

Inexcitabilidad de nervio motor periférico como característica electrofisiológica en pacientes con polineuropatía porfírica admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital-Escuela, Tegucigalpa

*Dr. Humberto Su**, *Dr. Marco T. Medina,†* *Dr. Lázaro Molina**, *Dra. Reyna Durón**, *Dra. Heike Hesse**,
Dr. Rigoberto Mejía,‡ *Dra. Marta Matamoros, Dr. Carlos Orellana[§]*

RESUMEN. ANTECEDENTE: Las porfirias son un grupo de enfermedades causadas por deficiencia en la actividad de las enzimas en la vía de biosíntesis del hem. Los síntomas cardinales pueden ser alteraciones neurológicas y fotosensibilidad cutánea.

OBJETIVO: Determinar el patrón electrofisiológico y correlacionarlo con los hallazgos clínicos, histopatológico y de laboratorio de la velocidad de conducción nerviosa en 4 pacientes con diagnóstico comprobado de polineuropatía porfírica.

MÉTODOS: Se hizo una historia clínica completa con examen físico y neurológico completo, y se utilizó la técnica de DeLisa y Kimura para el estudio de velocidad de conducción nerviosa en nervios mediano, cubital o tibial.

RESULTADOS: Se encontró ausencia de respuesta a la estimulación motora. La estimulación sensitiva fue normal, sugiriendo que la lesión selectiva en estos pacientes es por afección axonal tipo axonotmesis de las vías motoras, sin afección de las de vías sensitivas. Los estudios histopatológicos no fueron concluyentes. **CONCLUSIÓN:** Los estudios electrofisiológicos son útiles para el diagnóstico y pronóstico de la polineuropatía porfírica.

Palabras clave: *Polineuropatía Porfírica, Velocidad de Conducción Nerviosa, Porfobilinógeno, Axonotmesis*

SUMMARY. BACKGROUND: The porphyrias are a group of disorders caused by deficiencies in the activities of the enzyme of the heme biosynthetic pathway. The cardinal symptoms are neurologic disturbances and cutaneous photosensitivity.

OBJECTIVE: Determine the electrophysiologic pattern and correlation with clinical, laboratory and histopathologic and findings of nerve conduction velocity in 4 patients with the diagnosis of porphyric polineuropathy.

* Residente de Postgrado de Neurología, Depto. de Medicina Interna, Hospital Escuela, UNAH.

† Director de la Unidad de Investigación Científica, UNAH, Postgrado de Neurología, Hospital Escuela.

‡ Residente de Postgrado de Pediatría, Hospital Escuela, UNAH.

§ Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos, Pediátrico, Hospital Escuela.

|| Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos, Pediátrico, Hospital Escuela.

Dirigir correspondencia a H. Su al e-mail: humbertosu@yahoo.com.

METHODS: A complete clinical history with physical and neurological examen was done in each patient, and the DeLisa and Kimura techniques were used for the studies of nerve conduction velocity in the peripheral nerves median, cubital or tibial.

RESULTS: We found absence of response to motor stimulation. The normal sensitive response suggests a selective axonal lesion of the motor pathway known as axonotmesis. The histopathological studies were inconclusive.

CONCLUSION: The electrophysiological studies are useful for the diagnosis and prognosis of porphyric polyneuropathy

Keywords: Porphyric Polyneuropathy, Nerve Conduction Velocity, Porphobilinogen, Axonotmesis

INTRODUCCION

Las porfirias son un grupo heterogéneo de enfermedades por sobreproducción. Resultan de la deficiencia parcial o casi completa de enzimas que sintetizan el hem. La deficiencia es determinada genéticamente y, como resultado, la porfirina y/o sus precursores son producidos anormalmente en exceso, acumulándose en los tejidos y excretándose en la orina y heces, llevando a trastornos neurológicos o de fotosensibilidad cutánea. Dependiendo del sitio primario de sobreproducción y acumulación de la porfirina y/o sus precursores, estos trastornos son clasificados como hepáticos o eritropoyéticos.^{1,12}

Desde el punto de vista neurológico, el tipo más importante es la porfiria intermitente aguda. Esta porfiria es heredada como un patrón autosómico dominante cuyo defecto metabólico se encuentra a nivel hepático. Se manifiesta por síntomas recurrentes consistentes en dolor abdominal, hipertensión arterial, cambios conductuales, convulsiones, disautonomías, y polineuropatía. La polineuropatía puede ser severa, rápidamente progresiva y más o menos simétrica.³⁻⁴

