Noviembre-Diciembre
Volumen 16, Año 2015 Número 6

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia 2015; 16(6): 54-62

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Reporte de caso

Duarte-Martínez María Carolina, Peñaherrera-Oviedo Carlos Andrés

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Charcot-Marie-Tooth disease

Resumen

Las neuropatías hereditarias son un grupo heterogéneo de enfermedades que debutan durante las primeras dos décadas de la vida y tienen un impacto importante en la calidad de vida de la persona. La enfermedad de Charcot Marie Tooth es la neuropatía periférica congénita más frecuente, y existen varios genes cuyas mutaciones producen la enfermedad. Los distintos patrones de herencia que presenta complican el abordaje diagnóstico. El adecuado manejo de la historia clínica familiar, junto con las pruebas de conducción nerviosa e histopatología, son vitales para una detección oportuna y tratamiento adecuado. En los últimos años, el análisis genético ha surgido para el diagnóstico definitivo. Se presenta el caso de una paciente con polineuropatía hereditaria sensitivo-motora, previamente diagnosticada de manera errónea, y se realiza posteriormente una discusión acerca de la enfermedad con el propósito de brindar una actualización sobre el tema.

Palabras clave.

polineuropatías hereditarias, Charcot Marie Tooth, heterogeneidad de locus, electromiografía, diagnóstico genético

Abstract

Hereditary neuropathies are a heterogeneous group of diseases that present during the first two decades of life and have an important impact on the quality of life. Charcot-Marie-Tooth disease is the most common congenital peripheral neuropathy, and there are several gene mutations associated with the disease. The different patterns of inheritance it presents complicate a diagnostic approach. Proper management of family history, along with evidence from nerve conduction studies and pathology are vital for early detection and appropriate treatment. In recent years, genetic analysis has arisen as a tool for definitive diagnosis. We report the case of a patient with a previously misdiagnosed sensory-motor hereditary polyneuropathy, and make a discussion about the disease in order to provide an update on the subject.

Keywords

hereditary polyneuropathies, Charcot Marie Tooth, locus heterogeneity, electromyography, genetic diagnosis

Correspondencia:
Carlos Peñaherrera Oviedo
Correo electrónico: ca_penaherrera@hotmail.com

Introducción

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es una causa común de desórdenes neurológicos hereditarios, con múltiples genes involucrados en su etiopatogenia.[1] Presenta afección de nervios periféricos motores y sensitivos, que resulta en atrofia muscular y pérdida de la propiocepción. Debuta con alteración a nivel de pies y piernas, asciende progresivamente a manos y antebrazos, y el 20% de los pacientes padece dolor neuropático.[2] Estudios recientes de biología molecular han demostrado su heterogeneidad genética, con al menos 50 genes conocidos que al mutar podrían originarla. Este material genético se ocupa del mantenimiento de la estructura y función de los dos principales componentes celulares del sistema nervioso periférico (SNP): las células de Schwann y los axones neuronales.[3] La enfermedad tiene variabilidad en varios aspectos, como la edad de inicio, velocidad de progresión y hallazgos electromiográficos.

La característica fenotípica más prominente es la dificultad motora. La presentación clásica de Charcot-Marie-Tooth incluye los síntomas característicos de neuropatía periférica, y los resultados del examen físico suelen ser simétricos. Los estudios de conducción nerviosa e histopatológicos permiten la clasificación de patrón desmielinizante, axonal o mixto.[3,4] La disfunción crónica conduce a la eventual degeneración axonal, incluso cuando la mielina es el principal sitio de lesión.[5] Se presenta un caso clínico de CMT que debutó con debilidad muscular progresiva de miembros inferiores en la infancia y con diagnóstico errado de distrofia muscular por más de 25 años.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 41 años de edad que acude a consulta por presentar dolor hemifacial derecho de intensidad 10/10, que se irradia a mandíbula y no cede con medicación. Comenta como antecedente debilidad muscular progresiva desde los 6 años de edad en región distal de ambos miembros inferiores, a los trece años evolucionó a compromiso gradual de la deambulación, y recibió un diagnóstico presuntivo de distrofia muscular. A los 18 años progresó a paraplejía razón por la cual utiliza silla de ruedas para su desplazamiento; y posteriormente la paresia se extendió a miembros superiores. Cuatro años antes de su ingreso actual fue diagnosticada de neuralgia trigeminal. Su padre tiene antecedente de epilepsia y la madre es hipertensa controlada; no existe consanguinidad entre ellos, y tiene dos hermanos sanos *(Figura 1)*. Su madre cursó un embarazo normal, sin exposición a teratógenos o infecciones relevantes, el control prenatal no reveló anomalías. El nacimiento fue por parto natural, con valoración neonatal satisfactoria. Refiere tabaquismo a razón de 2 paquetes/año desde los 24 años y es bebedora frecuente de café. Se encuentra en tratamiento con pregabalina 200 mg dos veces al día.

