

Trabajos originales

Hospital Clínicoquirúrgico “Lucía Iñiguez Landín”
Holguín

Evaluación del funcionamiento del sistema nervioso autónomo en pacientes con polineuropatía de *Charcot Marie Tooth* tipo 1

Dr. Luis Alberto Molina Martín,¹ Dr. Reinaldo Mustelier Bécquer,² Dr. Julio César Molina Martín,³ Dra. Yaimara Hernández Silva³ y Dr. Joel Gutiérrez Gil⁴

Resumen

Se realizó este estudio para evaluar las alteraciones clínicas y electrofisiológicas del sistema autónomo en pacientes con la enfermedad de *Charcot Marie Tooth* 1 y conocer la sensibilidad de índices electrofisiológicos y clínicos disponibles para identificar y cuantificar disautonomías asociadas a esta enfermedad. Se hizo un estudio analítico de casos y controles. Se obtuvo una muestra de 15 pacientes con polineuropatía sensorimotora desmielinizante hereditaria tipo 1 y 20 controles pareados. A todos los pacientes se les aplicó un formulario clínico para disautonomía. También se monitoreó la frecuencia cardíaca, se observó la variabilidad en reposo y durante la maniobra de Valsalva, las respiraciones profundas y el ortostatismo. Se calcularon los coeficientes de variación y los índices de Valsalva (VS), de espiración/inspiración y máximo/mínimo al ortostatismo. Se halló que el 60 % (9 casos) de los pacientes padecían de frialdad en los pies y las manos, urgencia para la micción y digestiones lentas con llenado fácil durante el acto de comer. El coeficiente de Inspiración/espiración fue estadísticamente menor en los pacientes que en los controles ($p = 0,01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de los indicadores de VFC (índice Max/Min, RR medio, desviaciones estándar, y MSSD media) registrados en pacientes y controles. Se concluyó que los pacientes con CMT tienen en su cuadro clínico manifestaciones de disautonomía y que el índice de respiraciones profundas evidenció una lesión ligera parasimpática cardiovascular.

Palabras clave: Charcot Marie Tooth, polineuropatía hereditaria, disautonomía.

Hace más de un siglo que *Jean Martín Charcot* y *Pierre Marie*, en Francia,¹ y *Tooth*, en Inglaterra,² describieran con detalles una nueva forma de polineuropatía hereditaria (CMT) la que denominaron “atrofia muscular peroneal”. Hoy reconocemos esta entidad como un síndrome con gran variabilidad

genética y clínica. La enfermedad está caracterizada por una polineuropatía sensorimotora hereditaria de tipo desmielinizante. La herencia es muy variable por lo que se describen patrones autosómico dominantes, recesivos y ligados al cromosoma X.

Desde la primera descripción se reportan alteraciones en el funcionamiento autónomo definidas como una coloración azulosa o rojiza en las extremidades en forma de un moteado difuso.¹ Varias alteraciones del sistema nervioso autónomo (SNA) han sido observadas esporádicamente en la CMT; *Piton*³ fue el primero en describir las alteraciones pupilares. Se han reportado otros síntomas que incluyen anomalías vasomotoras de las extremidades como pies fríos, acrocianosis e hipersensibilidad al frío.⁴⁻⁹

Por estas razones, realizamos un estudio monitorizado de la función cardiovascular sensibilizado con maniobras de activación vegetativas, para evaluar las características clínicas y electrofisiológicas de las lesiones del sistema nervioso autónomo en la neuropatías hereditarias sensorimotora tipo 1 (CMT1), describir las manifestaciones clínicas de disautonomía e identificar los indicadores electrofisiológicos de lesión autónoma cardíaca que se encuentran más afectados en los pacientes con CMT1.

Métodos

Se realizó un estudio analítico de casos y controles, para el cual se seleccionaron 15 pacientes con el diagnóstico de una polineuropatía hereditaria sensorimotora tipo 1 [CMT1], de un total de 29 pacientes que habían sido ingresados en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de la Habana desde el año 1965 hasta mayo del año 2002, el resto no pudo ser localizado porque viven fuera de la provincia o del país y otros casos ya han fallecido. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 25 y 70 años. Como sujetos controles se utilizaron 20 individuos aparentemente sanos, pareados con los enfermos según edad y sexo. Los controles seleccionados fueron trabajadores del Instituto de Neurología y Neurocirugía previa petición de su consentimiento y exclusión de causas que pudieran sesgar nuestros resultados.

