Alteraciones neuropsicológicas en neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción

Ruiz-Sandoval María del Carmen,* Reséndiz-Ramírez Yunuen,* Villaseñor-Cabrera Teresita,*,** Álvarez-Palazuelos Lucía E,* Chiquete Erwin,*** Ruiz-Sandoval José L*,**

* Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.
** Servicio de Neurología. *** Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Revista Mexicana de Neurociencia — Julio-Agosto, 2010; 11(4): 302-305

INTRODUCCIÓN

La neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (NMMBC) es una enfermedad infrecuente de evolución crónica, curso progresivo, multifocal, desmielinizante, exclusiva de fibras motoras, autoinmune y potencialmente tratable. Las primeras referencias sobre esta enfermedad fueron hechas por Lewis, *et al.* en 1979 y 1982.[1,2] Posteriormente en 1985 fue señalada por Parry y Clarke como una entidad distinta a las enfermedades de motoneuronas y a otras neuropatías crónicas siendo llamada "neuropatía motora multifocal pura con bloqueo de conducción".[3,4]

La NMMBC suele presentarse entre la tercera y quinta década de la vida y se caracteriza por debilidad y atrofia muscular de distribución asimétrica con predominio en las extremidades superiores. Los reflejos de estiramiento muscular son normales al inicio de la enfermedad y reducidos en etapas avanzadas. En la NMMBC no está descrita la alteración de funciones mentales, los nervios craneales raramente son afectados y las fasciculaciones no son tan profusas cuando ocurren.[5]

El objetivo del presente reporte es destacar varias alteraciones neuropsicológicas observadas en un paciente con NMMBC de larga evolución y discutir su posible causalidad.

REPORTE DE CASO

Hombre de 31 años de edad, diestro, con escolaridad primaria y padecimiento lentamente progresivo de más de dos décadas de evolución, caracterizado por debilidad y atrofia asimétrica de extremidades superiores. Inició aproximadamente a los cuatro años de edad con debilidad insidiosa de extremidad superior derecha e inferior ipsilateral evidenciada al caminar, motivando una biopsia de cuádriceps derecho sin diagnóstico definitivo. Des-

RESUMEN

Introducción: La neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (NMMBC) es una entidad rara de causa autoinmune caracterizada por debilidad asimétrica distal de predominio en extremidades superiores, arreflexia y atrofia muscular. **Caso clínico:** Hombre de 31 años con NMMBC de inicio en la infancia con alteraciones cognitivas y psico-conductuales evidenciadas desde la adolescencia. **Conclusiones:** La presencia de anticuerpos anti-ganglósido GM1 explica no sólo el síndrome neuropático, sino también las alteraciones neuropsicológicas, dado que los GM1 existen también a nivel central.

Palabras clave: Neuropatía motora, neuropatía motora multifocal, neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción, neuropsicología.

Neuropsychological abnormalities in multifocal motor neuropathy with conduction block

ABSTRACT

Introduction: *Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMNCB) is a rare entity of autoimmune source characterized by distal asymmetric weakness with predominance in upper extremities, arreflexia and muscular atrophy.* ***Clinical case:*** *31-year-old man with MMNCB at infancy onset and psico-behavioral disturbances evidenced since the adolescence.* ***Conclusions:*** *The presence of anti-ganglósido GM1 antibodies explains not only the neuropathic syndrome, but also the neuropsychological alterations; due to that GM1 also exist to a central level.*

Key words: *Multifocal motor neuropathy, multifocal motor neuropathy with conduction block,* neuropsychology.

de entonces y hasta los 16 años de edad presentó marcadas limitaciones para participar en juegos o actividades propias de su edad. A los 17 años la debilidad se hizo más notoria traduciéndose en dificultad para asir o sostener objetos entre sus manos o cargarlas sobre su espalda u hombros. A los 18 años notó mayor debilidad en extremidades inferiores, la cual interfería con la marcha y causaba algunas caídas. A los 20 años acudió a médicos quienes le confirmaron la debilidad, pero también le hicieron notar que sus extremidades se adelgazaban, sobre todo en miembros superiores y de predominio distal.

