadro fue descrito originalmente por De Jong en 1947 como una neuropatía por atrapamientos múltiples los cuales pueden afectar a los nervios mediano, cubital y peroneo en sitios habituales de compresión. Ocasionalmente existe historia de trauma o posturas anormales prolongadas de las extremidades. El comienzo ocurre en la adolescencia o adulto joven.

Cuando ocurre la mononeuropatía compresiva, ésta demora días o semanas en recuperarse de manera parcial o total. Los reflejos osteotendinosos pueden estar ausentes, incluso en pacientes portadores asintomáticos de la alteración genética. El pronóstico a largo plazo es variable, pero se asume que en la mayoría de los casos es benigno⁽⁴⁾.

A pesar de que el diagnóstico de HNPP es importante para el pronóstico y consejo genético, a menudo no se realiza y se confunde con una variedad de causas que provocan neuropatías focales recurrentes como traumas, diabetes, uremia, vasculitis, entre otras. Además se sabe en la actualidad que la HNPP presenta un fenotipo más heterogéneo del que previamente se pensaba y en algunos casos se manifiesta como una polineuropatía crónica generalizada. Como la historia familiar a menudo no contribuye al diagnóstico debido a la presencia de casos esporádicos y portadores asintomáticos, la caracterización electrofisiológica es crucial para la sospecha diagnóstica⁽³⁾.

CASOS CLÍNICOS

Se presentan 5 casos clínicos con los correspondientes estudios electrofisiológicos que han sido evaluados por uno de los investigadores (RH) en los últimos 7 años. Solo en uno de los pacientes fue posible realizar el estudio genético.

Caso 1

Paciente derivado al Hospital Clínico para tratamiento de una polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica (CIDP) con historia de una paraparesia asimétrica de 3 meses evolución indolora, asociada a arreflexia cuyo estudio electrofisiológico en otro centro concluyó hallazgos compatibles con CIDP. Se hospitaliza y realiza estudio de líquido cefaloraquídeo que no mostró disociación albumino-citológica (hallazgo característico de CIDP), repitiéndose electromiografía que evidencia pro-

longación de todas las latencias sensitivas distales, prolongación de latencias motoras de peroneo común, mediano y cubital, disminución de amplitud en peroneo común derecho y caída de velocidad de conducción de ambos cubitales en codo y peroneo común en cabeza del peroné. Ante estos hallazgos se realiza estudio en un hermano del paciente, el cual estaba asintomático y presenta similares alteraciones sin caída de amplitud motora.

Caso 2

Paciente de 18 años derivado al laboratorio de EMG con el diagnóstico de una polineuropatía crónica en estudio, habiéndose realizado estudios etiológicos múltiples y dos biopsias de nervios sural cuyos resultados fueron inespecíficos. Refiere haber presentado dos episodios de mononeuropatía cubital desencadenados por andar en bicicleta, de duración variable y con regresión completa. Estudio EMG mostró prolongación de latencias sensitivas distales, prolongación de latencias motoras de peroneo, mediano y cubital y caída de velocidad en codo. Estudio realizado en hermano mayor, quien presentaba parestesias ocasionales, mostró similares hallazgos.

Caso 3

Paciente de 53 años con antecedentes de un trastorno ansioso crónico en tratamiento regular con benzodiazepinas, consultó el año 2002 por una paresia dorsiflexión pie derecho asociada a parestesias en extremidad inferior izquierda de 2 semanas evolución, con perfil regresivo parcial espontáneo. Estudio EMG en otro centro concluyó hallazgos sugerentes de un síndrome de Guillan Barre. Al año, nuevamente presentó paresia del mismo pie asociado a mononeuropatía cubital contralateral. Nuevo estudio EMG mostró prolongación de latencias sensitivas distales, prolongación de latencias motoras de peroneo común, mediano y cubital y caídas de amplitudes motoras de peroneo bilateral asociados a caída de velocidad de cubital en ambos codos. Se realiza estudio en hijo

mayor quien presenta parestesias frecuentes en manos y pies sin paresia y en hermana asintomática, los cuales presentan alteraciones electrofisiológicas similares sin caídas de amplitudes motoras. En el año 2009 se realiza estudio genético que mostró delección del gen que codifica para PMP 22 (un solo alelo 4 A (136), 9 A (177) y 9 B (115)).