Para la exploración clínica de la función autónoma en los pacientes se aplicó un formulario diseñado por los autores. Esta evaluación no solo tuvo carácter cualitativo sino también cuantitativo. Se efectuó un estudio de funcionamiento autónomo cardiovascular a pacientes y controles con un polígrafo COLIN acoplado a una computadora mediante una tarjeta conversora de interfase, en la cual se almacenaron los segmentos de ECG oscilométricos para su análisis fuera de línea. Se hicieron registros de electrocardiografía [ECG] utilizando la derivación DII, con 3 min de descanso entre el reposo, la maniobra de Valsalva, las respiraciones profundas y el ortostatismo. Se obtuvieron coeficiente de variación [CV] de los intervalos R-R, índice de Valsalva [VS], índice espiración- inspiración [I/E], índice máximo/mínimo al ortostatismo. Se calculó el índice de ortostasia activa 30:15. Se utilizó el paquete estadístico Statistic para Windows 2000. Para el análisis de la media se empleó la U de Mann Whitney. Los resultados se expresaron mediante tablas y figuras.

Resultados

En la muestra estudiada predominó el sexo masculino (60 %). Solo 2 (13,3 %) pacientes eran de la raza negra, el 86,7 % de los casos eran de la blanca. La severidad del cuadro clínico en cada paciente coincide de forma proporcional con el tiempo de evolución de la enfermedad. Los más afectados eran los de mayor tiempo de evolución de la polineuropatía. La herencia se comportó de forma esporádica en 10 (66,6 %) pacientes. Solo en 4 (26,6 %) se demostró la herencia autosómica dominante y en 1 (16,8 %) quedó definida la herencia autosómica recesiva.

En 9 (60 %) pacientes se registraron frialdad en los pies y las manos, urgencia para la micción y digestiones lentas con llenado fácil durante el acto de comer. Les siguen en orden de frecuencia las manifestaciones cardiovasculares entre las cuales las palpitaciones, la taquicardia y los desmayos fueron referidos en 7 (46,6 %) casos. En el 20% de los pacientes, las náuseas y los vómitos se presentaron de forma frecuente. En 4 (26,6 %) casos fueron referidos los desmayos lentos asociados a la realización de ejercicios y la postura de pie. La pérdida del control de los esfínteres solo es referida en 1 (6,6 %) paciente y las alteraciones de la visión diurna en 3 (20%); sin embargo, no se recogen datos que demuestren afectación de la visión durante el día. La disfunción sexual eréctil fue referida en 3 (20%) de los hombres (tabla).

Tabla. Incidencia de síntomas neurovegetativos en pacientes con CMT1

Síntomas	No.	%
Pies y manos frios	(9 casos)	60
Digestiones lentas, plenitud gástrica	(9 casos)	60
Micción imperiosa	(9 casos)	60
Mareos	(7 casos)	46,6
Palpitaciones	(7 casos)	46,6
Taquicardia	(7 casos)	46,6
Constipación	(7 casos)	46,6
Aumento de frecuencia miccional	(7 casos)	46,6
Desmayo lento	(4 casos)	26,6
Disfunción eréctil	(3 casos)	20 (de los hombres)
Pérdida de visión diurna	(3 casos)	20
Disfagia, náuseas, vómitos	(3 casos)	20
Incontinencia urinaria	(1 caso)	6,6

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los indicadores de VFC (índice máximo/mínimo, RR medio, desviaciones estándar, y MSSD media) registrados en pacientes y controles. El coeficiente [I/E] fue estadísticamente menor en los pacientes que en los controles [p=

0,01]. Los coeficientes 30:15 y de Valsalva no fueron tampoco significativamente diferentes entre ambos grupos; ambos fueron mayores en los enfermos que en los controles sanos (fig.).

