

Reporte de caso

Ecografía neuromuscular en la diferenciación entre neuropatía porfírica desmielinizante y axonal

Neuromuscular ultrasound in the differentiation between demyelinating and axonal porphyric neuropathy

 Harold Anderson Acosta Gutiérrez¹,  Jorge Arturo Diaz Ruiz²

¹Médico residente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.

²Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia

Resumen

Introducción. Las porfirias son enfermedades hereditarias secundarias a una mutación de los genes que codifican para las proteínas necesarias en el metabolismo del hemo; estas tienen una incidencia de 1:1700 y los ataques agudos solo se presentan en el 1% de los casos. La polineuropatía porfírica suele ser aún menos frecuente y aunque clásicamente se ha descrito con características axonales, existen algunos casos de desmielinización primaria.

Presentación de caso. Mujer de 26 años con antecedente de porfiria intermitente aguda, quien presentó paresia distal en las cuatro extremidades, de predominio en miembros inferiores, acompañada de hipoestesia con distribución de «bota y guante». Las neuroconducciones mostraron latencias prolongadas y disminución en las velocidades de conducción compatibles con desmielinización; la electromiografía evidenció denervación y reinervación. En la ecografía neuromuscular se encontraron nervios con área de corte transversal (CSA) normal o disminuido.

Conclusión. El hallazgo de nervios con CSA normal o disminuido es poco probable en neuropatías desmielinizantes, pero compatible con degeneración axonal. La ecografía neuromuscular podría mejorar el rendimiento diagnóstico de los estudios electrofisiológicos para diferenciar polineuropatía primariamente axonal o desmielinizante.

Palabras clave. Porfiria intermitente aguda, polineuropatías, ultrasonografía, electrodiagnóstico, electromiografía.

Citación. Acosta Gutiérrez HA, Díaz Ruiz JA. Ecografía neuromuscular en la diferenciación entre neuropatía porfírica desmielinizante y axonal. Rev Col Med Fis Rehab. 2022;32(1):102-108.

<https://doi.org/10.28957/rcmfr.331>

Abstract

Introduction. Porphyrias are inherited diseases secondary to a mutation of the genes that encode the proteins necessary for the heme metabolism; their incidence is 1:1700 and acute attacks only occur in 1% of cases. Porphyric polyneuropathy is usually even less frequent and although it has been classically described with axonal characteristics, there are some cases of primary demyelination.

Case presentation. A 26-year-old woman with a history of acute intermittent porphyria, who presented distal paresis in all four limbs, predominantly in the lower limbs, accompanied by hypoesthesia with a «boot and glove» distribution. The neuroconduction studies showed prolonged latencies and decreased conduction

Correspondencia. Jorge Arturo Diaz Ruiz. Correo electrónico: jadiazru@unal.edu.co

Recibido. 21.12.21 - Aceptado. 01.04.22

ISSN impreso. 0121-0041. ISSN electrónico. 2256-5655.

The neuroconduction studies showed prolonged latencies and decreased conduction velocities compatible with demyelination; the electromyography evidenced denervation and reinnervation. Nerves with normal or reduced cross-sectional areas (CSA) were found on the neuromuscular ultrasound.

Conclusion. The finding of nerves with normal or reduced CSA is not likely in demyelinating neuropathies, but is compatible with axonal degeneration. Neuromuscular ultrasound could improve the diagnostic performance of electrophysiology studies to differentiate between primarily axonal and demyelinating polyneuropathy.

Keywords. Acute intermittent porphyria, polyneuropathies, ultrasonography, electrodiagnosis, electromyography.



Introducción

Las porfirias son trastornos metabólicos hereditarios que se presentan por mutaciones en los genes que codifican las ocho enzimas en la vía biosintética del hemo, lo que da como resultado deficiencias enzimáticas parciales y sobreproducción de precursores del hemo. Bioquímicamente, las porfirias se clasifican en hepáticas o eritropoyéticas, según los principales sitios de producción de precursores del hemo¹.

Las porfirias hepáticas agudas (AHP, por su sigla en inglés) incluyen la porfiria aguda intermitente (AIP, por su sigla en inglés), la coproporfiria hereditaria (HCP, por su sigla en inglés), la porfiria variegata (VP, por su sigla en inglés) y la porfiria por deficiencia de ácido delta-aminolevulínico deshidratasa (ADP, por su sigla en inglés), las cuales se presentan predominantemente con manifestaciones neurológicas, aunque la HCP y la VP también pueden ocasionar lesiones fotocutáneas^{1,2}.

