

Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión. Importancia del protocolo electrodiagnóstico

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Importance of electrodiagnostic protocol

Antonio Díaz Negrillo¹

Introduction: Hereditary neuropathy with susceptibility to pressure palsy is a genetic disorder of autosomal dominant inheritance that affects mainly the peripheral nerve myelin. This work aims to give a detailed description of a peculiar case and a literature review. **Method:** Neurophysiological and genetic study of 21 years old patient referred to the Clinical Neurophysiology Unit, by paresthesia in the right ulnar nerve territory. **Results:** Electromyographic examination demonstrated the existence of a sensory-motor polyneuropathy greater intensity in multiple locations susceptible to nerve entrapment and genetic study confirmed the existence of a deletion at the PMP22 gene (chromosome 17p11.2). **Conclusions:** Hereditary neuropathy with susceptibility to pressure palsy is an underdiagnosed disease that may go unnoticed by simulating a simple compressive neuropathy. A rigorous neurophysiological study is essential to carry out a suspected diagnosis and to guide subsequent genetic diagnosis.

Key words: Pressure palsies. Tomacular neuropathy. Electromyography.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2012; 50 (3): 174-180

Introducción

La neuropatía hereditaria con predisposición a la parálisis por presión (NHPP) es una enfermedad caracterizada por una tendencia a desarrollar episodios de parálisis periférica, recidivantes, provocados ante mínimos traumatismos o procesos compresivos¹. De herencia autosómica dominante, la mayoría de los casos están asociados con la deleción de la región 17p11.2 del gen que codifica la creación de una proteína periférica de la mielina (PMP22)². Las primeras descripciones de esta enfermedad fueron realizadas por Jong en el año 1947, que reportó el caso de una familia afectada por un proceso de parálisis recurrente, con carácter here-

ditario³. Debuta normalmente en la adolescencia o el período de adulto joven, siendo la presentación clínica muy variada. Comúnmente se suelen afectar los nervios mediano y cubital en miembros superiores y el nervio peroneal en miembros inferiores, con tendencia a hacerlo en lugares anatómicos en los que el nervio es más vulnerable y presenta propensión a la compresión (túnel carpiano, canal epitrócleo-olecraniano, cabeza del peroné etc)⁴. Desde el punto de vista clínico la forma de presentación clásica es la mononeuropatía si bien a nivel neurofisiológico las formas más frecuentes de presentación son la polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante así como la mononeuropatía múltiple o incluso la plexopatía^{5,6}. La recuperación clínica suele

Recibido: 06/07/2012

Aprobado: 08/09/2012

¹ Hospital Universitario Infanta Elena. Unidad de Neurofisiología Clínica. Madrid. España.

ser habitual en el curso evolutivo de la enfermedad, si bien son características las recurrencias. El diagnóstico de sospecha se fundamenta básicamente en la historia clínica y los hallazgos neurofisiológicos, lográndose el diagnóstico de confirmación con el estudio genético y la biopsia neural⁷.

Presentamos el caso de un varón de 21 años diagnosticado de neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión tras ser derivado a la Unidad de Neurofisiología Clínica por una posible neuropatía cubital derecha.

Caso clínico

Paciente varón de 21 años, sin antecedentes de interés, que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de hipoestesia en territorio cubital de la mano derecha de 7 días de evolución. La exploración física revela como único hallazgo un adorme-

cimiento de los dedos 4° (borde cubital) y 5° de mano derecha. El paciente es remitido a la consulta de Neurología ante la sospecha de una neuropatía cubital derecha. Una anamnesis más detallada revela que con anterioridad había presentado episodios similares aunque menos duraderos, incluso en una ocasión notó sensación de hipoestesia en región anteroexterna de la pierna izquierda así como en cara dorsal del pie izquierdo con ligero déficit para la dorsiflexión del mismo, de varios días de duración, que desapareció espontáneamente. Se le realizó una batería analítica compuesta por hemograma y bioquímica sanguíneas y de orina, proteinograma, perfil tiroideo, Vitamina B12 y ácido fólico, hemoglobina glicosilada, serologías (VIH, borrelia), pruebas treponémicas (ELISA) así como estudio de anticuerpos anti nucleares, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo y factor reumatoide. Todos los resultados fueron normales.