El diagnóstico laboratorial incluye cuantificación de ácido delta-amino-levulínico, porfobilinógeno, o porfirina en sangre, orina y heces, y análisis de la actividad de enzimas del sistema formador de hem. También se ha utilizado estudios electrofisiológicos para el análisis de los trastornos de nervios periféricos.⁵⁻⁶

No existen estudios epidemiológicos de la enfermedad en el país, pero en los últimos años se ha observado un aumento de ingresos por esta enfermedad en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Escuela (Comunicación personal del Dr. Carlos Orellana). En el presente artículo realizamos estudios de velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva en 4 pacientes con diagnóstico comprobado de polineuropatía porfírica con el objetivo de determinar el patrón electrofisiológico y correlacionarlo con los hallazgos clínicos, laboratorial y histopatológicos y de laboratorio encontrados.

METODOLOGIA

Se evaluaron 4 pacientes con polineuropatía porfírica definida clínica y laboratorialmente (3 mujeres, 1 varón), ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Escuela.

La definición de caso fue el de neuropatía aguda caracterizada por parálisis aguda con variable afección motora, sensitiva y automómica, y estudios de porfobilinógeno positivo en orina. Se hizo diagnóstico diferencial con síndrome de Guillain-Barré, parálisis periódica hipocalémica, alteraciones metabólicas y tóxicas, las cuales fueron descartadas. Se hizo una historia clínica completa, un examen físico y neurológico completo, exámenes de hemograma, química sanguínea, electrolitos, y otras pruebas para descartar otras posibilidades diagnósticas mencionadas arriba.

Realizamos estudios de velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva en nervios periféricos, con un equipo de potenciales evocados TECA 2ME modelo 1994.

El registro se hizo con la técnica de velocidad de conducción nerviosa de DeLisa y Kimura⁷ la cual consiste en la estimulación percutánea sobre el nervio estudiado, en su porción distal y proximal, con la cual se obtiene el tiempo de conducción entre los dos puntos de estimulación. Se mide posteriormente la distancia entre los dos puntos estimulados (Figura 1) y la velocidad de conducción nerviosa (VCN) se calcula así:

$$\text{VCN (m/s)} = \frac{\text{Distancia entre los dos sitios de estímulo}}{\text{Tiempo de conducción entre los dos sitios de estímulo}}$$

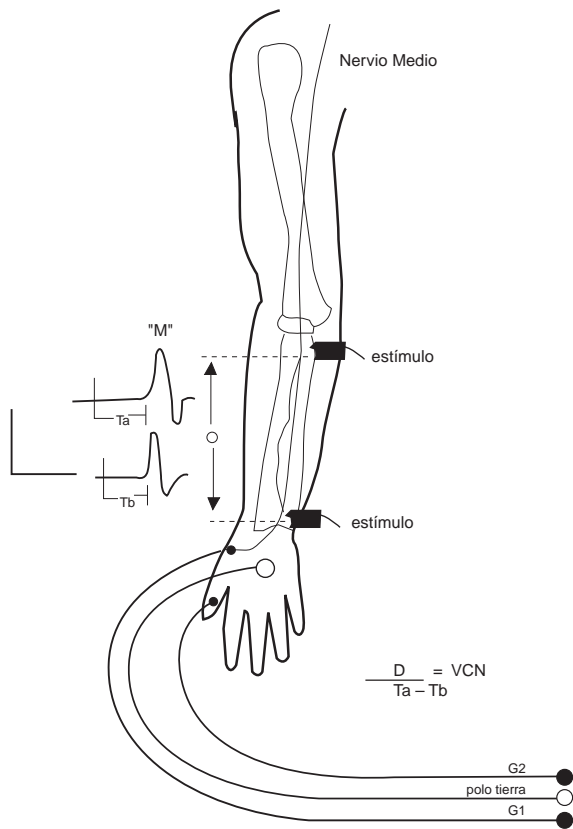


Figura 1. Montaje para registro de velocidad de conducción nerviosa motora.