Al examen físico presenta signos vitales normales. En la examinación general la piel presenta descamación, petequias generalizadas y zonas eritematosas, sectores de alopecia evidente e hipotrofia marcada de predominio distal. Pupilas isocóricas y reactivas. Llama la atención en tórax disminución de la amplexación pulmonar, prominencia de rebordes óseos costales y a la auscultación el murmullo vesicular notablemente disminuido. El abdomen presenta hipotrofia de muscular y es doloroso a la palpación en mesogastrio y fosa iliaca izquierda en una intensidad de 5/10. Pulsos periféricos normales. Al examen neurológico presenta hiperalgesia en hemicara izquierda, sin otro hallazgo relevante en nervios craneales. Se observa marcada pérdida de tono muscular en miembros inferiores, con importante atrofia de la parte distal dando una imagen en aspecto de

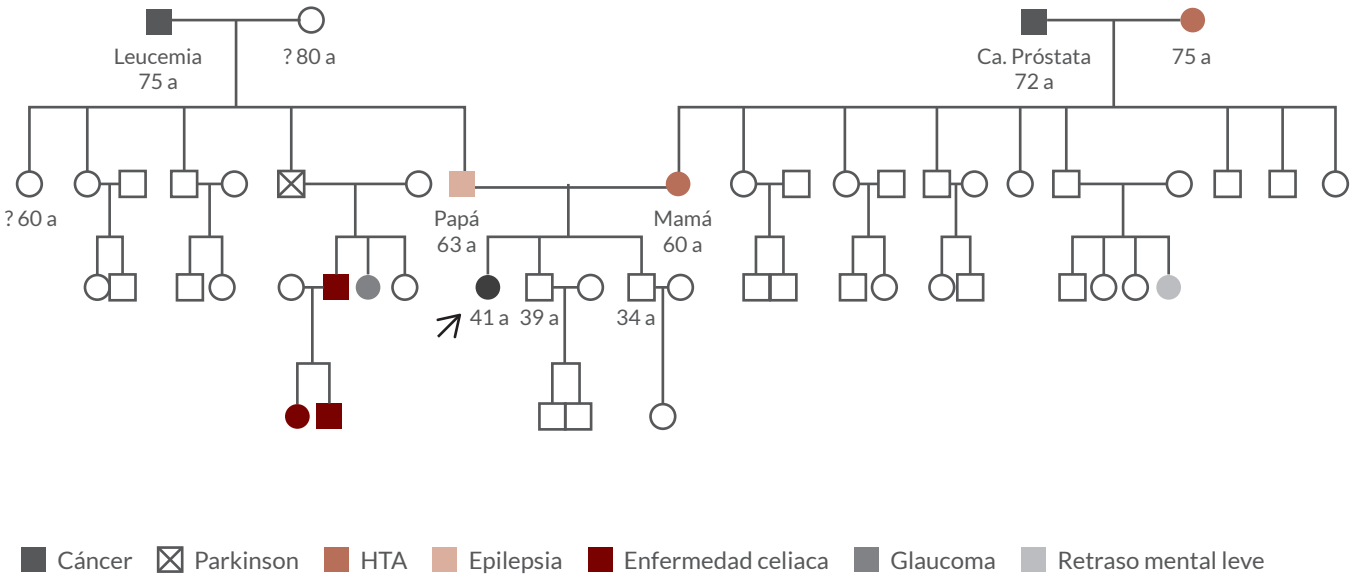

Figura 1: Historia genética de la familia de la paciente

"botella de champán invertida", arco de pie alto, dedos en martillo, y fuerza muscular de 0/5 *(Figuras 2 y 3)*, miembros superiores presentan deformidad en garra de ambas manos, con fuerza muscular de 4/5 y temblor postural *(Figura 4)*. Se observa arreflexia de miembros inferiores e hiporreflexia de miembros superiores. Reflejo plantar flexor, y pie péndulo bilateral. La sensibilidad térmica, táctil, vibratoria y dolorosa se encuentra disminuida en región distal de extremidades inferiores. Función cerebelosa normal dentro de lo explorable. La marcha no fue valorable.