Caso 4

Paciente 46 años quien el año 2007 presenta en forma brusca dolor cadera y glúteo izquierdo, asociándose a los días paresia dorsiflexión y parestesias pie izquierdo. Evaluación EMG inicial (solo EMG y reflejo H) indicó compromiso multirradicular L5-S1 bilateral, mayor a izquierda. Estudio de RNM lumbosacra sin hallazgos que expliquen sintomatología. Se reevalúa en nuestro Laboratorio, mostrando prolongación de latencias sensitivas distales, prolongación de respuestas motoras de peroneo, mediano y cubital, caídas de amplitud motora de ambos, tibial y peroneo izquierdo más caída de velocidad cubital en ambos codos. Se realiza estudio en hermano asintomático, mostrando similares hallazgos sin caídas de amplitudes motoras y solo discretas caídas de velocidad en codo.

Caso 5

Paciente de 33 años, chilena residente en España, quien llega para reevaluación con el diagnóstico de una mieloneuropatía desmielinizante de etiología autoinmune (con estudio de líquido céfaloraquídeo sin alteración), habiendo recibido pulsos de esteroides, gamaglobulinas endovenosas y previo a su llegada a Chile, ciclofosfamida sin resultados satisfactorios. La historia revela episodio brusco de paresia, dorsiflexión pie derecho seguido a las semanas de una mononeuropatía cubital bilateral y con parestesias de extremidad inferior izquierda. Estudio EMG mostró latencias sensitivas distales prolongadas (con amplitudes bajas en extremidades inferiores), prolongación de respuestas motoras de peroneo, mediano y cubital, caídas de amplitudes de peroneo bilateral y caída de velocidad del nervio cubital bilateral. Se realiza estudio en hijo de 11 años, aparentemente asintomático (aunque refiere parestesias ocasionales en ambos territorios cubitales) quien mostró prolongación de latencias sensitivas distales y discreta prolongación de latencias motoras de peroneo, mediano y cubital con leve caída de velocidad en codo derecho.

Tabla 1: Tabla de estudios de neuroconducción

NERVIO	LATENCIA mseg	VN mseg	AMPLITUD uV/mV	VN uV/mV	VELOCIDAD Mt/seg	VN Mt/seg
SURAL	5.74	<4	4.2	>10	31	>37
PERONEO SUPERFICIAL	5.08	<3.7	7.1	>5	29.8	>35
MEDIANO	4.8	<3.5	13.08	>15	37.3	>47
ULNAR	4.9	<3.2	14.37	> 15	36.01	> 47
PERONEO MOTOR	8.55	<6	3.9	>3	38.1(BFH)	>38
MEDIANO MOTOR	5.32	<4	7.8	>5	49.5(antebrazo)	> 47
CUBITAL MOTOR	3.9	<3	7.3	>5	48.3 (antebrazo) 30.1 (codo)	> 47 >47

Resultados obtenidos con promedios de respuestas en pacientes y familiares. Se omitieron respuestas de tibial, reflejo H y ondas F, ya que no fueron realizadas en todos los pacientes.

A continuación se presenta en la Tabla 1 los resultados obtenidos de los estudios electrofisiológicos de los pacientes y sus familiares en comparación a los valores de normalidad (VN) de nuestro Laboratorio.

DISCUSIÓN

En todos los casos descritos, la sospecha diagnóstica de HNPP fue planteada desde la electrofisiología lo que permitió citar a algún familiar directo (hijos o hermanos), confirmando el diagnóstico a pesar de ser asintomáticos desde el punto de vista motor. Algunos referían parestesias recurrentes en la distribución de los nervios más frecuentemente afectados. Otro elemento de laboratorio de gran ayuda es la ausencia de disociación albúmina-citológica en el líquido cefalorraquídeo, la cual está elevada en más del 90% de los casos adquiridos autoinmunes (CIDP)⁽⁵⁾.

Desde el punto de vista clínico, llama la atención que la mayor confusión se produjo con cuadros polineuropáticos adquiridos y no en el contexto de una neuropatía por atrapamiento, la cual es la causa más frecuente de consulta en laboratorios de electromiografía. Esto ya ha sido estudiado en grupos de pacientes operados de múltiples neuropatías por atrapamiento, no encontrando en ninguno de ellos delección de la PMP 22⁽⁶⁾. Si bien ocasionalmente durante los estudios electrodiagnósticos se encuentra más de un nervio atrapado, habitualmente esto ocurre en el contexto de una polineuropatía adquirida como la diabetes o alcoholismo. Probablemente una de las razones para que estos pacientes no acudan a cirugía de nervio o no consulten por estos atrapamientos, sea la ausencia de dolor.