Técnica de registro de velocidad de conducción nerviosa motora:

El nervio estudiado es estimulado en dos puntos de su curso, proximal y distal, con el ánodo a 2-3 cm proximal al cátodo, la despolarización bajo el ánodo resulta en la generación de un potencial de acción, mientras que la hiperpolarización bajo el ánodo tiende a bloquear la propagación del impulso nervioso. Para el registro del potencial de acción se requiere dos electrodos de superficie, un electrodo activo (G1) colocado en la porción medial del músculo y el electrodo de referencia (G2) colocado en el tendón. De esta manera, la propagación del potencial de acción originado bajo G1 genera una onda bifásica simple, con la cual se puede obtener la latencia de conducción entre el sitio de estimulación y de registro, y la distancia con la medición entre estos dos puntos.

Técnica de registro de velocidad de conducción nerviosa sensorial:

La estimulación es similar que la técnica de registro de velocidad de conducción motora, en un punto proximal y distal, pero con el cátodo colocado en posición proximal. Para el registro se utilizan electrodos de anillo, que son colocados en los dedos.

En ambas técnicas, el electrodo de polo tierra es colocado sobre una area eléctricamente inactiva, usualmente entre el electrodo de estimulación y de registro.

Se analizó la amplitud de la respuesta, la velocidad de conducción y la latencia distal. Se hizo seguimiento de la evolución de los pacientes hasta el día del egreso hospitalario. Ver resumen de los hallazgos de los cuatro pacientes en el cuadro No. 1.

RESULTADOS

Caso 1.

Paciente masculino, de 14 años de edad, con cuadro de disnea de 3 días, que el día previo a su ingreso se acompaña de debilidad en miembros inferiores que progresivamente asciende a miembros superiores. Sin antecedentes patológicos personales ni familiares. A su ingreso con Glasgow de 15/15, con arreflexia generalizada, fuerza muscular de 0/5 en la escala de Oxford, con conservación de la sensibilidad en todas sus modalidades. Laboratorialmente con Porfobilinógeno positivo en orina.

Los estudios electrofisiológicos demostraron:

VCN motor de nervio mediano derecho: inexcitable.

VCN sensitivo de nervio mediano izquierdo con velocidad de conducción nerviosa de 98m/s.

La evolución del paciente fue tórpida, la debilidad progresó hasta afectar músculos de la respiración, llevándolo a la necesidad de ventilación mecánica y finalmente el paciente fallece a consecuencia de disautonomía, siendo su estadía en UCI de 22 días.

Caso 2.

Paciente femenina de 15 años de edad con cuadro de disminución de la fuerza muscular de 15 días de evolución, que inicia en miembros inferiores y progresivamente asciende afectando las 4 extremidades. Cuatro días previo presentó dolor abdominal difuso. El día previo a su ingreso presenta disnea. Con Glasgow 15/15, parálisis del III y VII pares craneales, fuerza en miembros superiores de

2/5 y miembros inferiores de 1/5, los reflejos de estiramiento muscular ausentes, respuesta plantar indiferente bilateral, sensibilidad conservada en todas sus modalidades. El examen de porfobilinógeno positivo en orina. El resultado de la biopsia de nervio sural fue normal. Los estudios electrofisiológicos demostraron: VCN motor de nervio cubital derecho: inexcitable. VCN sensitivo de nervio mediano izquierdo con velocidad de conducción nerviosa de 69.5m/s.

La paciente fue ingresada a la UCI el mismo día de su hospitalización, fue colocada en ventilación asistida, se complicó con neumonía, paro cardíaco en varias ocasiones por disautonomía, con encefalopatía hipóxica isquémica secundaria a los anteriores, y fallece a las 4 semanas de hospitalización.

Caso 3.

Paciente femenina de 33 años con cuadro de un día previo a su ingreso de parestesia en las manos que progresa a debilidad en las 4 extremidades con imposibilidad para la deambulación, progresando a tetraplejía y disnea. Dos semanas previas a su ingreso presentó cuadro gripal, sin otro antecedente patológico de importancia. A su ingreso con signos vitales normales, con Glasgow de 15/15, con parálisis de VI y VII nervios craneales, fuerza de 0/5, arreflexia general, con conservación de la sensibilidad. Con porfobilinógeno positivo en orina. Biopsia de nervio sural reportado con leves cambios degenerativos inespecíficos.

Los estudios electrofisiológicos demostraron:

VCN motor de nervio tibial posterior: inexcitable (Figura. 2).

VCN sensitivo de nervio mediano derecho con velocidad de conducción nervioso de 63.2m/s (Figura. 3).