En contraste con la mayoría de anomalías enzimáticas, que tienen un patrón de herencia recesivo, tres de las cuatro formas de AHP asociadas con neuropatía (AIP, HCP, VP) son trastornos enzimáticos hereditarios que se transmiten como rasgos autosómicos dominantes². La mayoría de las AHP heterocigotas tienen una actividad enzimática reducida en un 50%, que es adecuada para suministrar hemo hepático y mantener un estado funcional normal; sin embargo, el aumento de esteroides sexuales causado por la pubertad, el consumo de alcohol y tabaco, la inanición y la ingesta de fármacos porfirinogénicos incrementa la demanda de hemo y conduce a una regulación positiva del ácido aminolevulínico sintasa-1

(ALAS-1), enzima limitante de la velocidad de la síntesis del hemo; lo anterior lleva a la producción de precursores neurotóxicos —ácido delta-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG)— en algunos pacientes con AHP¹.

En caso de síntomas leves, las AHP pueden manejarse inicialmente con una carga de glucosa, pero cuando se presentan síntomas neurológicos (neuropatías, convulsiones, síndrome de encefalopatía posterior reversible o incluso sintomatología similar a la de un accidente cerebrovascular) debe administrarse hematina intravenosa lo más rápido posible¹. La FDA (Food and Drug Administration) aprobó para el tratamiento de esta condición el givosiran, una molécula de ARN de silenciamiento dirigida contra la enzima ALAS1 hepático³.

Aunque se ha establecido que la prevalencia de individuos caucásicos con mutaciones patógenas heterocigotas en el gen de la hidroximetilbilano sintasa es de aproximadamente 1 caso por cada 1.700 habitantes, se ha evidenciado que los ataques agudos ocurren en solo el 1% de los casos, lo que refleja la importancia de la exposición ambiental y a modificadores genéticos³.

Los síntomas iniciales de la AHP son dolor abdominal, alteraciones psiquiátricas, trastornos autonómicos (como taquicardia en reposo), hipertensión arterial sistémica, diaforesis episódica y, en casos raros, incontinencia urinaria o fecal. La neuropatía porfirica suele presentarse de cuatro a 12 semanas después de los primeros síntomas y alcanza su punto de máxima severidad tres a cuatro semanas después del inicio de la neuropatía^{1,2}. Cuando se realizan estudios de electrodiagnóstico, los hallazgos son consistentes con la presentación clínica

de una neuropatía predominantemente motora de tipo axonal⁴.

Presentación del caso

Mujer de 26 años con diagnóstico de porfiria intermitente aguda familiar confirmado a la edad de 19 años. La paciente había presentado múltiples crisis, pero la más grave registrada fue a los 21 años; en esa ocasión sufrió un paro cardiorrespiratorio, por lo que requirió estancia en la unidad de cuidados intensivos, traqueostomía y gastrostomía. La última crisis con requerimiento de hospitalización la tuvo 20 meses previos a la valoración acá reportada, cuando la paciente tenía 24 años; para el manejo de dicho episodio se utilizó dextrosa y hematina intravenosa.

Al momento de la valoración en un servicio de consulta externa de electrodiagnóstico, la paciente presentaba paresia distal de extremidades, con una puntuación de 4/5 en la escala Medical Research Council en manos; pie caído bilateral, y arreflexia aquiliana, los demás refle-

jos se encontraban normales; también presentaba hipoestesia con distribución de “bota y guante” que se acompañaba de dolor de tipo neuropático, y estaba en tratamiento con 150 mg de pregabalina al día.

A la paciente se le realizaron neuroconducciones (NCS) motoras de los nervios mediano, cubital, tibial y peroneo bilateral, y NCS sensitivas de los nervios mediano, cubital y sural, con las cuales se encontró disminución en la amplitud de los potenciales de acción muscular compuestos (PAMC) en las NCS motoras de miembros inferiores, lo cual se asoció a una importante disminución en la velocidad de conducción en las cuatro extremidades. Los valores de las ondas F de los nervios mediano, cubital y tibial mostraban una prolongación en la latencia mínima, siendo más significativa su alteración en los miembros inferiores. Por su parte, las NCS sensitivas mostraron latencias prolongadas con amplitudes limítrofes. En la electromiografía (EMG) se encontraron signos de denervación activa de predominio distal y reinervación crónica generalizada (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Neuroconducciones motoras.