Como queda de manifiesto en la descripción electrofisiológica tanto en los pacientes como en sus

familiares, los hallazgos más característicos son los de una polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante distal a los cuales se agregan enlentecimientos de los nervios en sitios de atrapamiento, especialmente cubital en codo y en menor grado peroneo a nivel de la cabeza del peroné (probablemente también mediano a nivel del túnel carpiano, pero es difícil excluirlo de la prolongación de latencias sensitivo-motoras distales). Estos últimos hallazgos asociados a caídas de amplitudes son más prevalentes en los pacientes respecto a sus familiares donde predomina la polineuropatía generalizada.

Una forma de evaluar la desmielinización distal es el índice de latencia terminal que evalúa el enlentecimiento entre segmentos proximales y distales del nervio a estudiar, siendo este parámetro más bajo en la HNPP que en otras polineuropatías frecuentes como la polineuropatía diabética y la polineuropatía desmielinizante crónica autoinmune (CIDP)⁽⁷⁾.

Los estudios muestran que en casos de HNPP en un 80% existe una delección a nivel 17p11.2, existiendo también pacientes con mutaciones puntuales de la PMP 22⁽⁸⁾ que determinan un cuadro clínico y patológico similar⁽¹¹⁾.

Considerando los hallazgos en familiares asintomáticos es probable que la prevalencia de esta enfermedad sea mayor que la notificada hasta ahora; se hace necesario realizar estudios de esta enfermedad en todas aquellas polineuropatías sensitivo-motoras crónicas, sin etiología adquirida conocida.

Finalmente hacemos notar que esta serie tiene la limitación de la ausencia del estudio genético en la mayoría de ellos, lo que resulta importante para confirmar el diagnóstico y por ende, el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Beydoun SR, Sykes SN, Ganguly G, Lee TS. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: description of seven patients without known family history. *Acta Neurol Scand* 2008;117:266–72.
2. Hong Y-H, Kim M, Kim H-J, Sung J-J, Kim SH, Lee K-W. Clinical and electrophysiological features of HNPP patients with 17p11.2 deletion. *Acta Neurol Scand* 2003;108:352–8.
3. Hughes R. Polineuropatías desmielinizantes crónicas: dificultades en el diagnóstico electrofisiológico. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2007;18:27-35.
4. Phillip F. Chance overview of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Annals New York Academy of Sciences* 2006 Vol 883:14-21.
5. Koller H, Kieseier B, Jander S, Hartung H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:1343-56.
6. Sander MD, Abbasi D, Ferguson AL, Steyers CM, Wang K, Morcuende JA. The prevalence of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in patients with multiple surgically treated entrapment neuropathies. *J Hand Surg Am* 2005;30:1236-41.
7. Andersson P, Yuen E, Karen P, Tuen T. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 2000;54:40.
8. Beydoun SR, Sykes SN, Ganguly G, Lee TS. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: description of seven patients without known family history. *Acta Neurol Scand* 2008;117:266–72.
9. Moszyńska I, Kabzińska D, Sinkiewicz-Darol E, Kocharński A. A newly identified Thr99fsX110 mutation in the PMP22 gene associated with an atypical phenotype of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Acta Biochim Pol* 2009;4:627–30.
10. Anthony A. Amato, Gary S. Gronseth, Kevin J. Callera, Kathleen S. Kagan-Hallet, Wilson W. Bryan, Richard J. Barohn. Tomaculous neuropathy: A clinical and electrophysiological study in patients with and without 1.5-Mb deletions in chromosome 17p<11.2. *Muscle & Nerve* 1996;19:16-22.
11. Staggbauer F. Hereditary recurrent focal neuropathies: clinical and molecular features. *Neurology* 2000;54:546-51.
12. Koehler PJ. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the first publication (1947). *Neurology* 2003;60:1211-3.

CORRESPONDENCIA



Dr. Ricardo Hughes García
Laboratorio de Electromiografía
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 56 2 978 8260
Fax: 56 2 737 8546
E-mail: rhughesg@gmail.com