Se realizó biometría hemática y perfil bioquímico, sin alteración alguna en los valores estudiados. La espirometría evidenció FVC y VEF1 bajos y una relación VEF1/FVC normal compatible con alteración ventilatoria de tipo restrictivo. Se procedió a realizar punción lumbar que no reportó anomalía alguna. La electromiografía (EMG) reveló latencias motoras retardas de bajo voltaje en los nervios mediano y cubital con retardo severo de velocidades de conducción en los segmentos codo y muñeca, ondas F ausentes, ausencia de potenciales motores en tibiales anteriores, gemelos y primer interóseo dorsal. Potenciales polifásicos de duración aumentada sin completar el patrón de interferencia en músculos braquiorradial,

Figura 2: Pie péndulo y dedos en martillo

Figura 3: Signo de la "botella de champán invertida" en extremidades inferiores por hipotrofia de musculatura distal

Figura 4: Mano en garra, hipotrofia de la musculatura tenar

extensor radial del carpo y deltoides. El estudio electrofisiológico es compatible con una severa polineuropatía mixta de predominio desmielinizante con degeneracion axonal secundaria. Adicionalmente se solicitó biopsia de nervio axilar y deltoides derecho, en la que se identificó formaciones tipo "bulbo de cebolla", con axones recubiertos por capas de células de Schwann desmielinizantes y remielinizantes de forma segmentaria; además de disminución del tamaño axonal en relación con la poca mielina circundante, signo de degeneración leve.

El resultado EMG, la histopatología y la clínica de la paciente descartaron el diagnóstico inicial de distrofia muscular ya que las lesiones eran predominantemente nerviosas y no cumple con criterio diagnósticos que soporten esta entidad. El diagnóstico más acorde a este caso es el de Enfermedad de Charcot Marie Tooth de patrón mixto. Se aumentó de la dosis de pregabalina a 300 mg para el control de la neuralgia del trigémino e interconsulta con fisioterapia para mejorar las actividades cotidianas. Cuatro días después la paciente fue dada de alta, con el control de su motivo de ingreso y un diagnóstico más certero. Se informa a la paciente la existencia de pruebas genéticas confirmatorias de su padecimiento, las cuales no se han realizado debido a la poca disponibilidad.

Discusión

Las neuropatías hereditarias son diversas por su clínica y causa. El principal factor a considerar para su correcto diagnóstico es la historia clínica detallada incluyendo antecedentes familiares de relevancia como consanguinidad o casos similares a lo largo del árbol genealógico. Resulta imperativo el estudio de la forma de debut y progresión, es característico de este tipo de afecciones la alteración simétrica y crónica a nivel sensorial y motor con inicio en miembros inferiores; tal como se observa en nuestro caso, de debut en la infancia.6 La clasificación según su efecto a nivel de fibras nerviosas, bien sea axonal o desmielinizante es útil para el pronóstico de la enfermedad y es apropiado para sugerir el examen genético a realizar. Según la herencia mendeliana, las neuropatías hereditarias pueden dividirse en: neuropatía aislada con afectación del SNP exclusivamente, neuropatía multisistémica que involucra SNP y SNC y la multiorgánica que afecta órganos no neurológicos tales como piel, riñones corazón e hígado.[7,8]

El primer elemento para el correcto diagnóstico consiste en descartar etiología adquirida o hereditaria, que tanto en adulto como en jóvenes resulta difícil de distinguir. El caso presentado hace sospechar en una etiología hereditaria por su debut en la infancia, característico de este grupo; en el que los niños son catalogados como 'torpes' o 'desanimados' por presentar caídas recurrentes o ser algo más lentos que la población promedio para su edad, en relación a caminatas o carreras en la escuela. Este tipo de entidades brinda también una clínica florida en signos, que al examen físico son detectables *(Tabla 1)*, de los cuales la paciente posee seis. La forma de presentación descarta la posibilidad de una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).[6,7]