Nervio	Segmento	Latencia (ms)	Amplitud (mV)	Velocidad (m/s)
Mediano derecho	Muñeca	4,1	6,1	-
	Codo	11,1	4,8	33
Mediano izquierdo	Muñeca	4,7	7,8	-
	Codo	10,4	6,6	37
Cubital derecho	Muñeca	3,6	7,0	-
	Brazo	10,2	5,3	41
Cubital izquierdo	Muñeca	3,2	7,5	-
	Codo	7,9	5,3	38
	Brazo	10,5	6,3	38
Tibial derecho	Tobillo	6,2	2,7	-
	Fosa poplítea	NR	NR	-
Tibial izquierdo	Tobillo	5,8	3,0	-
	Fosa poplítea	NR	NR	-
Fibular derecho	Tobillo	6,3	0,8	-
	Cabeza del peroné	18,0	0,6	21
Fibular izquierdo	Tobillo	6,1	0,7	-
	Cabeza del peroné	17,8	0,3	22

NR: no hay respuesta

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Neuroconducciones sensitivas.

Nervio		Amplitud (uV)	Latencia (ms)	Velocidad (m/s)
Mediano derecho	Muñeca	12	4,5	31
Cubital derecho	Muñeca	11,6	4,9	29
Sural derecho	Pierna	4,5	5,9	31

Fuente: elaboración propia.

Adicionalmente, al realizar rastreo ecográfico de nervio mediano y cubital bilateral mediante una medición del área de corte transversal (CSA, por su sigla en inglés), en varios segmentos se encontraron valores normales, o incluso por debajo del límite de normalidad, lo que se asoció a una baja variabilidad intranervio (Figuras 1 y 2).

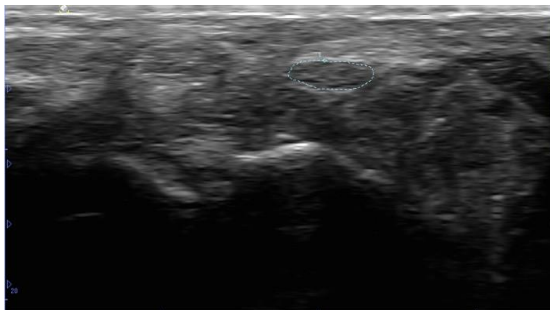


Figura 1. Nervio mediano derecho en túnel del carpo, CSA 8 mm² (variabilidad intranervio: 2).

Fuente: documento obtenido durante la realización del estudio.

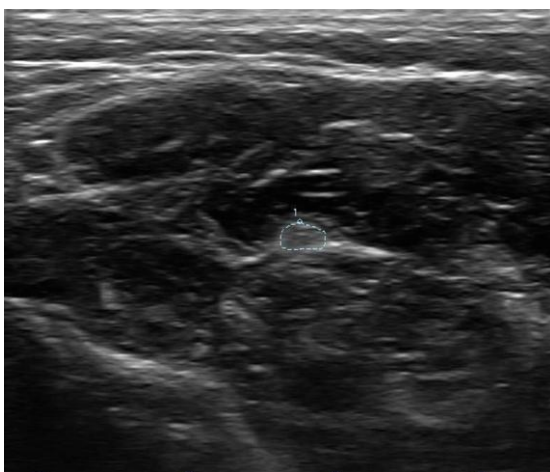


Figura 2. Nervio mediano derecho en antebrazo, CSA 4 mm² (variabilidad intranervio: 2).

Fuente: documento obtenido durante la realización del estudio.

Dadas las características encontradas en los paraclínicos, se estableció que la paciente presentaba una polineuropatía sensitivo motora axonal primaria con compromiso mielínico secundario y en fase crónica.

Discusión

La neuropatía porfírica se puede presentar con varios patrones como polineuropatía motora con o sin neuralgia, polineuropatía sensitivomotora, neuropatía motora radial bilateral, entre otros⁵. Las manifestaciones clínicas en estadios agudos son más motoras que sensoriales⁶, causan mayor compromiso proximal que distal y se presentan con mayor frecuencia en las extremidades superiores, mientras que en la etapa crónica la manifestación más común es la polineuropatía sensitivomotora distal⁵.

El pronóstico de un ataque de AHP es generalmente bueno, con resolución rápida del dolor abdominal, los síntomas autonómicos y las manifestaciones en el sistema nervioso central una vez que se controla el ataque. No obstante, la neuropatía se resuelve mucho más lentamente y la recuperación depende de la extensión y magnitud de la degeneración axonal; de esta forma, la recuperación generalmente tarda muchos meses, y a menudo la función motora no se recupera completamente. De igual forma, después de ataques repetidos se producen déficits acumulativos, ya que la regeneración puede ser incompleta y de esta forma se produce debilidad y atrofia permanente².