Tabla 1. Neuroconducción motora

Nervio	Lado	Estimulación	Detección	Latencia distal (msg)	Amplitud (mV)	VCN (msg)	Distancia (mm)
Mediano	Izquierdo	Muñeca	APB	5,4 (N ≤ 4,4)	7,6 (N ≥ 4)		70
		Codo	APB	9,3 (N ≤ 9,5)	7,6 (N ≥ 4)	57,3 (N ≥ 49)	220
Cubital	Izquierdo	Muñeca	ADM	3,8 (N ≤ 3,7)	10,1 (N ≥ 5,5)		70
		Infra-codo	ADM	5,8 (N ≤ 8)	9,5 (N ≥ 5,5)	60 (N ≥ 49)	120
		Supra-codo	ADM	9,9 (N ≤ 9,5)	8,3 (N ≥ 5,5)	28,7 (N ≥ 49)	120
Mediano	Derecho	Muñeca	APB	7,3 (N ≤ 4,4)	5,3 (N ≥ 4)		70
		Codo	APB	11,7 (N ≤ 9,5)	5,1 (N ≥ 4)	50 (N ≥ 49)	220
Cubital	Derecho	Muñeca	ADM	6,1 (N ≤ 3,7)	1,9 (N ≥ 5,5)		70
		Infra-codo	ADM	8,1 (N ≤ 8)	1,5 (N ≥ 5,5)	51,3 (N ≥ 49)	100
		Supra-codo	ADM	12,2 (N ≤ 9,5)	1,3 (N ≥ 5,5)	31,4 (N ≥ 49)	130
Peroneal	Izquierdo	Tobillo	EDB	7,9 (N ≤ 5,5)	5,1 (N ≥ 2,5)		80
		Infra-peroné	EDB	15,9 (N ≤ 15)	5,2 (N ≥ 2,5)	41,5 (N ≥ 40)	330
		Supra-peroné	EDB	18,9 (N ≤ 15)	4,3 (N ≥ 2,5)	26,2 (N ≥ 40)	80
Tibial	Izquierdo	Maleolo interno	AH	4,4 (N ≤ 6)	8,2 (N ≥ 4)		80
		Hueco poplíteo	AH	16 (N ≤ 15,5)	4,8 (N ≥ 4)	34,5 (N ≥ 41)	400
Peroneal	Derecho	Tobillo	EDB	6,3 (N ≤ 5,5)	3,1 (N ≥ 2,5)		80
		Infraperoné	EDB	13,2 (N ≤ 15)	5,6 (N ≥ 2,5)	38 (N ≥ 40)	260
		Supraperoné	EDB	16,4 (N ≤ 15)	5,9 (N ≥ 2,5)	30,8 (N ≥ 40)	100
Tibial	Derecho	Maleolo interno	AH	5,6 (N ≤ 6)	8 (N ≥ 4)		90
		Hueco poplíteo	AH	16,4 (N ≤ 15,5)	7 (N ≥ 4)	36,1 (N ≥ 41)	390

Siglas: APB: Abductor Pollicis Brevis. ADM: Abductor Digiti Minimi. EDB: Extensor Digitorum Brevis. AH: Abductor Hallucis. VCN: Velocidad de Conducción Nerviosa. N: Valor de normalidad en nuestro laboratorio.