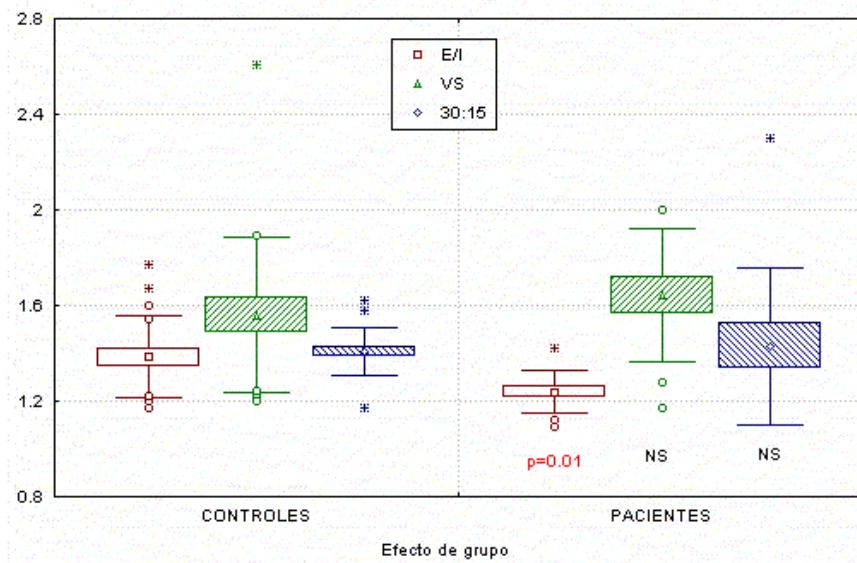


Fig. Valores medios de los índices de función parasimpática: Espiración/ Inspiración, (E/I), Valsalva (VS), y ortostasia (30:15) en los grupos de pacientes y controles.

Discusión

Las pruebas de evaluación de la VFC demostraron que los pacientes con CMT1 tienen menor variabilidad de la duración de los intervalos RR durante la realización de la maniobra de respiraciones profundas (E/I); sin embargo, los restantes indicadores de VFC en reposo, durante la maniobra de Valsalva (VS) y el cambio de la posición supina a la ortostasia activa [30:15] no mostraron alteraciones en este grupo.

Estos índices de VFC exploran fundamentalmente la influencia parasimpática sobre el corazón, pero no todos tienen igual sensibilidad para detectar lesiones de estos mecanismos reflejos.¹⁰⁻¹³ El coeficiente I/E, probablemente por depender de fibras autonómicas cardiopulmonares de mayor longitud, fue más sensible que el índice VS, el 30:15 y los indicadores de variabilidad en reposo (índice max/min).

En consecuencia, nuestros resultados sugieren la existencia de lesión parasimpática cardíaca de ligera intensidad, pues sólo el indicador más sensible mostró alteraciones. La pobre magnitud de esta lesión es apoyada por el hecho de que las diferencias entre pacientes y controles sólo pudieron evidenciarse al comparar ambos grupos, pero al analizar los valores individuales en cada sujeto, todos se hallaban dentro de límites normales.

En estas polineuropatías, las manifestaciones somáticas fundamentales ocurren en las regiones más

distales de las extremidades, en un patrón dependiente de longitud de los nervios dañados; aspecto que podría explicar la ligera intensidad de la afectación de la VFC como expresión del funcionamiento del sistema parasimpático. Este elemento nos haría inferir que la regulación autonómica cardiovascular que permite la variabilidad de la frecuencia cardíaca discurre por fibras mucho más cortas, en comparación con aquellas que tienen la misma responsabilidad en los nervios periféricos de las extremidades.^{14,15}

Los resultados que se exponen en la figura apoyan la utilización de métodos más sensibles para el estudio electrofisiológico de las alteraciones del sistema nervioso autónomo. Al parecer, la realización de las inspiraciones y expiraciones profundas repercuten en receptores de los órganos que se encuentran en la cavidad torácica de una forma más intensa y mantenida, que en el resto de las maniobras realizadas. Este resultado coincide con otras publicaciones, donde esta maniobra exhibe mejores resultados con respecto a las restantes pruebas para el estudio de la VFC.¹⁶⁻¹⁹