En concordancia con la clínica, en los estudios de electrodiagnóstico realizados en fase

aguda las amplitudes de los PAMC disminuyen de manera más prominente en los nervios de las extremidades superiores respecto a los inferiores; además, durante el seguimiento se puede encontrar un fenómeno denominado «*coasting*», en el que las reducciones de la amplitud de los PAMC continúan empeorando hasta tres y cinco meses después del diagnóstico a pesar de la mejoría clínica, aunque hay que tener en cuenta que en el seguimiento a largo plazo se puede encontrar una recuperación en la amplitud de los PAMC^{5,7}.

Los hallazgos en las NCS sensitivas son normales o sutilmente anormales en casos de porfiria⁷; no obstante, muchos pacientes presentan dolor neuropático, e incluso una minoría refiere parestesias e hipoalgesia con una distribución de «bota y guantes» o una distribución proximal de «traje de baño», lo que sugiere compromiso de fibras pequeñas^{2,3,5}. Luego de dos a cuatro semanas del inicio de la neuropatía, en la EMG se encuentran potenciales de fibrilación (denervación subaguda) con más frecuencia en los músculos proximales que los distales; estos también se pueden hallar en músculos paraespinales, lo que sugiere lesión de raíces nerviosas¹. Los pacientes estudiados durante la fase de recuperación muestran en la EMG una buena reinervación debido a la evidencia de unidades motoras polifásicas de gran amplitud y duración prolongada, pero se ha establecido que la denervación activa puede persistir en los músculos distales^{5,7}.

En la literatura se han reportado algunos casos de polineuropatía porfírica motora desmielinizante con pérdida axonal secundaria, los cuales se caracterizan por hallazgos de dispersión temporal anormal, bloqueo parcial de la conducción, velocidades de conducción reducidas, latencias distales y de ondas F prolongadas, además de evidencia histopatológica de desmielinización^{5,8}.

Los estudios de electrodiagnóstico pueden proporcionar información sobre si un proceso es focal o generalizado, si una neuropatía es principalmente axonal o desmielinizante y si la

disfunción nerviosa es subaguda o crónica⁹. En el caso de la paciente aquí reportada, algunos hallazgos electrofisiológicos orientaban hacia una patología desmielinizante; sin embargo, otros hallazgos sugerían una patología axonal de predominio distal.

Por lo general, el hallazgo electrofisiológico de una polineuropatía desmielinizante primaria reduce el diagnóstico diferencial e incrementa las posibilidades de encontrar una etiología adquirida y tratable¹⁰; sin embargo, la porfiria no es una causa frecuente para polineuropatía desmielinizante. En este sentido, uno de los hallazgos que puede apoyar un diagnóstico de desmielinización primaria son los bloqueos en la conducción, aunque la evidencia de un bloqueo de la conducción motora del nervio tibial con disminución de la amplitud de los PAMC proximal al realizar estímulos en el tobillo y la fosa poplítea, como en el caso de la paciente reportada, tampoco es una prueba sólida de desmielinización primaria, a menos de que se evidencie un hallazgo asimétrico al comparar ambos miembros inferiores¹⁰.

Sin la ayuda de una muestra histopatológica puede ser difícil diferenciar el compromiso primario de una polineuropatía, pero cuando esta no esté disponible, la ecografía puede ser de gran utilidad, pues aunque el ultrasonido no es una tecnología nueva, su función en el diagnóstico de trastornos neuromusculares ha mejorado notablemente con la aplicación de transductores de alta frecuencia y el mejoramiento del procesamiento de imágenes⁹.

La combinación de técnicas de ultrasonido y electrodiagnóstico se ha denominado ultrasonido neuromuscular (NMUS, por su sigla en inglés) y en la actualidad es una herramienta de diagnóstico común en los laboratorios de electrodiagnóstico. Aunque la mayor cantidad de investigaciones sobre el NMUS se han realizado con las mononeuropatías por atrapamiento, se ha descrito que esta es una técnica diagnóstica útil para otras mononeuropatías y polineuropatías, así como para la enfermedad de las neuronas motoras¹¹.

La distribución del engrosamiento del nervio en las polineuropatías desmielinizantes y axonales se caracteriza por diferentes patrones imagenológicos: las primeras suelen presentar un engrosamiento más pronunciado de las raíces cervicales y de los segmentos proximales de los nervios de las extremidades superiores y del nervio mediano en todo su trayecto¹²; de hecho, el engrosamiento de este último en el antebrazo y la parte superior del brazo, en combinación con el engrosamiento de cualquier tronco del plexo braquial, tiene una especificidad del 99% para diagnosticar una neuropatía inflamatoria desmielinizante; así mismo, encontrar dos segmentos anormales en un protocolo de ultrasonido que evalúe el nervio mediano en combinación con el plexo braquial bilateralmente tiene una especificidad similar^{13,14}.