Tabla 2. Neuroconducción sensitiva

Nervio	Lado	Estimulación	Detección	Latencia distal (msg)	Amplitud (mV)	VCN (msg)	Distancia (mm)
Mediano	Izquierdo	Muñeca	3º dedo	3,8 (N ≤ 3,5)	20,5 (N ≥ 20)	36,5 (N ≥ 50)	140
		Codo	3º dedo	8 (N ≤ 8)	17,1 (N ≥ 15)	52,4 (N ≥ 50)	220
Cubital	Izquierdo	Muñeca	5º dedo	3,9 (N ≤ 3,1)	14,3 (N ≥ 14)	35,5 (N ≥ 50)	140
		Infra-codo	5º dedo	6,1 (N ≤ 6,9)	11,4 (N ≥ 10)	55,6 (N ≥ 50)	120
		Supra-codo	5º dedo	9,6 (N ≤ 8,7)	11,4 (N ≥ 10)	34,3 (N ≥ 50)	120
Mediano	Derecho	Muñeca	3º dedo	4,5 (N ≤ 3,5)	15,7 (N ≥ 20)	30,6 (N ≥ 50)	140
		Codo	3º dedo	8,3 (N ≤ 8)	11,1 (N ≥ 15)	56,5 (N ≥ 50)	210
Cubital	Derecho	Muñeca	5º dedo	4,2 (N ≤ 3,1)	18,1 (N ≥ 14)	32,7 (N ≥ 50)	140
		Infra-codo	5º dedo	6,1 (N ≤ 6,9)	16,2 (N ≥ 10)	54,9 (N ≥ 50)	100
		Supra-codo	5º dedo	9,4 (N ≤ 8,7)	11,7 (N ≥ 10)	38,7 (N ≥ 50)	130
Sural	Izquierdo	Pantorrilla	Maleolo ext.	5,1 (N ≤ 4,1)	7,1 (N ≥ 7,5)	27 (N ≥ 40)	140
Sural	Derecho	Pantorrilla	Maleolo ext.	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Tabla 3. Respuestas tardías

Tipo	Nervio	Lado	Latencia min	Persistencia	Cronodispersión
Onda F	Tibial	Izquierdo	51,2 (N ≤ 62)	100%	No significativa
Onda F	Tibial	Derecho	50,8 (N ≤ 62)	100%	No significativa

Tabla 4. Electromiografía

Músculo	Lado	Actividad espontánea	Duración PUM	Amplitud PUM	Polifasia PUM	Patrón reclutamiento
Deltoides	Derecho	-	N	N	N	Interferencial
1º interóseo dorsal	Derecho	-	↑	N	↑	Intermedio Rico
Cuádriceps	Izquierdo	-	N	N	N	Interferencial
Gemelo interno	Izquierdo	-	N	N	N	Interferencial

Siglas: PUM: Potenciales de unidad motora.

Se le realizó un electroneuromiograma en el que se valoró la conducción de ambos nervios medianos, cubitales, peroneales profundos, tibiales (con ondas F) y surales (Figura 1) así como la actividad electromiográfica de músculos deltoides y primer interóseo dorsal derechos y cuádriceps y gemelo interno izquierdos. El paciente presentaba una estatura de 1,72 metros y las mediciones se realizaron a una temperatura ambiental de 22°C. El estudio neurofisiológico evidenció los siguientes hallazgos (Tablas 1 a 4).

Estos hallazgos neurofisiológicos sugerían la existencia de una polineuropatía sensitivo-motora objetivada en ambos miembros superiores e inferiores, de predominio desmielinizante y más acusada en los lugares de compresión nerviosa (canal epitrocleo-olecraniano, cabeza del peroné). Ante la sospecha diagnóstica de una posible neuropatía tomacular se decidió realizar estudio genético (Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid) siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