Al ser evaluado en nuestro servicio negó antecedentes familiares para similar padecimiento, así como consanguinidad paterna, contacto con tóxicos, diabetes, enfermedades reumatológicas u otras. Sin embargo, los antecedentes psico-conductuales eran floridos desde los 15 años con varios diagnósticos como depresión, ansiedad, distimia, trastorno por déficit de atención e insomnio, así como varios ensayos terapéuticos que incluyeron el uso de benzodiacepinas, antidepresivos, antiepilépticos, colinomiméticos y antipsicóticos.

A la exploración neurológica se apreció con marcada inquietud al interrogatorio. Los nervios craneales mostraron compromiso periférico motor del VII, XI y XII bilateramente. La fuerza se evaluó con debilidad de músculos flexores de cuello y en el resto con cuadriparesia asimétrica de predominio distal 2/5 y proximal 3/5, con mayor compromiso en extremidad superior izquierda. Los reflejos de estiramiento muscular estuvieron ausentes en las cuatro extremidades y no se evidenciaron alteraciones de la sensibilidad superficial o profunda. Respecto al trofismo era evidente la atrofia de músculos interóseos, tenar e hipotenar de ambas extremidades superiores. La marcha fue anormal de tipo "steppage" o neuropática.

Laboratorialmente se descartaron problemas reumatológicos y endocrinológicos, siendo anormal únicamente por el aumento moderado de la creatinfosfokinasa y presencia de anticuerpos antigangliósido para GM1 de tipo IgM en suero (técnica de ELISA). Se practicó estudio de neuroconducción motora a los nervios mediano, cubital, peroneos y tibiales, encontrando latencias distales prolongadas en nervio mediano, con bloqueo de conducción a nivel de codo, así como reducción de la velocidad de conducción. El cubital derecho fue normal, en tanto que el cubital izquierdo mostró datos de desmielinización segmentaria por arriba del codo así como enlentecimiento en la velocidad de conducción. Los nervios peroneos mostraron francos datos de bloqueo de conducción parcial a nivel de la cabeza del peroneo con reducción de la velocidad de neuroconducción. Los nervios tibiales fueron normales. El estudio de neuroconducción sensorial fue normal en las cuatro extremidades. La electromiografía con electrodos de aguja monopolar mostró datos de inestabilidad de membrana. Todo lo anterior fue compatible con el diagnóstico de NMMBC.

Respecto al tratamiento, se aplicaron en un par de ocasiones inmunoglobulina IgG, seguida de varios ciclos de ciclofosfamida intravenosa con lo que hubo mejoría, sobre todo en la marcha.

Debido a los antecedentes psico-conductuales del paciente se realizó una TAC de cráneo y una evaluación neuropsicológica completa. La TAC evidenció marcada acentuación del manto aracnoideo como dato indirecto de atrofia cerebral (Figura 1).

En relación con la evaluación neuropsicológica se administraron diferentes pruebas para evaluar el funcionamiento cognitivo y el coeficiente intelectual con la Escala de Inteligencia Weschler para Adultos (WAIS-III); funcionamiento ejecutivo con la Torre de Londres, el Test de Colores y Palabras (Stroop) y el Test de Planeación-Ejecución Compleja (TMT).

El paciente mostró un Coeficiente Intelectual (CI) total de 68, puntuación equivalente a deficiencia