La enfermedad de Charcot Marie Tooth fue descrita en el año de 1886 por Jean Charcot y Pierre Marie 9 y simultáneamente por Howard Henry Tooth.10 Se trata de la neuropatía hereditaria más frecuente, con una prevalencia estimada es de 1 en cada 2500 pacientes, y es usualmente el diagnóstico final de una neuropatía periférica idiopática no diagnosticada.[3] La enfermedad sigue diversos patrones de herencia, según el gen involucrado, y se divide en tres grandes grupos de acuerdo a su patrón histopatológico: CMT1 (desmielinizante), CMT2 (axonal), y CMT intermedia (o mixta).[11] El patrón de herencia más común es el autosómico dominante, por mutaciones en el cromosoma 17.[12] Los genes involucrados en cada subtipo de esta enfermedad se muestran en la *Figura 5*.

Los síntomas empiezan a aparecer durante las primeras dos décadas de la vida, con curso insidioso, y su característica inicial es la atrofia progresiva distal, del compartimiento peroneo en los miembros inferiores.[10,12] Además, se presenta debilidad muscular y pérdida sensorial ascendente. Suele observarse aumento del arco del pie, pendulación del mismo y dedos en martillo, y posteriormente la afectación asciende al tercio inferior de los muslos, dando la imagen clásica de botella de champán invertida.[13] La marcha "en steppage" es característica en casos en los que la incapacidad motora aún permite la deambulación.[12] Cuando alcanza las extremidades superiores, se presenta hipotrofia tenar y mano en garra, y la debilidad muscular de los brazos es un factor asociado a la aparición de debilidad de los músculos respiratorios.[12,13] Se ven alteradas la sensibilidad vibratoria, táctil y dolorosa en las cuatro extremidades, y disminución de la capacidad propioceptiva, que puede causar ataxia. Los reflejos osteotendinosos estarán disminuidos o ausentes, principalmente el aquiliano.[3,13] Otros síntomas asociados pueden incluir deformidades

Tabla 1. Signos para sospecha de polineuropatía hereditaria [7]

Pie en péndulo	Debilidad de predominio distal
Piernas con apariencia de botella de champán invertida	Úlceras en pies sin dolor y recurrentes
Arcos plantares altos	Nervios palpables (hipertrofiados)
Dedos en martillo	Respuesta refractaria al tratamiento
Tobillo en valgo o varo	Importante pérdida sensorial