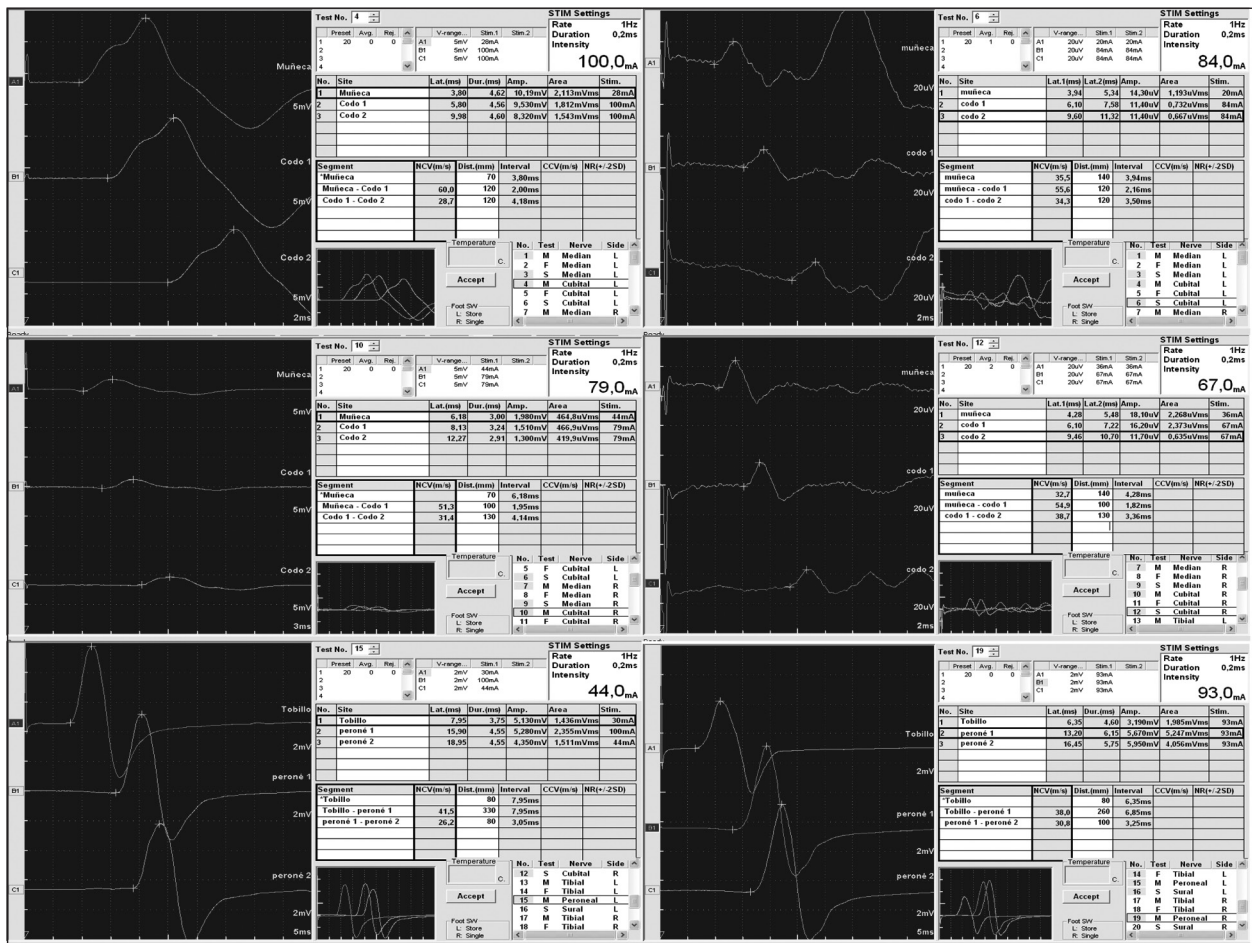


Figura 1. Estudio electroneurográfico de varios nervios explorados donde se objetiva la existencia de una polineuropatía sensitivo-motora de predominio desmielinizante con mayor compromiso en lugares susceptibles a la compresión nerviosa (muñecas, codos, cabeza del peroné etc.).