La observación de los resultados de la encuesta clínica nos muestra que no en todos los pacientes se recogieron síntomas de disfunción autonómica y que incluso estos no tenían la misma homogeneidad en cada caso. Este resultado podría ser una expresión clara de la variabilidad de los síntomas y signos en este grupo de enfermos. La sintomatología autonómica pasa inadvertida en muchas ocasiones, no obstante, cuando se interroga correctamente es posible reconocerla de manera frecuente en este grupo de pacientes. Esta es la evidencia clínica de disfunción vegetativa que ha sido planteada por otros autores.²⁰

Las manifestaciones disautonómicas que con mayor frecuencia se han reportado son las sudomotoras y cambios de coloración en las regiones distales de las extremidades.^{21,22} La intolerancia al frío es un síntoma frecuentemente referido en la bibliografía y al parecer relacionado con la disfunción del control vasomotor periférico distal lo que ha sido demostrado con los estudios de respuesta simpática de la piel por otros investigadores.²³ La presencia de manos y pies fríos como síntoma más frecuente en los pacientes de esta muestra sugiere alteraciones en la regulación simpática del tono vascular periférico. *Williams* y otros²⁴ evidenciaron alteraciones en la respuesta vascular desencadenada por el frío en el 85 % de su muestra. Este autor trató de darle explicación a este fenómeno por posibles mecanismos de lesión de las vías aferentes para la percepción de la variabilidad de la temperatura en la piel. Sin embargo, no todos los investigadores en este tema han podido demostrar los mismos hechos, y se ha establecido una controversia entre los que demuestran alteraciones en la respuesta simpática de la piel y los que no han evidenciado esos cambios.²⁵

Otros síntomas de disfunción autonómica han sido registrados en este estudio. Sobresalen las alteraciones de la digestión, mareos, trastornos de la micción, palpitaciones y disfunciones en la esfera sexual. Estos no han sido los que con mayor frecuencia se han reportado en la literatura²⁶ y al parecer este hecho está relacionado por la aplicación de una encuesta clínica mucho más detallada para precisar síntomas que pudieran pasar desapercibidos por el paciente.

Las afectaciones del sistema parasimpático en los pacientes con CMT1 fueron de ligera severidad, demostradas con los pocos cambios de la VFC.

Es importante significar que las alteraciones del SNA pueden constituir factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares comunes, subclínicas y severas. Hecho que hace importante que se introduzcan métodos útiles para la detección precoz de dichas disfunciones y de esta forma prevenir las complicaciones que de alguna manera podrían ser graves para la vida de los enfermos con CMT1.

Summary

Evaluation of the functioning of the autonomic nervous system in patients with Charcot Marie Tooth 1 polyneuropathy

A study was conducted to evaluate the clinical and electrophysiological alterations of the autonomic nervous system in patients with Charcot Marie Tooth 1 disease and to know the sensitivity of electrophysiological and clinical indexes available to identify and quantify dysautonomies associated with this disease. An analytical case-control study was undertaken. It was obtained a sample of 15 patients with type 1 hereditary motor and sensory demyelinating polyneuropathy and 20 matched controls. All the patients were applied a clinical questionnaire for dysautonomy. Heart rate was monitored, and it was observed the variability at rest and during Valsalva's maneuver, deep breaths and orthostatism. The variation coefficients, the Valsalva's indexes, and the expiration/inspiration and maximum/minimum coefficients on orthatism were calculated. It was found that 60 % (9 cases) of the patients suffered from coldness in hands and feet, urgency for miction, had slow digestions and they easily filled up when eating. The expiration/inspiration coefficient was statistically lower in patients than in controls ($p = 0.01$). No statistically significant differences were found in the rest of the VFC indicators (Max/Min index, mean RR, standard deviations and mean MSSD) registered in patients and controls. It was concluded that the patients with CMT have manifestations of dysautonomy in their clinical picture and that the index of deep breaths evidenced a mild parasympathetic cardiovascular lesion.

Key words: Charcot Marie Tooth, hereditary polineuropathy, dysautonomy.

Referencias bibliográficas

1. Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, debutant par les pieds et les jambes atteignant plus tard les main. Rev Méd 1886;6:97-138.
2. Tooth HH. The peroneal type progressive muscular atrophy. London:Lewis & Co.; 1886.
3. Piton J. L'Amyotrophie de Charcot Marie: Etude clinique, electrogique, anatomique et genetic d'une maladie familiale. Paris, Faculté de Médecine de Paris :Foulon; 1941. p. 25.
- 4.