La paciente fue trasladada a la UCI después de 3 días de estancia en sala general de Medicina Interna por progresión de su disnea, necesitando ventilación asistida, se complica con neumonía, encefalopatía hipóxica isquémica, y fallece luego de 3 semanas de estancia en la UCI.

Caso 4.

Paciente femenina de 11 años de edad ingresada con cuadro de 3 días de evolución de presentar debilidad la cual inicia en miembros inferiores de forma ascendente, bilateral y que progresivamente afecta hasta miembros superiores, sin disfunción de esfínteres. Sin antecedentes

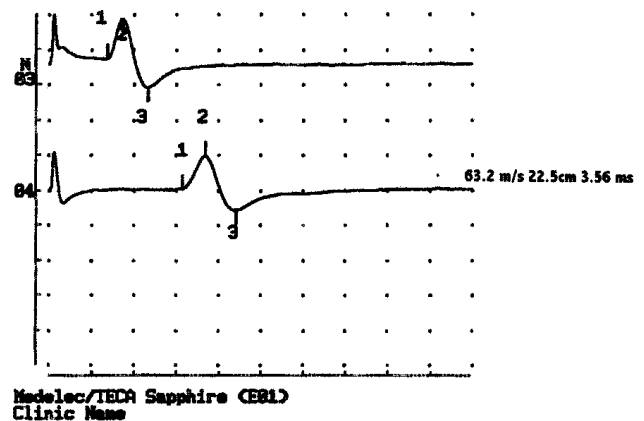


Figura 2. Registro de velocidad de conducción nerviosa sensitiva con respuesta, Caso clínico No. 3

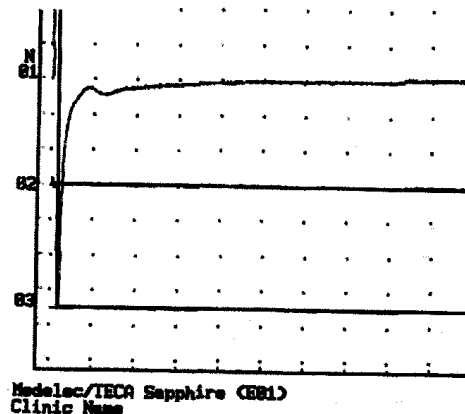


Figura 3. Registro de velocidad de conducción nerviosa motora, la cual es inexcitable. Caso clínico No. 3.

patológicos personales ni familiares. Al examen físico con Glasgow de 15/15, reflejo de estiramiento muscular de +/++ (hiporreflexia) en forma generalizada, fuerza de 2/5, con conservación de la sensibilidad. La debilidad progresó afectando músculos de la respiración necesitando ventilación asistida. Con estudio de Porfobilinógeno positivo en orina.

Los estudios electrofisiológicos demostraron:

VCN motor de nervio cubital izquierdo: inexcitable.

VCN sensitivo de nervio mediano izquierdo con velocidad de conducción nervioso de 52m/s.

Luego de dos días en la sala de Observación, desarrolla fallo ventilatorio, por lo que fue trasladada a la UCI, se complicó con neumonía y disautonomías, pero estas alteraciones fueron resolviéndose, mejorando su fuerza muscular y después de 5 semanas en la UCI fue egresada en buenas condiciones.

Cuadro No. 1

Caso	Edad	Sexo	Antecedentes personales y familiares	Porfobilinógeno en orina	VCN Sensitiva	VCN Motora	Biopsia de nervio sural	Evolución
1	14	M	-	+	98 m/s	Inexcitable	NSH	Fallece
2	15	F	-	+	69.5 m/s	Inexcitable	Normal	Fallece
3	33	F	-	+	63.2 m/s	Inexcitable	Inespecífico	Fallece
4	11	F	-	+	52 m/s	Inexcitable	NSH	Mejora

NSH = no se hizo. negativo (-), positivo (+), metros por segundo (m/s)

DISCUSION

Las porfirias se han clasificado tradicionalmente como hepática o eritropoyética, dependiendo del sitio principal de expresión del déficit enzimático específico. La porfiria hepática se caracteriza clínicamente por trastornos neurológicos y bioquímicamente por una sobreproducción de precursores de porfirina; la eritropoyética se caracteriza por fotosensibilidad cutánea y bioquímicamente por producción excesivo de porfirina. Nuestros pacientes fueron diagnosticados como porfirias hepáticas agudas, ya que todas sus manifestaciones eran neurológicas.¹⁻⁴