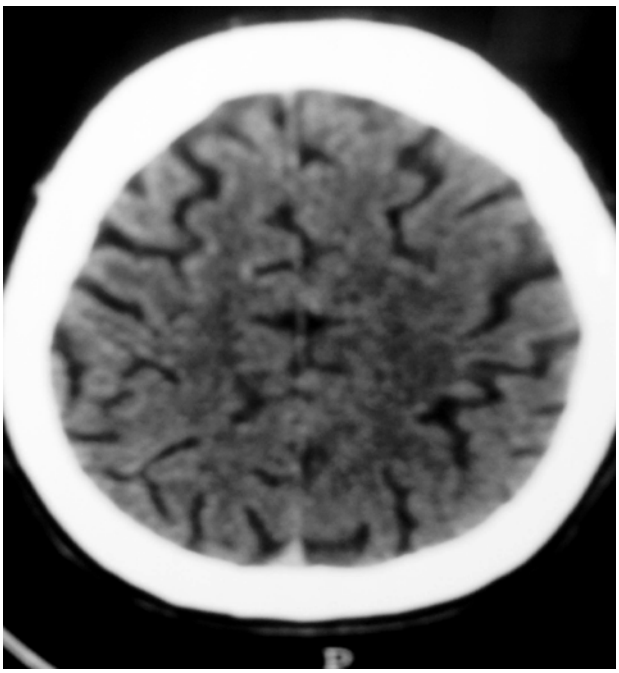

Figura 1. *TAC de cráneo simple con datos indirectos de atrofia cerebral con pronunciamiento del manto aracnoideo.*

Rev Mex Neuroci 2010; 11(4): 302-305

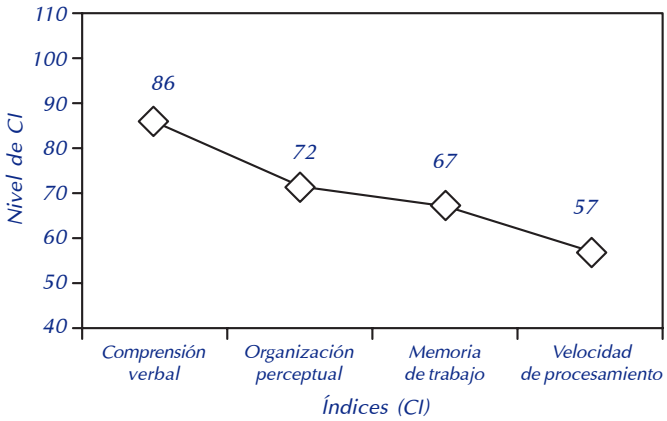

Figura 2. *Puntuaciones índice y su correspondencia con el CI del WAIS-III.*

mental superficial con fallos en la atención sostenida y dividida. Su lenguaje aunque fluente, mostró pobre contenido en el discurso con fallos graves en la comprensión, predominantemente para el seguimiento de instrucciones complejas. Su pensamiento se mostró concreto, con dificultad para la organización, planeación y autorregulación, además de impulsividad, perseverancia y poco esfuerzo. También fue evidente la alteración en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento (Figura 2).

DISCUSIÓN

La NMMBC es una entidad adquirida, con inicio generalmente en la vida adulta y cuya etiopatogénesis no ha sido totalmente definida. En la NMMBC los hombres son frecuentemente más afectados que las mujeres y el promedio de inicio de la enfermedad ocurre alrededor de los 40 años, con rango entre los 19 a los 75 años.[6] La NMMBC es una enfermedad inmunomediada reportándose títulos altos de anticuerpos antiganglósido anti-GM1 de tipo IgM, condición que explica la respuesta favorable a inmunosupresores como ciclofosfamida e inmunoglobulina intravenosa.[7-10]

La NMMBC es un trastorno exclusivo del sistema nervioso periférico espinal y raramente craneal sin que se tenga noticia a la fecha de alteraciones neuropsiquiátricas en su evolución. En nuestro paciente con NMMBC y alteraciones conductuales y del estado de ánimo proponemos la existencia de un mecanismo o relación causal con la enfermedad subyacente. En primer lugar creemos que en nuestro caso la enfermedad debió tener su inicio a edad muy temprana, posiblemente antes de los cuatro años de edad, cuando le fue practicada biopsia del cuádriceps por impresión errónea de alguna enfermedad muscular.

Al respecto, existe evidencia en la literatura de que el diagnóstico de NMMBC suele demorarse debido a la baja sospecha clínica entre los médicos tratantes y/o por omisión en la realización de las técnicas de neuroconducción.[4] Ahora bien, aunque la NMMBC es infrecuente en la infancia, Moroni, *et al.* reportaron un paciente con inicio de síntomas a los seis años de edad, siendo prácticamente éste el único antecedente en la literatura.[11] Una verdadera infrecuencia o la demora en el diagnóstico pueden ser los responsables de la relativa escasez del diagnóstico en este grupo etario.

