

## Neuropatía tomacular: presentación de un caso pediátrico con estudio electrofisiológico normal

A. Castillo Serrano<sup>1</sup>, M.P. Martín-Tamayo Blázquez<sup>2</sup>, R. Chulián Cruz<sup>3</sup>, I. Onsurbe Ramírez<sup>2</sup>, M.C. Carrascosa Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Sección de Neuropediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Jerez (Cádiz)

### Resumen

**Introducción:** La neuropatía tomacular, o neuropatía hereditaria con parálisis sensible a la presión, es una polineuropatía generalizada caracterizada por episodios recurrentes de parálisis y trastornos sensitivos indoloros tras leves traumatismos o compresiones. El diagnóstico se basa en una historia clínica sugestiva y un estudio neurofisiológico compatible con polineuropatía sensitivomotora desmielinizante; puede confirmarse mediante una biopsia del nervio y, actualmente, por estudios de genética molecular. En ellos se demuestra una delección o mutación en el gen *PMP 22* (localizado en la región 17p11.2), que producirá una disminución o anulación de su producto, la proteína de la mielina periférica 22 (*PMP 22*). Se trata de una entidad incluida dentro del grupo de las neuropatías periféricas sensitivomotoras hereditarias, con una prevalencia de 16/100.000; sin embargo, debido a su naturaleza insidiosa, probablemente esté subestimada.

**Caso clínico:** Se describe el caso de una niña afectada por neuropatía tomacular, con clínica compatible portadora de la delección del gen *PMP 22*, que presentó un estudio neurofisiológico normal.

**Conclusión:** Destaca la normalidad del estudio neurofisiológico realizado en la niña, lo que justifica el estudio genético ante una clínica de neuropatía con parálisis sensible a la presión aunque no estén presentes las alteraciones electrofisiológicas típicas, sobre todo en cuadros con poco tiempo de evolución clínica.

**Palabras clave:** Neuropatía tomacular, neuropatía hereditaria con parálisis sensible a la presión, neuropatía sensitivomotora hereditaria, parálisis episódica recurrente, delección 17p11.2, gen *PMP 22*, polineuropatía desmielinizante.

Fecha de recepción: 3/07/15. Fecha de aceptación: 19/12/15.

**Correspondencia:** M.P. Martín-Tamayo Blázquez. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Albacete. Hermanos Falcó, 37. 02006 Albacete. Correo electrónico: mpmtamayo@hotmail.com

**Cómo citar este artículo:** Castillo Serrano A, Martín-Tamayo Blázquez MP, Chulián Cruz R, Onsurbe Ramírez I, Carrascosa Romero MC. Neuropatía tomacular: presentación de un caso pediátrico con estudio electrofisiológico normal. Acta Pediatr Esp. 2016; 74(6): e119-e124.

## Abstract

*Title:* Tomaculous neuropathy: a case report with normal electrophysiology study

Tomaculous neuropathy or hereditary neuropathy with pressure sensitive palsies is a generalized polyneuropathy characterized by recurrent palsy episodes of sudden onset and not painful sensory disorder precipitated by minor trauma or compression. The diagnosis is performed by suggestive symptoms at clinical history and neurophysiological studies showing findings consistent with sensory-motor demyelinating polyneuropathy; it can be confirmed by nerve biopsy or molecular genetic studies showing a partial 17p11.2 deletion that removes the gene encoding the peripheral myelin protein 22 (*PMP 22*), or a decrease of this product. This is a relatively uncommon entity within the group of hereditary sensory-motor peripheral neuropathies (HSMN) with a prevalence of 16/100,000, however, because of its insidious nature it is probably underestimated. We report the case of a girl affected by tomaculous neuropathy with typical symptoms and carrier of the *PMP 22* gene deletion who presented a normal neurophysiological study. We emphasize the normality of neurophysiological study in order to justify the genetic study in the case of clinical tomaculous neuropathy without electrophysiological abnormalities, especially in short time evolution cases.

**Keywords:** Tomaculous neuropathy, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, hereditary sensory-motor peripheral neuropathy, recurrent palsy episodes, deletion in 17p11.2. *PMP 22* gene, demyelinating polyneuropathy.

