



Caracterización neurofisiológica de la disautonomía familiar

ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN)

Entidades participantes: Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN); Centro de disautonomías de la Universidad de Nueva York (NYU), EE. UU.

AUTORES PRINCIPALES: Joel Víctor Gutiérrez Gil¹, Horacio Kaufmann², Lucy Norcliffe-Kaufmann², Vaughan G. Macefield³

Otros autores: Felicia B. Axelrod², José Alberto Palma-Carazo², Carlos Mendoza-Santiesteban², Arturo Leis⁴, Yamila Remón², Pranith Kumar²

Colaboradores: Lee-Ann Lugg², José Martínez²

Filiación: ¹Departamento de Neurofisiología Clínica, Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba. ²Centro de disautonomías de la Universidad de Nueva York (NYU), EE. UU. ³Universidad de Western Sidney, Colaborador de la Universidad de Nueva York (NYU), EE. UU. ⁴Universidad de Jackson Mississippi. Colaborador de la Universidad de Nueva York (NYU), EE. UU.

RESUMEN

La disautonomía familiar (DF) está causada por una mutación genética que afecta la expresión del complejo IKAP y se expresa con afectaciones neurológicas, ortopédicas, visuales, respiratorias y gastrointestinales. El presente trabajo es una compilación de investigaciones neurofisiológicas realizadas para contribuir a describir la fisiopatología subyacente a algunos de los síntomas de la disautonomía familiar. Los trabajos compilados demuestran la ausencia de husos neuromusculares y la afectación de los reflejos de tallo cerebral, de los reflejos vestibulares y del mecanismo de la deglución. Se demuestra también la preservación de los reflejos medulares relacionados con el dolor en los pacientes y la preservación de los reflejos de tallo cerebral en los portadores de la mutación. Estos resultados han contribuido significativamente a la comprensión de la fisiopatología de la ataxia, los traumas dentales, las lesiones corneales, la percepción del dolor, y el control de los movimientos oculares y la deglución en pacientes con disautonomía familiar.

Palabras clave

disautonomía familiar; neurofisiología; fisiopatología

La disautonomía familiar (DF), síndrome de Riley-Day o neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma tipo III, es una enfermedad sistémica de origen genético determinada por una mutación en el cromosoma 9 (Slaugenhaupt *et al.*, 2001). Esta mutación se expresa desde el período neonatal con una amplia gama de manifestaciones clínicas graves que incluyen: trastornos visuales, ausencia de lágrimas, ataxia de la

marcha, disfagia, disartria, crisis de vómitos y náuseas, episodios de hipertensión arterial, trastornos de la sudoración, ataxia de la marcha, trastornos ortopédicos, trastornos respiratorios y percepción alterada de estímulos térmicos y dolorosos, entre otras manifestaciones (Axelrod, 2002). La mayor parte de estas manifestaciones clínicas son de origen multifactorial y su fisiopatología no está completamente precisada, lo cual impide su

adecuado manejo clínico. El presente trabajo es una compilación de investigaciones neurofisiológicas realizadas a pacientes con DF para contribuir a describir la fisiopatología subyacente a algunos de los síntomas principales de la enfermedad.

La enfermedad fue descrita por primera vez por Riley y Day en los años 50. En las primeras décadas luego de su descripción, la mayoría de los pacientes no sobrepasaban las dos primeras décadas de vida. Las causas más comunes de muerte eran las infecciones respiratorias (Riley, 1952). Con la introducción de antibióticos más modernos, la expectativa de vida se ha incrementado a varias décadas de vida (Axelrod, 2002). El incremento en la supervivencia ha contribuido a hacer más evidentes las manifestaciones clínicas de la enfermedad, las severas discapacidades que imponen sobre los pacientes y la necesidad de comprender sus mecanismos fisiopatológicos básicos para lograr un mejor manejo clínico.

En esta compilación se presentan los resultados de 7 trabajos de investigación: 3 artículos originales publicados en revistas de alto factor de impacto, una carta al editor, un capítulo de una enciclopedia y dos trabajos en progresión presentados ya como carteles en eventos científicos. Los temas abordados tienen en común el empleo de técnicas neurofisiológicas para estudiar la fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la DF. Todos los trabajos fueron desarrollados en cooperación con el Centro de disautonomías de la universidad de Nueva York, como parte de un entrenamiento posdoctoral que desarrolla el Dr. Gutiérrez en esta institución.