Tomando en cuenta el inicio temprano de la NMMBC en nuestro caso, al momento del presente reporte podríamos considerar una evolución de por lo menos 27 años. En este lapso, el impacto de la enfermedad en la función motora y sobre las actividades de vida diaria ha culminado en un grado de discapacidad importante. Es entendible que estas limitaciones hayan comprometido otras esferas psicoafectivas de forma reactiva al igual que ocurre con otros padecimientos crónicos como las enfermedades de neurona motora, distrofia muscular, *Miastenia gravis* o las secuelas de una lesión medular.[12-14]

Sin embargo, en nuestro paciente no descartamos que las alteraciones neuropsicológicas sean secundarias a algún tipo de daño al sistema nervioso central (SNC) debido a la presencia de los anticuerpos antiganglósido anti-GM1. Para esta propuesta existe evidencia del compromiso del SNC en otras neuropatías como en el Charcot-Marie-Tooth (CMT) ligado al X y el CMT1A, así también como en la neuropatía hereditaria con parálisis a la presión.[15-18]

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos que contienen ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico), con un componente hidrofílico de dos o más azúcares extracelulares y una porción lipídica (ceramida) en la parte interna de la membrana celular. Los gangliósidos se sintetizan en el aparato de Golgi de las neuronas y son transportados a lo largo del axón donde luego son constituyentes de la membrana axonal.

Los gangliósidos no sólo son componentes de membrana en el sistema nervioso periférico, sino también constituyentes del SNC. En este último, su acumulación anormal en los lisosomas debido a deficiencias enzimáticas es causa de algunas enfermedades hereditarias como el Tay-Sachs (gangliosidosis tipo 1) o la enfermedad de Sandoff´s (gangliosidosis tipo 2). Aunque en todas ellas como en la forma juvenil (gangliosidosis tipo 3) o la forma crónica del

adulto, el gangliósido involucrado es GM2, también puede comprometerse el GM1.[19,20]

Por otra parte, existe evidencia de que la concentración de gangliósidos incluyendo el GM1 disminuye con el envejecimiento, en relación posiblemente con cambios estructurales neuronales.[21,22] En la enfermedad de Alzheimer existe una reducción de los gangliósidos GM1, GD1a, GD1b y GT1b en la corteza temporal, frontal y núcleo basal de Meynert.[22] En el síndrome de Down, la concentración del GM1 en la corteza frontal se haya incrementada al igual que el GT1a, GD3 y GM2 con reducción del GT1b y GD1b.[23] El incremento en la concentración de los primeros, se ha relacionado a degradación lisosomal o a astrogliosis.

Más recientemente, el papel de los gangliósidos y en particular del GM1 en la enfermedad de Alzheimer ha sido retomado debido a la información que se tiene respecto a su ensamblamiento con la proteína beta-amiloide (Abeta) y la formación patológica fibrilogénica de la proteína denominada G-Abeta.[24-26]

Volviendo a nuestro caso, sabemos que los anticuerpos antigangliósidos anti-GM1 se han involucrado en la patogénesis y daño inmunomediado a los nervios motores espinales en la NMMBC; sin embargo, al ser el GM1 constituyente del SNC nosotros proponemos que los anticuerpos circulantes deben tener también un efecto sobre los mismos a nivel central con las inherentes consecuencias estructurales y su repercusión clínica (atrofia cerebral y alteraciones neuropsicológicas).

Aunque la determinación de la concentración del GM1 o la determinación de anticuerpos antigangliósidos anti GM1 en líquido cefalorraquídeo no fue realizado, la nulidad de esta información no demerita nuestra propuesta.

En vista de nuestros hallazgos, proponemos que este tipo de pacientes sean evaluados sistemáticamente en el aspecto neuropsicológico y neuropsiquiátrico para corroborar o descartar nuestras observaciones.