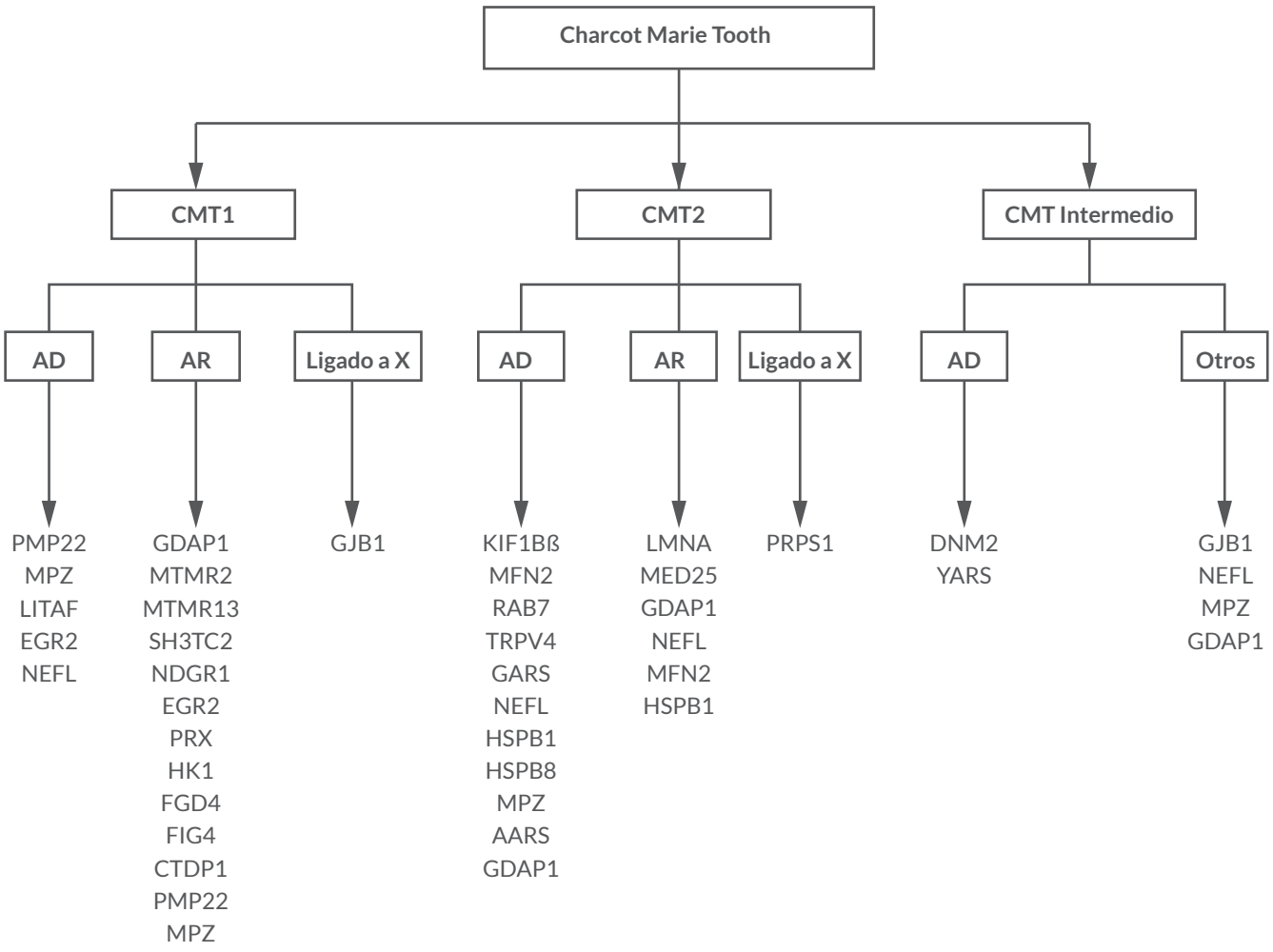

Figura 5: Genes implicados en los distintos tipos de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (11)

óseas, escoliosis, y afectación de nervios craneales. La asociación con neuralgia trigeminal, observada en el presente caso, es poco frecuente y, de encontrarse, no debe excluirse a la compresión neurovascular como posible causa.[14]

El diagnóstico suele realizarse cuando las manifestaciones clínicas son evidentes, dentro del abordaje de posible neuropatía hereditaria. El antecedente familiar es importante, ya que en un paciente pediátrico que tiene un progenitor diagnosticado con CMT, se hace evidente un patrón autosómico dominante.[11] Sin embargo, ante la ausencia de este dato puede sospecharse de un patrón recesivo debido a la importante prevalencia de portadores.[15] Los resultados de las pruebas neurofisiológicas dependen del subtipo de CMT que presente el paciente. Así, en las pruebas de velocidad de conducción nerviosa en extremidades superiores, el CMT1 presenta una velocidad menor a 38 m/s, y el CMT2 una por encima de este valor.[11,13] La afectación autonómica es poco frecuente en CMT, a diferencia de otras neuropatías hereditarias, y las pruebas vagales y de sudoración suelen ser normales.[7] El diagnóstico histopatológico ha caído en desuso ante la aparición de las pruebas genéticas, sin embargo, como en nuestro caso, la falta de disponibilidad global de estas le brinda importancia a la necesidad de una biopsia. Entre los hallazgos que pueden presentarse están: axones

engrosados, bulbos de cebolla en las células de Schwann, pliegues o edema de la mielina (tomácula), y desmielinización segmentaria de los axones.[13] El abordaje genético dependerá de la localización, ya que las formas autosómicas dominantes y ligadas al X son más frecuentes en el norte de Europa y en Norteamérica, mientras que las formas recesivas se muestran con mayor frecuencia en grupos étnicos donde la consanguinidad es común, por lo que la elaboración de la historia clínica familiar es indispensable.[11] Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede amplificarse el material genético en búsqueda de mutaciones en uno o más de los varios genes asociados a esta enfermedad, lo que determina el diagnóstico definitivo.[16] Nuestra paciente, al no contar con otro diagnóstico similar en la familia, sugiere una herencia autosómica recesiva.