Se observó el inicio de la instalación del cuadro en edades de 11, 14, 16 y 33 años, con mayor frecuencia en el sexo femenino en una relación de 3 a 1. De acuerdo con la literatura, la instalación de la enfermedad ocurre alrededor de la segunda a quinta década de la vida, y se presenta con mayor frecuencia en las mujeres (65%).¹⁻³

Ninguno de ellos tenía antecedentes patológicos personales ni familiares. Se ha mencionado que la mayoría de las porfirias son resultado de errores innatos del metabolismo, pero algunos casos pueden ser esporádicos.⁸ Existen por lo menos 5 explicaciones para la ocurrencia esporádica de los trastornos genéticos. La primera posibilidad es que la causa no sea genética, es decir adquirida o ambiental, también llamado fenocopia. Segundo, las enfermedades genéticas autosómicas recesivas ocasionalmente ocurren solamente una vez en una familia. Tercero, el caso puede representar una nueva mutación de una enfermedad autosómica dominante. Cuarto, otro miembro de la familia también puede tener la mutación dominante, pero no expresar los signos y síntomas

obvios de la enfermedad, lo que es llamado pobre penetrancia. Finalmente, el padre biológico puede no ser el padre social como resultado de adopción o paternidad falsa.⁹

En todos los casos, se encontraron trastornos motores consistentes con disminución de la fuerza muscular. Se ha informado que la neuropatía de la porfiria es principalmente motora. La debilidad empieza en los músculos proximales, en los brazos más comunmente que en los muslos. La paresia ocasionalmente es focal y puede ocurrir afección de nervios craneales, especialmente el III, VII y X nervios, que es el caso en dos de nuestros pacientes, afectando el III y VII nervios en uno de ellos, y VI y VII nervios en el otro.¹⁰

Los reflejos de estiramiento muscular pueden estar disminuidos o abolidos. Tres de nuestros pacientes estaban arrefléxicos y uno con hiporreflexia. Los trastornos sensitivos pueden ser en forma de disestesias, la cual ocurre en un tercio de los casos, esto estaba presente en solo uno de nuestros pacientes.¹⁰⁻¹¹

Las alteraciones de disautonomías son frecuentes, e incluye la taquicardia, hipertensión arterial, parálisis respiratoria y paros cardíacos. Estas complicaciones que se presentaron en el 100% de nuestros pacientes, y fueron la causa de la muerte en tres de ellos. La mortalidad fue de 75%, se menciona en la literatura que la porfiria es raramente fatal, pero debe de considerarse que estos casos tenían lesiones neurológicas tan severas que los llevaron a fallo respiratorio y necesidad de ventilación asistida, con todas las otras alteraciones ya mencionadas.¹²

Otras alteraciones clínicas que se presentan en estos pacientes son las psiquiátricas, las cuales pueden ser frecuentes y variadas, y ocasionalmente pueden ser la manifestación más prominente de la enfermedad. Los pacientes pueden estar excitados, paranóicos o en estado psicótico parecido a esquizofrenia catatónica, con ataques de pánico, o con delirio, con alucinaciones y déficit de memoria.¹³ En nuestros pacientes no se presentaron estas alteraciones.

El diagnóstico de nuestros pacientes se confirmó con el estudio de porfobilinógeno en orina. Existen otras pruebas laboratoriales que se pueden realizar como es la cuantificación de ácido levulínico, porfobilinógeno y porfirina en sangre, y análisis de la actividad de enzimas del sistema formador de hem, las cuales no fueron realizadas por no estar disponibles en nuestro hospital.

El estudio de la biopsia del nervio sural en dos de nuestros pacientes fueron informados como normal en uno, y con cambios degenerativos inespecíficos en el otro. La descripción en la literatura de los hallazgos patológicos del sistema nervioso periférico varía de acuerdo con el estadio de la enfermedad. En los primeros días, las fibras mielinizadas pueden tener una apariencia completamente normal a pesar de parálisis completa. Si los síntomas han estado presentes por semanas, puede haber degeneración tanto del axón como de la mielina.¹⁴

Los estudios electrofisiológicos con medición de la velocidad de conducción nerviosa motora demostraron inexcitabilidad (ausencia de respuesta a pesar de intensidad supramáxima de estímulo), lo cual indican probable lesión axonal (axonotmesis).⁷ Con respecto a la velocidad de conducción nerviosa sensitiva, estos se encontraron dentro de los límites normales. Estos datos están acorde a los hallazgos clínicos de disminución en la fuerza muscular de nuestros pacientes.