REFERENCIAS

1. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Chronic multifocal demyelinative neuropathy: An unique disorder with persistent conduction block. Neurology 1979; 29: 610-1.
2. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. Neurology 1982; 32: 958-64.
3. Traba A, Esteban-García A. Neuropatía motora multifocal. Rev Neurol 2000; 30: 519-25.
4. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyeinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. Muscle Nerve 1988; 11: 103-7.
5. Parry GJ, Sumner AJ. Multifocal motor neuropathy. Neurol Clin 1992; 10: 671-84.
6. Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. Muscle Nerve 2000; 23: 900-8.
7. Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, Scarlato G, Nobile-Orazio E. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 765-9.
8. Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. A doble-blind, placebo controlled study. Brain 2001; 124: 145-53.
9. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? Neurology 2004; 62: 666-8.
10. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. Neurology 2007; 69: 1680-7.
11. Moroni I, Bugiani M, Ciano C, Bono R, Pareyson D. Childhood-onset multifocal motor neuropathy with conduction blocks. Neurology 2006; 66: 922-4.
12. Wilson CM, Grace GM, Muñoz DG, He BP, Strong MJ. Cognitive impairment in sporadic ALS. A pathologic continuum underlying a multisystem disorder. Neurology 2001; 57: 651-7.
13. Wheaton MW, Salamone AR, Mosnik DM, McDonald RO, Appel SH, Schmolck HI, et al. Cognitive impairment in familial ALS. Neurology 2007; 69; 1411-7.
14. Stewart SB, Ro0bertson KR, Johnson KM, Howard Jr JF. The prevalence of depression in myasthenia gravis. J Clin Neuromusc Dis 2007; 8: 111-5.
15. Paulson HL, Garbern JY, Hoban TF, Krajewski KM, Lewis RA, Fischbeck KH, et al. Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Ann Neurol 2002; 52: 429-34.
16. Sacco S, Totaro R, Bastianello S, Marini C, Carolei A. Brain white matter lesions in an Italian family with Charcot-Marie-Tooth disease. Eur Neurol 2004; 51: 168-71.
17. Amato AA, Barohn RJ. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: association with central nervous system demyelination. Muscle Nerve 1996; 19: 770-3.
18. Tackenberg B, Möller JC, Rindock H, Bien S, Sommer N, Oertel WH, et al. CNS involvement in hereditary neuropathy with pressure palsies (HNPP). Neurology 2006; 67: 2250-2.
19. Hamner MB. Recurrent psychotic depression associated with GM2 gangliosidosis. Psychosomatics 1998; 39: 446-8.
20. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. Mol Genet Metab 2008; 94: 391-6.
21. Segler-Stahl K, Webster JC, Brunngraber EG. Changes in the concentration and composition of human brain gangliosides with aging. Gerontology 1983; 29: 161-8.
22. Kracun I, Rosner H, Drnovsekv V, Heffer-Lauc M, Cosovic C, Lauc G. Human brain gangliosides in development, aging and disease Int J Dev Biol 1991; 35: 289-95.
23. Brooksbank BW, McGovern J. Gangliosides in the brain in adult Down□s syndrome and Alzheimer□s disease. Mol Chem Neuropathol 1989; 11: 143-56.
24. Kakio A, Nishimoto S, Yanagisawa K, Kozutsumi Y, Matsuzaki K. Interactions of amyloid beta-protein with various gangliosides in raft-like membranes: importance of GM1 ganglioside-bound form as an endogenous seed for Alzheimer amyloid. Biochemistry 2002; 41: 7385-90.
25. Yanagisawa K. GM1 ganglioside and the seeding of amyloid in Alzheimer□s disease: endogenous seed for Alzheimer amyloid. Neuroscientist 2005; 11: 250-60.
26. Yanagisawa K. Role of gangliosides in Alzheimer□s disease. Biochim Biophys Acta 2007; 1768: 1943-51.

Correspondencia: Dr. José Luis Ruiz Sandoval
Servicio de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara
Fray Antonio Alcalde Hospital 278,
C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco.
Tel.: (33) 3 613-4016, fax: (33) 3 614-1121
Correo electrónico: jorulej-1nj@prodigy.net.mx