## Introducción

La neuropatía tomacular (OMIM 162500) es una polineuropatía generalizada con herencia autosómica dominante y expresividad variable. Este trastorno fue descrito por De Jong en 1947<sup>1</sup>, y se caracteriza por episodios recurrentes de parálisis de aparición brusca y trastornos sensitivos no dolorosos, desencadenados por leves traumatismos o compresiones en localizaciones anatómicas susceptibles de atrapamiento, como el nervio ciático poplíteo externo en la cabeza peroneal o el nervio mediano en el túnel del carpo. Hasta el momento, existen escasas referencias en la literatura de casos de pacientes con neuropatía hereditaria con parálisis sensible a la presión (NHPP) y una edad inferior a 10 años, y la mayoría muestra en el momento del diagnóstico alteraciones en los estudios electrofisiológicos<sup>2-6</sup>. Exponemos el caso de una paciente en edad pediátrica con diagnóstico de NHPP que presenta una deleción de 1,5 Mb del *locus* 17p11.2, identificada tras la afectación sensitiva aislada y pese a que el estudio neurofisiológico (ENF) resultó normal. Asimismo, se llevó a cabo una revisión de la bibliografía.

## Caso clínico

Mujer de 10 años, con clínica de parestesias y disestesias en el territorio cubital de la mano derecha de 2 meses de evolución. No asocia déficit motor ni alteración sensitiva a otros niveles. Los episodios son autolimitados, de un par de horas, y desencadenados tras microtraumatismos y compresiones leves (suelen aparecer, por ejemplo, en clases de mecanografía). No se refieren antecedentes personales de interés. Entre los antecedentes familiares destaca una clínica de parestesias ante compresiones leves en el padre, la hermana, la abuela y 2 tías paternas, estas últimas diagnosticadas de síndrome de túnel del carpo.

La exploración física, incluida la exploración neurológica, resultó normal, así como la analítica general con iones y el estudio hormonal. Las exploraciones neurofisiológicas incluyeron una electroneurografía convencional sensitiva (nervios mediano, cubital, radial superficial, sural y peroneal superficial) y motora (mediano, cubital, peroneal y tibial posterior), onda F (nervio cubital y tibial posterior) y electromiografía (músculo tibial anterior, gastrocnemio, vasto medial, extensor del índice, interóseo dorsal y deltoides), todas con resultados normales. El estudio genético reveló que la paciente era portadora de una delección del gen *PMP 22*. Tras su diagnóstico se inició el resto del estudio familiar. El ENF del padre reveló que presentaba una neuropatía sensitivomotora desmielinizante de intensidad moderada, parcheada, asimétrica y con signos de cronicidad sugestiva de una mononeuritis múltiple, por lo que se realizó un estudio genético, en el que se demostró que era portador de la delección del gen *PMP 22*. La hermana presentó resultados normales en el estudio genético y el ENF, por lo que se atribuyó la clínica a un cuadro de queja imitativa. A día de hoy estamos pendientes de los resultados del resto de familiares.

## Discusión

La neuropatía hereditaria con parálisis sensible a la presión es una entidad incluida dentro del grupo de las neuropatías periféricas sensitivomotoras hereditarias (NHMS). La prevalencia de NHPP se ha estimado en 16/100.000; sin embargo, debido a su naturaleza insidiosa, se trata de una enfermedad probablemente subestimada. El diagnóstico es infrecuente en los niños, ya que las primeras manifestaciones clínicas suelen producirse en la adolescencia, a partir de los 15-20 años.

Sin embargo, se han descrito casos de NHPP desde el nacimiento, como tortícolis congénito<sup>5</sup>, pie caído<sup>2</sup> y parálisis del plexo braquial<sup>7</sup>, no justificadas por los antecedentes obstétricos y/o perinatales.

La presentación clínica clásica consiste en una parálisis nerviosa aguda recurrente tras una provocación mecánica, pero el fenotipo es heterogéneo, ya que varía en sujetos con genética y ENF superponibles. Se ha descrito un amplio espectro de formas clínicas: mononeuropatía con síntomas sensoriales recurrentes, mononeuritis múltiple progresiva, polineuropatía sensorial crónica, polineuropatía semejante al síndrome Charcot-Marie-Tooth, polineuropatía recurrente subaguda semejante a la polineuropatía crónica desmielinizante

inflamatoria, e incluso portadores de la delección del gen *PMP 22* asintomáticos. El caso de esta paciente se ajusta al subtipo clínico de mononeuropatía sensorial. En la mayoría de los pacientes pediátricos descritos, la enfermedad se inició como una mononeuropatía con afectación predominante en el nervio peroneal y sin parálisis asociada<sup>3</sup>; en nuestra revisión sólo hemos encontrado un paciente de 10 años de edad<sup>8</sup> que presentó inicialmente una mononeuropatía cubital aislada, al igual que la paciente de este caso.

