

NEUROPATIAS SENSITIVAS Y AUTONOMICAS HEREDITARIAS (NSAH)

Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares
Sociedad Española de Neurología

www.sen.es

documento PDF creado para la web el 7 de Julio del 2004

NEUROPATIAS SENSITIVAS Y AUTONOMICAS HEREDITARIAS (NSAH)

Concepto

Las neuropatías sensitivas hereditarias (NSAH) se caracterizan por una degeneración o agenesia del axón y las neuronas del ganglio raquídeo posterior con un sustrato genético. Síndromicamente pueden manifestarse con algunas de las siguientes modalidades: a) **neuropatía de fibra fina** afectando sensibilidad nociceptiva, termoalgisica y a menudo al sistema autonómico, b) **neuropatía atáxica sensorial** que involucra a las fibras mielínicas de grueso calibre; c) **neuropatía pansensorial** cuando se afecta globalmente todo el espectro de fibras mielínicas y amielínicas. Ciertas formas de NSAH se acompañan además de algún rasgo que las caracteriza como el tipo Cavanagh que cursa con paraparesia espástica, o bien forman parte relevante de afecciones que afectan a distintos sistemas neuronales y que en este capítulo se contemplan en el epígrafe tercero con el rótulo de **neuropatías hereditarias con semiología plus**.

Clasificación (ver tabla 1 al final del documento)

La clasificación actual de las NSAH es aún engorrosa debido a su variada expresión clínica y que muchas de ellas aún no están caracterizadas en el plano genético y molecular. Tradicionalmente se han venido dividiendo en dos clases:

a) **Formas asociadas a un error metabólico o disturbio molecular conocido**, sobresaliendo la [amiloidosis familiar](#), la [enfermedad de Fabry](#) o [enfermedad Tangier](#), entre otras (ver tabla 1).

b) **Formas primarias**, que tiempos ha se les denominaron con términos descriptivos (mal perforante plantar hereditario, siringomielia familiar, insensibilidad congénita al dolor, etc.), o con epónimos (enfermedad de Thevenard, neuropatía sensitiva familiar de Denny-Brown y síndrome autonómico familiar de Riley-Day, entre otros). Para este grupo Dyck propuso una clasificación por tipos (**NSAH tipo I, NSAH tipo II, NSAH tipo III y NSAH tipo IV**), basándose en patrones clínicos, formas de herencia y hallazgos neuropatológicos. Esta clasificación sigue aún vigente pese a la dificultad para acoger a ciertas familias con rasgos peculiares, o que se haya descubierto una heterogeneidad genética de alguno de los tipos.

Algoritmo

Para construir el algoritmo diagnóstico de las NSHA se siguen cuatro estratos o estadios: I.- caracterización sindrómica mediante criterios clínicos y neurofisiológicos. II.- Se considera la forma de presentación (esporádica, forma de transmisión). III.- Realizar el test diagnóstico o pruebas indicadas en ese contexto. IV.- Practicar los estudios genéticos pertinentes.

I.1. neuropatía sensitiva de fibra fina

Las manifestaciones clínicas oscilan entre los síntomas subjetivos en forma de **dolor** (Vg. algias lancinantes), **parestias o disestesias** (pie quemante) y los **déficit de sensibilidad algésica y térmica** que a menudo se traducen en **acropatía ulceromutilante**. La tercera manifestación básica la integran los **síntomas y signos disautonómicos**. En fases avanzadas **puede hacerse ostensible también un déficit motor**. Hay que reseñar la presencia de **rasgos particulares** como crisis dolorosas provocadas por el ejercicio y el calor es peculiar de la enfermedad de Fabry, o de síndrome seudosiringomiélico de distribución troncular que orienta a la enfermedad de Tangier.

Los estudios neurofisiológicos pueden ser enteramente normales en las fases iniciales. En estadios más avanzadas puede detectarse una **axonopatía sensitiva e incluso signos de axonopatía motora**.