Estudio genético

Purificación del ADN contenido en las células de sangre periférica, reacción en Cadena de la Polimerasa de la región de interés, aplicación de la técnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) usando kit MRC Holland específico para PMP22, uso de control ADN de individuo sano e interpretación de la altura de los picos observados.

En este caso concreto se llevó a cabo además un estudio de microsatélites o STR (Short Tandem Repeat).

Los resultados del estudio genético revelaron la existencia de una delección a nivel del gen PMP 22, lo que confirmaba el diagnóstico de sospecha.

Discusión

La neuropatía hereditaria con predisposición a la parálisis por presión es una entidad clínica poco frecuente, de difícil diagnóstico y que, en ocasiones, puede simular a otras neuropatías más prevalentes como es el caso que presentamos. En la mayor parte de los casos se objetiva una delección de 1,5 Mb en la región 17p11.2 del gen que codifica la proteína periférica de la mielina (PMP22), existiendo también casos en los que existen mutaciones puntuales de la proteína PMP22, aunque con manifestaciones clínicas similares o más leves^{7,8}. Incluso se han reportado pacientes en los que dicha alteración genética está ausente, que están asintomáticos⁹, o

que presentan fenotipos similares con otros genes implicados¹⁰. La misma región del gen es la alterada en el síndrome de Charcot-Marie-Tooth, en este caso sufriendo una duplicación, y sugiriendo que ambas enfermedades pueden ser el resultado de un cruzamiento desigual en el proceso de meiosis. El cuadro clínico suele debutar en el adulto joven aunque existen casos descritos en la infancia¹¹ o incluso cursar de manera asintomática. A pesar de presentar una herencia autosómica dominante, cerca del 40% de los pacientes representan casos aislados. De hecho Beydoun y cols, reportaron en 2008 siete pacientes sin historia familiar conocida de NHPP y con diagnóstico genético confirmatorio¹². En el caso que presentamos solamente el paciente ha presentado sintomatología. No obstante el estudio genético está realizado a todos los familiares de primer grado (pendientes de resultado). La forma de presentación de la enfermedad suele ser con déficits sensitivo-motores asociados, siendo el nervio cubital el más frecuentemente afectado (como es el caso que presentamos). No obstante existen pocos trabajos que documenten la afectación simultánea de varios nervios periféricos en diferentes partes de su trayecto. Farooq y cols. reportaron en 2008 el estudio de un paciente de 42 años que presentaba 5 procesos compresivos en 4 nervios diferentes indicando que, bajo su conocimiento, era el primer caso publicado con ese número de neuropatías compresivas¹³. El caso que actualmente presentamos consta de 10 procesos compresivos simultáneos. No se ha encontrado en la bibliografía consultada referencias concretas a este número de procesos compresivos simultáneos. Los hallazgos neurofisiológicos encontrados en nuestro caso evidencian en ambos nervios medianos una disminución de las velocidades de conducción sensitivas con potenciales evocados sensitivos de amplitud disminuida en el derecho así como una prolongación de las latencias motoras distales. En ambos nervios cubitales demuestran una disminución de las velocidades de conducción motora y sensitiva a nivel del codo, con potenciales evocados motores de amplitud disminuida en el derecho así como una disminución de la velocidad de conducción sensitiva en las muñecas. En el nervio cubital