El diagnóstico de neuropatía tomacular, o NHPP, se realiza a partir de la clínica sugestiva y el ENF, en el que se demuestra una velocidad de conducción nerviosa sensorial reducida (VCNS), compatible con polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante. Se confirma mediante biopsia del nervio sural, en la que se aprecian engrosamientos mielínicos focales con desmielinización segmentaria.

El diagnóstico diferencial principal se establece con la neuritis del plexo braquial (NPB) (OMIM 162100), ya que aunque comparten características clínicas, y en ocasiones se han considerado una misma entidad, se trata de trastornos distintos ubicados en regiones cromosómicas diferentes (*locus* 17q24-q25 para NPB).

Actualmente mediante estudios de genética molecular se puede establecer el diagnóstico sin recurrir a la biopsia, ya que la mayoría de los pacientes presenta una delección de 1,5 Mb en el *locus* 17p11.2, que afecta al gen de la proteína de la mielina periférica (*PMP 22*)<sup>9</sup>, lo que produce una disminución de *PMP 22*. Una duplicación de esta misma región conduce al síndrome de Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1A); así, tanto la NHPP como el CMT son un efecto de la dosis de *PMP 22*. En ocasiones puede haber una superposición en las características clínicas de estas entidades, por lo que la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa es un buen método para el establecer diagnóstico diferencial.

En el estudio colaborativo europeo sobre CMT1 y HNPP<sup>10</sup> se estableció que el 84% de los pacientes afectados de HPPN son portadores de la delección de 1,5 Mb en 17p11.2 que afecta al gen *PMP 22*; es decir, son haplo-insuficientes con un 50% de expresión del gen *PMP 22* en las células de Schwann. Aproximadamente, en el 15-20% de los pacientes diagnosticados de HPPN el defecto molecular subyacente es una mutación puntual o pequeña delección en el gen *PMP 22*. Hasta la fecha sólo están caracterizadas 15 mutaciones del gen *PMP 22*<sup>11</sup>.

El ENF se caracteriza por una disminución de la velocidad de conducción sensitiva, la prolongación de latencias motoras distales, unas latencias de ondas F prolongadas y una ocasional disminución de la VCM<sup>12</sup>. Estos hallazgos están presentes tanto en los nervios afectados como en los no afectados, así como en portadores asintomáticos. Gouider et al.<sup>13</sup>, en su estudio de 1995, encontraron alteraciones electrofisiológicas en todos los portadores de la delección, tanto asintomáticos como sintomáticos, incluso en la infancia. Los pocos casos publicados en los que el ENF demuestra una escasa afectación se corresponden con formas atípicas de NHPP con afectación de los nervios craneales, formas asintomáticas y casos asociados a otra polineuropatía (sobre todo diabética)<sup>14</sup>. También se han descrito casos con nula afectación en el ENF, probablemente debidos a la precocidad clínica que en fases más avanzadas han mostrado un patrón anómalo en el ENF; por tanto, en estos casos de poca evolución de la enfermedad, se sugiere realizar controles evolutivos<sup>7</sup>. En la paciente de este caso,

aunque la neuroelectrofisiología fue negativa, la clínica y los antecedentes familiares, altamente sugerentes, nos llevaron a ampliar el estudio mediante genética molecular, lo que confirmó el diagnóstico. La normalidad del ENF se podría explicar por tratarse de una mononeuropatía con afectación exclusiva del nervio cubital distal, ya que se sabe que los nervios tibial y cubital habitualmente sólo muestran latencias motoras distales mínimamente prolongadas. Quizás la poca evolución clínica de la niña, que estuvo tan sólo 2 meses sintomática, también contribuya a la normalidad del ENF<sup>7</sup>. De hecho, en modelos animales, Maycox et al.<sup>15</sup> observaron que la disminución de la conducción nerviosa empeora con la edad, y constataron un engrosamiento de las vainas de mielina y, progresivamente con la edad, tomáculas, hasta la degeneración significativa de la mielina detectada en los animales de mayor edad. Por otra parte, aunque la normalidad electrofisiológica no parece ser frecuente en humanos afectados de NHPP, la VCNS normal no excluye su diagnóstico<sup>4,5,11,12</sup>.