- Dyck PJ, Lambert E. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polineuropathies. *Arch neurol* 1968;18:603-18.
5. Dyck PJ, Lambert E. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol* 1968;18:619-25.
6. Garcia C. A clinical review of *Charcot Marie Tooth*. *Ann NY Acad Scien* 1999;883:69-76.
7. Lupski J, Garcia C. *Charcot Marie Tooth* peripheral neuropathies and related disorders. En: *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. 8va ed. New York:Mc Graw Hill; 2001. p. 5559-788.
8. Adams R, Murice V, Allan HR. Enfermedades de los nervios periféricos. En: *Principios de Neurología*. Mexico: Interamericana. 1999.p. 1159-62.
9. Dyck P, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. En: Dyck P, Griffin Jw, Low PA, Poduslo JF, eds. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia:WB saunders;1993. p. 1094-136.
10. Ingall TJ, Mcleod J. Autonomic function in hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease). *Muscle Nerve* 1993;16(1)5:114-53.
11. Ferrer MT, Sahinen-F. Baroreflexes in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 1991;41(9):1462-6.
12. Mcleod J. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *J clin Neurophys* 1993;10(1):51-60.
13. Low P. Autonomic system function. *Clin Neurophys* 1993;10(1):14-27.
14. _____. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. *Mayo Clinic Proc* 1995;70:617-22.
15. Brooks AP. Abnormal vascular reflexes in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43(4):348-50.
16. Broadstone VL, Roating T, Self M, Pfeifer MA. Cardiovascular Autonomic Dysfunction: diagnosis and prognosis. *Diabetes Med* 1991; 8: 88-93.
17. Kahn R. Proceedings of the consensus development conference on standardized measurement in diabetic neuropathy. Autonomic nervous system test. *Diab Care* 1992;15(8):1095-103.
18. Ewing DJ. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in diabetes.

- Diab Care 1985;8:491-8.
19. Dellantonio R, Cinti-A, Fumelli-P, Testa-I, Angeleri-F. Autonomic diabetes neuropathy: skin sympathetic response and neurovegetative cardiovascular functionality test. *Funct Neurol* 1992;7(2):115-20.
20. James IJ. The autonomic Nervous system in Peroneal Muscular Atrophy. *Arch Neurol* 1972;27:213-20.
21. Bird TD, Pfeifer M. Autonomic nervous system function in genetic neuromuscular disorders. Hereditary motor-sensory neuropathy and myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1984;41(1): 43-6.
22. Hanson P, Darding T. Preliminary study of large and small peripheral nerve fibers in Charcot-Marie-Tooth disease, type I. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77(1): 45-8.
23. Angus JA, Carteen T, Satoh K. The alpha adrenoreceptors on endotellian cells. *Fed Proc* 1986;45:2355-9.
24. Williams LL, Vargent R, Wright FS Abnormal responses to cold stress in Charcot-Marie-Tooth I syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75(7):787-91.
25. Miro D. Autonomic function in HMSN: Evidence of slowed sudomotor conduction?. *Muscle Nerve* 1993;16:114-5.
26. Solders G, Person A. Central conduction and autonomic nervous function in HSMN I. *Muscle Nerve* 1991;4:1074-9.

Recibido: 22 de diciembre de 2004. Aprobado: 14 de febrero de 2005.

Dr. *Luis Alberto Molina Martín*. Calle 10 de Octubre No.11 entre Sol y Luz; Reparto Luz, Holguín, Cuba. CP 80100. Correo electrónico: lmolina@crystal.hlg.sld.cu

¹ **Especialista de I Grado en Neurología. Hospital Clínicoquirúrgico "Lucía Íñiguez Landín." Holguín. Cuba**

² **Especialista de I Grado en Neurología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de La Habana. Cuba.**

³ **Médico General. Facultad Mariana Grajales. Holguín. Cuba.**

⁴ **Especialista de I Grado en Neurofisiología Clínica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de La Habana. Cuba.**