derecho la latencia motora distal está aumentada. En ambos nervios peroneales profundos las latencias motoras distales están aumentadas y existe una disminución de la velocidad de conducción motora a nivel de la cabeza de ambos peronés así como una leve disminución de la velocidad de conducción motora en el trayecto peroné-tobillo derecho. En ambos nervios tibiales se aprecia una leve disminución de la velocidad de conducción motora. Las ondas F presentan una latencia mínima, persistencia y cronodispersión normales. En cuanto a los nervios surales se objetiva una ausencia de potencial sensitivo en el derecho, con potencial sensitivo de amplitud disminuida y disminución de la velocidad de conducción sensitiva en el izquierdo. Los hallazgos electromiográficos encontrados en los músculos explorados únicamente pusieron de manifiesto la existencia de una leve denervación crónica en el músculo 1º interóseo dorsal derecho. Todos estos hallazgos desprenden la existencia de una polineuropatía con afectación sensitiva y motora, de carácter desmielinizante, distribución bilateral, afectación de miembros inferiores y superiores y más acusada en estructuras anatómicas susceptibles de compresión nerviosa. Desde el punto de vista diagnóstico Meier y cols. en 1982 propusieron los siguientes criterios diagnósticos: 1) Herencia autosómica dominante; 2) Clínica de mononeuropatía simple o múltiple recurrente y frecuentemente relacionada con traumatismos; 3) Disminución significativa de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora en los nervios comprometidos y en los no afectados; 4) Hallazgos histopatológicos característicos en la biopsia del nervio sural, con engrosamientos mielínicos focales (tomáculas) y desmielinización segmentaria¹⁴. A su vez, Andersson y cols. han planteado como método para evaluar el grado de desmielinización distal el llamado *Índice de Latencia Terminal* obtenido dividiendo la distancia terminal (en milímetros) entre el producto de la latencia motora distal (en milisegundos) por la velocidad de conducción (en metros/sg) e indicando que este parámetro es menor en la neuropatía hereditaria con predisposición a la parálisis por presión que en otras polineuropatías más comunes como la diabética¹⁵.

Podemos señalar que actualmente, con la sensibilidad y especificidad que aportan los estudios genéticos¹⁶, estos criterios podrían ser modificables no siendo estrictamente necesaria la biopsia del nervio sural para llegar a un diagnóstico de confirmación (como es el caso del paciente que presentamos). Otro punto importante a mencionar es la necesidad de realizar un minucioso diagnóstico diferencial con patologías que pueden cursar con una forma de presentación parecida tales como las neuropatías compresivas de origen diferente al que tratamos (Síndrome del túnel carpiano), así como otras hereditarias sensitivo-motoras (Charcot-Marie-Tooth), plexopatías o incluso polineuropatías adquiridas de origen metabólico (diabetes mellitus, uremia), tóxico (alcohol) o incluso autoinmune (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o cró-

nica)^{17,18}. En este último supuesto cobran especial valor la normalidad de los hallazgos de laboratorio obtenidos en nuestro paciente. Para llevar a cabo un correcto diagnóstico diferencial es aconsejable en aquellos pacientes cuya anamnesis arroje una sospecha clínica fundada la realización de un protocolo electrodiagnóstico que comprenda el estudio electroneurográfico con valoración de la velocidad de conducción nerviosa proximal y distal en nervios motores y sensitivos de las cuatro extremidades además de estudiar respuestas tardías (ondas F) de al menos dos nervios y completar la exploración con un estudio electromiográfico de musculatura proximal y distal de al menos dos miembros. Ello nos permitirá, como se muestra en este trabajo, minimizar el número de falsos negativos optimizando por tanto la rentabilidad diagnóstica de la exploración.

Resumen

Introducción: La neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión es un trastorno genético de herencia autosómica dominante que afecta principalmente a la mielina de los nervios periféricos. Con este trabajo se pretende por un lado hacer una descripción detallada de un caso peculiar resaltando la importancia del protocolo electrodiagnóstico además de realizar una revisión bibliográfica sobre el tema. **Método:** Estudio neurofisiológico y genético de paciente de 21 años remitido a la Unidad de Neurofisiología Clínica por parestesias en territorio del nervio cubital derecho. **Resultados:** La exploración electromiográfica objetivó la existencia de una polineuropatía sensitivo-motora de predominio desmielinizante y mayor intensidad en localizaciones susceptibles al atrapamiento nervioso y el estudio genético confirmó la existencia de una deleción a nivel del gen PMP22 (cromosoma 17p11.2). **Conclusiones:** La neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión es una enfermedad infradiagnosticada que puede pasar desapercibida simulando una simple neuropatía compresiva. Un riguroso estudio neurofisiológico es fundamental para llevar a cabo un diagnóstico de sospecha así como para orientar el posterior diagnóstico genético.