La evolución en la edad pediátrica suele ser hacia la resolución completa de la sintomatología tras el periodo agudo. La frecuencia de las recaídas está en relación inversa con la edad de inicio de los síntomas de NHPP. Hasta el momento, la sintomatología sensitiva de la niña de este caso no asocia parálisis y presenta una resolución completa tras cesar el estímulo desencadenante. En muchos de los casos descritos en adultos se habían iniciado los síntomas desde la segunda década, dato que sugiere el diagnóstico tardío de esta neuropatía con el consiguiente riesgo de tratamientos innecesarios debido a un error diagnóstico (cirugía del túnel carpiano).

El diagnóstico en esta paciente nos ha permitido identificar a otros familiares posiblemente afectados (se demostró la presencia de enfermedad en su padre mediante un ENF claramente alterado), así como realizar consejo genético y ofrecer la opción del estudio al resto de familiares paternos para instaurar un tratamiento correcto: medidas preventivas que eviten un déficit residual por episodios recurrentes y, ocasionalmente, uso de corticoides. Aunque el pronóstico suele ser bueno, con episodios autolimitados, es fundamental establecer un diagnóstico precoz para evitar la afectación nerviosa periférica crónica por episodios repetidos en localizaciones anatómicas vulnerables.

## Bibliografía

1. De Jong JG. Over families met hereditaire dispositie tot het optreden van neuritiden, gecorreleerd met migraine. *Monatsschr Psychiatr Neurol.* 1947; 50: 60-76.
2. Gabreëls-Festen WM, Gabreëls FJ, Joosten EG, Vingerhoets HM, Renier WO. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood. *Neuropediatrics.* 1992; 23(3): 138-143.
3. Antonini G, Luchetti A, Mastrangelo M, Ciambra GL, Di Netta S, Taioli F, et al. Early onset hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Neuropediatrics.* 2007; 38(1): 50-54.
4. Bayrak AO, Battaloglu E, Turker H, Baris I, Oztas G. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP) in childhood: a case study emphasizing the relevance of detailed electrophysiological examination for suspected HNPP in the first decade. *Brain Dev.* 2009; 31(6): 445-448.

5. De las Cuevas I, Arteaga R, García A, Herranz JL. Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la presión en la infancia. *Rev Neurol.* 2000; 31(1): 38-41.
6. 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. Estudio clínico, electrofisiológico y molecular de dos familias afectadas. *Rev Neurol.* 2000; 31(6): 506-510.
7. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Ibiricu-Yanguas MA, Aguilera-Albesa S. Plexopatía braquial unilateral en un lactante como manifestación de una neuropatía hereditaria con parálisis sensible a la presión. *Acta Pediatr Esp.* 2014; 72(6): e202-e206.
8. Roos D, Thygesen P. Familial recurrent polyneuropathy: a family and a survey. *Brain.* 1972; 95: 235-248.
9. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell.* 1993; 72(1): 143-151.
10. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Löfgren A, Vandenberghe A, Latour P, et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet.* 1996; 4(1): 25-33.
11. Revisión genética: the Mutation Database of Inherited Peripheral Neuropathies IPNMDB database: [molgen-www.uia.ac.be/CMT Mutations](http://molgen-www.uia.ac.be/CMT_Mutations).
12. Anderson PB, Yuen E, Parko K, So YT. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology.* 2000; 54(1): 40-46.
13. Gouider R, LeGuern E, Emile J, Tardieu S, Cabon F, Samid M, et al. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct clinical, electrophysiologic, and genetic entities. *Neurology.* 1994; 44(12): 2.250-2.252.
14. Drouet A, Guilloton L, Ribot C. Valeur diagnostique du profil neurophysiologique classique dans les différents phénotypes de la neuropathie héréditaire sensible à la pression. *Re Med Interne.* 2002; 23(4): 364-371.
15. Maycox PR, Ortuno D, Burrola P, Kuhn R, Bieri PL, Arrezzo JC, et al. A transgenic mouse model for human hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Mol Cell Neurosci.* 1997; 8(6): 405-416.