11.II. Según la forma de presentación hay que proceder:

a) Ante **caso aislado** que nos obliga a hacer un **escrutinio** a fin de descartar cualquier **neuropatía adquirida** con este patrón. Si dicho estudio resulta negativo y ante casos compatibles con una **transmisión autosómica dominante** se debe realizar una **biopsia de nervio sural** (optativamente de otros tejidos) para principalmente **detectar la presencia de amiloide**, empleando las técnicas pertinentes (rojo congo, inmunotinción). Si resulta positivo se debe proceder al estudio mutacional de los genes implicados en la neuropatía amiloidótica familiar. En caso negativo se realizan los análisis de ligamiento genético pertinentes para intentar caracterizar dicha familia (NSAH I u otras). Si éste no es posible, el caso pasara a engrosar el capítulo de **neuropatías sensitivas idiopáticas** y se procederá a realizar un seguimiento.

b) Ante una neuropatía con **herencia ligada al cromosoma X** o en **casos aislado** con rasgos clínicos sugerentes debe buscarse un déficit de **a-galactosidasa** para confirmar el diagnóstico de **enfermedad de Fabry**. Igualmente, se debe proceder buscando un déficit de la **lipoproteína alfa** ante un **paciente aislado** o con patrón **autosómica recesivo** cuyo perfil sugiera una **enfermedad de Tangier**

c) Un capítulo especial son las **NSHA de aparición congénita**. Su transmisión es recesiva, pero a menudo se presentan como **formas aisladas**. Se pueden agrupar en dos subcategorías: aquellas que cursa **con síntomas vegetativos**, que pueden ser muy extensos y prominentes (**NSAH tipo III o enfermedad de Riley-Day**), **o estar ausentes o restringidos a una modalidad vegetativa** (**NSAH tipo IV o neuropatía sensitiva congénita con anhidrosis**). Las otras subcategorías carecen de manifestaciones vegetativas (**NSAH tipo V o insensibilidad congénita al dolor sin anhidrosis** y alguna más de perfil borroso).

12. neuropatía sensitiva mixta o pansensorial :

Esta forma sindrómica cursa con afectación de todas las modalidades de fibras mielínicas. Clínicamente se expresa con una **mezcla de síntomas acropáticos y de ataxia sensorial**. Ciertas afecciones de este grupo asocian desde el inicio otros signos como paraparesia espástica o pie cavo y atrofia peroneal.

Los estudios electrofisiológicos de éste grupo se caracterizan por una **total ausencia de potenciales sensitivos** desde el inicio. También **puede expresar signos de axonopatía motora en estadios más avanzados**.

12.II. Según la forma de presentación hay que proceder:

a) En un contexto de **herencia dominante** y si además se asocia a **pie cavo y atrofia peroneal** hay que proceder a estudios genéticos de ligamiento para confirmar que se trata de una **NSMH /CMT IIB**. Esta última enfermedad que nosológicamente resulta anfíptica: se le puede considerar como una forma de **NSMH /CMT (IIB)** o como **forma compleja de NSAH**.

b) Las otras dos formas de presentación son la **herencia autosómica recesiva y casos esporádicos**. Se pueden expresar con un **síndrome sensitivo puro (NSAH II)** o **asociado a paraparesia (NSAH tipo Cavanagh)**.

13. neuropatía sensorial atáxica NSA-

Este síndrome cursa con una **afectación de la sensibilidad propioceptiva y se expresa como una ataxia sensorial**. **Electrofisiológicamente** presenta unos **potenciales sensitivos de amplitud muy reducida o ausentes**. Las afecciones genéticas que se manifiestan de forma restringida con este síndrome son realmente raras. **Lo habitual es que se asocie a otros rasgos** que a veces son específicos u orientan hacia una determinada enfermedad (Vg. **ataxia de Friedreich**).

13.II. Según la forma de presentación hay que proceder:

a) Si se trata de **un caso aislado** deberemos proceder a un **escrutinio etiológico** para descartar una neuropatía adquirida que se expresa de esta manera . Si resulta negativo o se trata de una forma de herencia **autosómica recesiva** se realizaran las **determinaciones bioquímicas** que deben incluir un perfil lipídico, cuantificación de lipoproteínas, niveles de vitamina E y, un su caso, plantear un **estudio mitocondrial** (ácido láctico, biopsia muscular y detección de mutaciones). Finalmente cabe plantearse la **detección de mutaciones específicas**, en particular de **la ataxia de Friedreich**. Si todo es negativo, el paciente se incluye el capítulo de **NSA idiopáticas** y se procede a un seguimiento.

Por supuesto, que si la neuropatía aparece con un fenotipo orientador (Vg. Friedreich) procedemos directamente al estudio específico (molecular o bioquímico) y nos ahorramos el resto de investigaciones.

b) Con **herencia autosómica dominante** solamente existe una forma rara de **NSA** ([van Dijk 1995](#)) que ni siquiera tiene aún topografiado su gen.