La variabilidad intranerviosa del CSA ha sido reportada en la literatura como un marcador útil para diferenciar el engrosamiento focal de los nervios (valores más altos) y del difuso (valores más bajos), mientras que la variabilidad del CSA entre los nervios puede ayudar a revelar un posible patrón de distribución en la alteración de los nervios periféricos¹⁵.

Por su parte, los cambios del NMUS en las polineuropatías axonales no son tan llamativos como en los procesos desmielinizantes; así, el engrosamiento difuso y no muy marcado de los nervios, y asociado a una ecoestructura anormal del nervio (hipoecoico), es característico de estas patologías. Los cambios son sutiles y se hacen más evidentes en estudios de cohortes que en casos individuales^{11,12}.

En concordancia con lo anterior, dado que en la paciente reportada no se encontró el engrosamiento nervioso típico de las neuropatías desmielinizantes, y que además la variabilidad del CSA intranervio también era normal, se sugiere un proceso difuso y se podría suponer que la polineuropatía en esta joven corresponde a un trastorno axonal primario con cambios desmielinizantes secundarios. Igualmente, es importante tener presente que, aunque la desmielinización en porfiria sigue siendo rara, este proceso ya se ha propuesto previamente².

Una limitación del estudio de NMUS realizado en la paciente es que no se realizó ecografía del plexo braquial.

Conclusión

El NMUS es una alternativa con la que se puede complementar el estudio electrodiagnóstico para evaluar pacientes con polineuropatía, principalmente aquellos en los cuales hay hallazgos mixtos axonales y desmielinizantes, debido a que permite mejorar el rendimiento diagnóstico del examen electrofisiológico.

Consideraciones éticas

Para el presente reporte de caso se omitió el concepto de comité de ética ya que este trabajo se considera una investigación sin riesgo según el Artículo 11 de la Resolución 9430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia¹⁶. Así mismo, este artículo no contiene información personal, por lo que se conserva totalmente en anonimato de la paciente, quien firmó consentimiento informado para la realización de los estudios de electrodiagnóstico.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Contribución de los autores

Harold Anderson Acosta Gutierrez: evaluación del paciente, redacción del documento y búsqueda bibliográfica

Jorge Arturo Diaz Ruiz: evaluación del paciente, revisión y corrección del documento.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Gandhi-Mehta RK, Caress JB, Rudnick SR, Bonkovsky HL. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021;64(2):140-52. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/mus.27232>.
2. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve*. 2004;30(4):410-22. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/mus.20137>.
3. Kazamel M, Desnick RJ, Quigley JG. Porphyric Neuropathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Updated Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(12):56. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01078-8>.
4. Lin CS, Park SB, Krishnan AV. Porphyric neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:613-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00036-9>.
5. Wu CL, Ro LS, Jung SM, Tsai TC, Chu CC, Lyu RK, et al. Clinical presentation and electrophysiological findings of porphyric neuropathies: A follow-up study. *Muscle Nerve*. 2015;51(3):363-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24327>.
6. Sommer C, Doppler K. Polyneuropathies. Diagnosis and treatment. *Nervenheilkunde*. 2015;34(5):375-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1627596>.
7. Albers JW, Robertson WC, Daube JR. Electrodiagnostic findings in acute porphyric neuropathy. *Muscle Nerve*. 1978;1(4):292-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.880010405>.
8. Younger DS, Tanji K. Demyelinating neuropathy in genetically confirmed acute intermittent porphyria. *Muscle Nerve*. 2015;52(5):916-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24733>.
9. London ZN. A Structured Approach to the Diagnosis of Peripheral Nervous System Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2020;26(5):1130-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000922>.
10. Siao P, Kaku M. A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol*. 2019;39(5):519-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694747>.
11. Baute-Penry V, Cartwright MS. Neuromuscular Ultrasound for Peripheral Neuropathies. *Semin Neurol*. 2019;39(5):542-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688987>.
12. Scheidl E, Böhm J, Simó M, Bereznai B, Bereczki D, Arányi Z. Different patterns of nerve enlargement in polyneuropathy subtypes as detected by ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(6):1138-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.020>.
13. Goedee HS, van der Pol WL, Hendrikse J, Van Den Berg LH. Nerve ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(5):526-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000607>.
14. Mah JK, Van Alfen N. Neuromuscular Ultrasound: Clinical Applications and Diagnostic Values. *Can J Neurol Sci*. 2018;45(6):605-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.314>.
15. Kerasnoudis A, Tsvigoulis G. Nerve Ultrasound in Peripheral Neuropathies: A Review. *J Neuroimaging*. 2015;25(4):528-38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12261>.
16. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993.