No se dispone en la actualidad de un tratamiento curativo, por lo que se sugiere someter al paciente a terapia física oportuna para prevenir o disminuir la aparición de deformidades. La utilización de equipo ortopédico puede fortalecer la musculatura y mejorar la deambulación. Los ejercicios de bajo impacto, como la natación, están recomendados, la utilización de férulas previene los esguinces o luxaciones accidentales propias de la debilidad muscular, y puede realizarse cirugía para corregir deformidades óseas ya establecidas.[17] Ningún medicamento ha demostrado ser efectivo en el manejo de los síntomas, actualmente se están realizando estudios con ácido ascórbico en Europa, y se ha descrito una leve mejoría transitoria luego de la administración de esteroides.[13,16] El pronóstico es relativamente más favorable en los casos de CMT1 que en otras variantes, pero depende del estado clínico global.[13] El grado de degeneración axonal se asocia a peor pronóstico, y se debe priorizar la detección de parámetros respiratorios alterados, pues esto puede empeorar la historia natural.[5]

Conclusión

El presente caso es una muestra de la importancia del correcto diagnóstico ante un paciente con debilidad muscular distal, teniendo en mente tanto las distrofias musculares como las neuropatías periféricas. La paciente refleja los síntomas característicos de las afecciones nerviosas periféricas de origen congénito, por su inicio temprano e insidioso. Ante estos casos, la administración oportuna de medidas de soporte permite mejorar la calidad de vida, mientras que un diagnóstico inicial incorrecto tiene repercusiones importantes en la misma. El adecuado conocimiento de patologías como esta permite a los médicos tener herramientas adecuadas para la detección temprana y manejo adecuado.

Declaración de conflictos de interés
Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento
Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

Referencias

1. Shy ME, Patzkó A. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Curr Opin Neurol. 2011 Oct;24(5):475–83.
2. Jeong NY, Shin YH, Jung J. Neuropathic pain in hereditary peripheral neuropathy. J Exerc Rehabil. 2013;9(4):397–9.
3. Saporta MA, Shy ME. Inherited peripheral neuropathies. Neurol Clin. 2013 May;31(2):597–619.
4. Pareyson D, Marchesi C, Salsano E. Hereditary predominantly motor neuropathies. Curr Opin Neurol. 2009 Oct;22(5):451–9.
5. Wilmshurst JM, Ouvrier R. Hereditary peripheral neuropathies of childhood: an overview for clinicians. Neuromuscul Disord NMD. 2011 Nov;21(11):763–75.
6. Revuelto-Rey J, Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Burns TM, Mauermann ML. The evaluation of polyneuropathies. Neurol Clin Pract. 2011 Dec 1;1(1):3–4.
7. Klein CJ, Duan X, Shy ME. Inherited neuropathies: clinical overview and update. Muscle Nerve. 2013 Oct;48(4):604–22.
8. Li J. Inherited neuropathies. Semin Neurol. 2012 Jul;32(3):204–14.
9. Charcot JM, Marie P. Sur une forme particuliere d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, debutante par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rev Méd Paris. 6:97–138.
10. Tooth HH. The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy: Thesis for the Degree of M.D. in the University of Cambridge, London: H. K. Lewis & Co., Ltd. [Londres]: University of Cambridge; 1886.
11. Reilly MM, Murphy SM, Laurá M. Charcot-Marie-Tooth disease. J Peripher Nerv Syst JPNS. 2011 Mar;16(1):1–14.
12. Miller M. C, Yacsich M. M, Valenzuela S. P, Jans B. J. Manejo anestésico en enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: a propósito de un caso. Rev Chil Anest. 2006 Dec;35(3):187–90.
13. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol. 2009 Jul;8(7):654–67.
14. Wong RH, Farhat HI. Charcot-Marie-Tooth and trigeminal neuralgia. Clin Neurol Neurosurg. 2013 Oct;115(10):2234–5.
15. Rojas-Araya M, Bonilla R, Campos S, Centeno C, Del Valle C, Pacheco JP, et al. Frecuencia del alelo causante de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (tipo axonal con herencia autosómica recesiva) en Palmares, Costa Rica. Rev Biol Trop. 2009 Nov;57:381–7.
16. Banchs I, Casasnovas C, Albertí A, De Jorge L, Povedano M, Montero J, et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. J Biomed Biotechnol. 2009;2009:985415.
17. Vidal Pérez T, Ragolta Mógrave K, Jhones Cabrales HA, Perdomo Veranes P, Uriarte Gómez M. Enfermedad de Charcot Marie Tooth en un niño. MEDISAN. 2012 Nov;16(11):1791–6.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2015; 16(5): 54-62

www.revmexneuroci.com