La axonotmesis de los nervios motores en estudios electrofisiológicos, caracterizada por inexcitabilidad a estimulación motora con conservación de la función de nervios sensitivos, indica que el daño es selectivo hacia los axones de motoneuronas inferiores, sin afección de axones de las vías aferentes. Esto puede ser explicado por que cada tipo de células presenta una vulnerabilidad específica a determinado proceso patológico que en este caso parece ser el

acúmulo excesivo de porfirina o sus precursores, con efectos tóxicos en axones de motoneuronas inferiores. Otra hipótesis es que el ácido aminolevulínico pueda trastornar los mecanismos neurofisiológicos a través de su similitud con el GABA.⁹ Otros han propuesto que la isquemia multifocal es la responsable, a través de vaso espasmo.¹⁴ Thunell *et al*/propone que el stress oxidativo es importante de las manifestaciones clínicas y la formación de radicales libres puede contribuir a los cambios patológicos irreversibles.^{15,16}

Pese a las hipótesis propuestas, aún no existe una explicación satisfactoria en relación a la biosíntesis anormal de la porfirina en el hígado y la disfunción nerviosa. Pero en el estudio se observó una correlación entre los hallazgos clínicos y electrofisiológicos. En vista de las limitaciones logística, no fue posible realizar evaluaciones electrofisiológicas más frecuentes que nos permitiera detectar diferencias entre los pacientes fallecidos y la que se recuperó, pero considerando la mortalidad de 75%, consideramos que tiene un pronóstico malo, a pesar del número reducido de pacientes estudiados. Actualmente estamos diseñando otras estrategias que nos permitan evaluar las diferencias en estos pacientes, si existen, y determinar la utilidad pronóstica de la medición de la velocidad de conducción nerviosa en pacientes con polineuropatía porfirica.

REFERENCIAS

1. Desnick RJ. The porphyrias IN: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 ed. McGraw Hill 1998;2152-2158.
2. Medina E, Carbajal B, Ponce C, Sandoval N, Valladares E. Las Porfirias. *Rev Med Hond*. 2000;68:16-24.
3. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Disease of the peripheral nerves IN: *Principles of Neurology*, 6 ed. McGraw Hill 1997, p. 1302-1369.
4. Zarranz JJ. Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico. IN: *Neurología* 2 ed. Harcourt Brace, 1998;673-719.
5. Stein JA, Tschudy DP Acute intermittent porphyria: a clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine* 1970;49: 1-16.
6. Ellefson RD, Ford RE. The porphyrias: characteristics and laboratory tests. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996;24:119-125.
7. Kimura J. Polyneuropathies. IN: *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principle and Practice*. 2 ed. F.A. Davis Company 1989;462-494.
8. Bird TD. Sporadic cases of possible genetic diseases. *Arch Neurol Mar*, 2000;57: 300-301.

9. Straka JG, Rank JM, Blocmer JR, Porphyrin and porphyrin metabolism. *Ann Rev Med* 1990;41:457-469.
10. Gupta S, Dolwani S. Neurological complications of porphyria. *Postgrad Med J* 1996; 72: p.631-632.
11. Sze G. Cortical brain lesions in acute intermittent porphyria [letter]. *Ann Intern Med* 1996;125:422-423.
12. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic neuropathy, II: Specific peripheral neuropathies. *J Neurol Sci* 1996; 138:1-13.
13. Crimlisk HL The little imitator porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1997;62:319-328.
14. King PH, Bragdon AC MRI reveals multiple reversible cerebral lesions in an attack of acute intermittent porphyria. *Neurology* 1991;41:1300-1303.
15. Thunell S, Andersson C, Carlmark B, *et al*/Markers for vulnerability in acute porphyria: a hypothesis paper. *Eur J Clin Chem Biochem* 1995;33:179-194.
16. Meyer-UA; Schuurmans-MM; Lindberg RL. Acute Porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52.

EL AMOR PROPIO ES MÁS ARROGANTE QUE CIEGO,
NO NOS OCULTA NUESTROS DEFECTOS,
PERO NOS CONVENCE DE QUE ESTOS ESCAPAN
A LOS OJOS DE LOS DEMÁS.

SAMUEL JOHNSON