Tabla 1. Clasificación de las neuropatías hereditarias*

1. Neuropatías cuya semiología polineurítica es la primaria o predominante

1.1. *Neuropatía sensitivomotora hereditaria (NSMH) o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)*

- NSMH I (CMT 1) (transmisión usual AD o ligada al sexo)

- NSMH IA (CMT 1A) Duplicación PMP-22 o mutaciones gen PMP22 (17p.11)

- NSMH IB (CMT 1B) Mutaciones gen P0 (1q22)

- NSMH IC (CMT 1C) Mutaciones gen EGR2 (10q)

- NSMH ID (CMT 1D) Localización genética desconocida

- CMT X1 Mutaciones gen conexina 32 (Xq13)

- CMT X2 Localización exacta no establecida

- Formas recesivas (ver CMT 4)

· NSMH II (CMT 2) (transmisión usual AD)

- NSMH IIA (CMT 2A) 1p35-p36

- NSMH IIB (CMT 2B) 3q13-q22

- NSMH IIC (CMT 2C; Localización genética desconocida)

con parálisis cuerdas vocales)

- NSMH IID (DMT 2D) 7p14

- Formas recesivas (ver CMT 4)

· NSMH III [enfermedad de Dejerine-Sottas (EDS)]

- EDS – A Mutaciones gen PMP-22 (AD, AR)

- EDS – B Mutaciones gen P0

- EDS - C Mutaciones gen EGR2 (10q)

- EDS - D (herencia AD) 8q23-q24

- EDS - E (herencia AR) Localización genética

desconocida

· CMT 4 (herencia AR)

- CMT 4A (desmielinización) y

bulbos cebolla membranas basales) 8q13-21.1

- CMT 4B (desmielinización y

plegamientos mielínicos focales) 11q23.1

- CMT 4C (forma desmielinizante

argelina)

5q23.33

- CMT 4D (enfermedad de Lom)

8q24

- CMT 4E (con velocidad de

conducción preservada)

Localización genética

desconocida

- CMT 4F (como EDS-A) 1q22

· Formas complejas

Localización genética

desconocida

1.2. Neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión (NHVP)

· NSVP

Delecciones gen PMP-22

Mutaciones puntiformes gen PMP-22

Localización genética desconocida

1.3. Polineuropatías amiloidóticas familiares (PAF)

· PAF relacionada con transretina
transtirretina (18q11)

Mutaciones gen

· Idem con apolipoproteína 1
apolipoproteína 1

Mutaciones gen

- Idem con gelsolina Mutaciones gen gelsolina

1.4. **Neuropatías sensitivas y disautonómicas hereditarias (NSH)**

- NSH I (autosómica dominante) 9q22-q23
- NSH II (autosómica recesiva) Localización genética desconocida
- NSH III (síndrome de Riley-Day) 9q31-32
- NSH IV (con anhidrosis) Mutaciones gen receptor tirosin-Kinasa A
- NSH V (con pérdida fibras mielínicas finas) Localización genética desconocida

1.5. **Neuronopatías motoras hereditarias (atrofia muscular espinal)**

1.6. **Neuronopatía bulboespinal ligada al cromosoma X**

2. **Neuropatías cuyo síndrome polineurítico va acompañado de semiología por afectación de otros sistemas**

(neurológicos o no neurológicos)

2.1. **Trastornos del metabolismo lipídico**

- Leucodistrofias (p.ej. metacromática, de células globoides y adrenoleucodistrofia)

- Deficiencias de lipoproteínas (p.ej., enfermedades de Tangier y Bassen-Kornzweig)
- Enfermedades por acúmulo de ácido fitánico (enf. de Refsum)
- Deficiencia de alfa-galactosidasa (enf. de Fabry)
- Coestenolosis
- Lipoidosis por acúmulo de esfingomielina

2.2. Porfirias

- Aguda intermitente
- Variegata
- Coproporfiria hereditaria
- Déficit de Ala deshidrogenasa

2.3. Trastornos de la reparación del ADN

- Xeroderma pigmentoso
- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Cockayne

2.4. Asociadas a citopatías mitocondriales

2.5. Asociadas a ataxias hereditarias

2.6. Otras neuropatías hereditarias

- Plexopatía braquial
 - Neuropatía axonal gigante
 - Neuroacantocitosis
 - Enfermedad de Chediak-Higashi
-