Palabras clave: Parálisis por presión. Neuropatía tomacular. Electromiografía.

Referencias bibliográficas

1. Behse F, Buchthal F, Carlsen F, Knappeis GG. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. Brain 1972; 95: 777-94.
2. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Cell 1993; 72: 143-51.
3. Koehler PJ. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the first publication (1947). Neurology 2003; 60: 1211-3.
4. Del Colle R, Fabrizi GM, Turazzini M, Cavallaro

- T, Silvestri M, Rizzuto N. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: electrophysiological and genetic study of a family with carpal tunnel syndrome as only clinical manifestation. *Neurol Sci* 2003; 24: 57-60.
5. Mouton P, Tardieu S, Gouider R, Birouk N, Maissonobe T, Dubourg O, *et al.* Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology* 1999; 22; 52: 1440-6.
 6. Martinelli P, Fabbri R, Moretto G, Gabellini AS, D'Alessandro R, Rizzuto N. Recurrent familial brachial plexus palsies as the only clinical expression of tomaculous neuropathy. *Eur Neurol* 1989; 29: 61-6.
 7. Paprocka J, Kajor M, Jamroz E, Jezela-Stanek A, Seeman P, Marszal E. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Folia Neuropathol* 2006; 44: 290-4.
 8. Casanovas C, Banchs I, De Jorge L, Antónia Albertí M, Martínez-Campo Y, Povedano M, Montero J, Volpini V. A novel small deletion in PMP22 causes a mild hereditary neuropathy with liability to pressure palsies phenotype. *Muscle Nerve* 2012; 45 (1): 135-8.
 9. Luigetti M, Conte A, Madia F, Mereu ML, Zollino M, Marangi G, *et al.* A new single-nucleotide deletion of PMP22 in an HNPP family without recurrent palsies. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1060-4.
 10. Magot A, Latour P, Mussini JM, Mourtada R, Guiheneuc P, Pereon Y. A new MPZ mutation associated with a mild CMT1 phenotype presenting with recurrent nerve compression. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1055-9.
 11. Eiris-Puñal J, Vidal-Lijó M, Barros-Angueira F, López- Fernández MJ, Pintos-Martínez E, Beiras-Iglesias A, *et al.* Neuropatía hereditaria con parálisis sensible a la presión (neuropatía tomacular). Estudio clínico, electrofisiológico y molecular de dos familias afectadas. *Rev Neurol* 2000; 31: 506-10.
 12. 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.
 13. Farooq MU, Martin JH, Andary MT. Unusual presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2008; 3: 2.
 14. Meier C, Moll C. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: report of two families and review of the literature. *J Neurol* 1982; 228: 73-94.
 15. Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 2000; 54: 40-4.
 16. Stangler Herodez S, Zagradisnik B, Erjavec Skerget A, Zagorac A, Kokalj Vokac N. Molecular diagnosis of PMP22 gene duplications and deletions: comparison of different methods. *J Int Med Res* 2009; 37: 1626-31.
 17. Stanton M, Pannoni V, Lewis RA, *et al.* Dispersion of compound muscle action potential in hereditary neuropathies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2006; 34: 417-22.
 18. Hughes R, Bevilacqua J. Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por compresión. Presentación de casos clínicos y electrofisiológicos. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2009; 20 189-93.

Correspondencia:

Dr. Antonio Díaz Negrillo.
 Hospital Universitario Infanta Elena.
 Unidad de Neurofisiología Clínica.
 Avda. Reyes Católicos nº 21 c.p. 28340.
 Valdemoro. Madrid. España.
 E-mail: antoniodnegrillo@yahoo.es