En el primer artículo compilado (Macefield *et al.*, 2011) se registraron respuestas microneurográficas, estudios de conducción nerviosa convencional, onda F y reflejo H en pacientes con DF y en controles normales. Los resultados de este estudio evidenciaron la ausencia de reflejo H y de actividad eléctrica en fibras aferentes de husos neuromusculares de miembros inferiores de pacientes con DF. En contraste, las respuestas microneurográficas de fibras aferentes cutáneas y de fibras motoras fueron normales y los estudios de conducción motora y sensitiva mostraron alteraciones mucho menos severas. Estos hallazgos demuestran la ausencia de fibras aferentes propioceptivas y son congruentes con algunas de las manifestaciones clínicas cardinales de la DF, tales como la ausencia de reflejos osteotendinosos, el deterioro de la precisión propioceptiva y la característica marcha atáxica, la cual se consideraba únicamente dependiente de una afectación cerebelosa. Se demuestra además la selectividad de la lesión causada por la mutación sobre el sistema nervioso periférico: afectación muy severa de la conducción por fibras de conducción rápida con relativa preservación de la conducción

por fibras motoras y pobre o nula afectación de la conducción mediada por aferentes cutáneos.

Estos hallazgos aportan conocimientos muy valiosos para comprender la fisiopatología de la ataxia asociada a las neuropatías hereditarias en general, área que permanece como un problema de salud frecuente y que genera significativa discapacidad, y abren nuevas perspectivas para su manejo clínico. Este trabajo constituye la primera investigación sobre la contribución de la ausencia de husos neuromusculares en la fisiopatología de la ataxia en pacientes con DF con técnicas de registro directo de la actividad de fibras de sistema nervioso periférico. Es el primer artículo con participación cubana en el cual se aplican técnicas de microneurografía para el estudio del sistema nervioso periférico y ha servido de base para el desarrollo de una línea de investigación de la Universidad de Nueva York sobre este tema.

En el segundo artículo de la compilación (Gutiérrez *et al.*, 2015) se estudió una batería de reflejos de tallo cerebral (reflejo de parpadeo, reflejo masetérico directo y período silente masetérico) en conjunto con la estimulación directa del nervio facial en su segmento extracraneal. Como elemento técnico novedoso se empleó un paradigma de estimulación eléctrica con varios niveles de intensidad. En este artículo se evidenció la ausencia de respuestas del reflejo masetérico directo (congruentes con la ausencia de fibras la demostrada en el artículo previo) y la presencia de severas afectaciones de las latencias y amplitudes del reflejo de parpadeo y del período silente masetérico. Estas afectaciones fueron similares para todos los niveles de intensidad del estímulo eléctrico (curvas intensidad *versus* respuestas) lo cual sugiere que la afectación fundamental se debe a una severa reducción del número de axones aferentes en el nervio trigémino.

Las respuestas dependientes de fibras periféricas extracraneales están tan afectadas como las dependientes de los circuitos ubicados dentro del tallo cerebral, lo cual sugiere que en estos pacientes con comita la afectación periférica con la afectación central. En contraste, las respuestas motoras derivadas de la estimulación directa del nervio facial se mantuvieron indemnes, lo cual demuestra la preservación de las fibras motoras periféricas y del efector muscular.

La afectación de la aferencia trigeminal explica algunas de las manifestaciones clínicas y electrofisiológicas esenciales de esta enfermedad tales como lesiones corneales, alta frecuencia de traumas dentales, disartria, disfagia y reflujos gastroesofágicos las cuales tienen alta incidencia sobre la morbilidad e incluso sobre la mortalidad de estos pacientes (Axelrod, 2002). Estos hallazgos aportan conocimientos muy

valiosos para comprender la fisiopatología de la afectación de los nervios craneales en las neuropatías hereditarias. En base a los resultados de este estudio, la evaluación electrofisiológica de los reflejos de tallo cerebral se ha implementado como examen básico en la evaluación de los pacientes con DF, en el centro de disautonomías de la universidad de Nueva York.

Como parte del estudio de reflejos de tallo cerebral se evaluaron también familiares (padres y hermanos) de los pacientes con DF portadores de mutación básica de la DF. Los resultados preliminares de este estudio se publicaron como una carta al editor (Gutiérrez, 2013, 2015). En este estudio se evidenció la normalidad del reflejo de parpadeo, del reflejo masetérico directo y del período silente masetérico en portadores sanos de la mutación de la DF, lo cual constituye una evidencia de que incluso una copia sana del gen *IKAP* es suficiente para garantizar una expresión proteica normal.

En el cuarto artículo de la compilación (Gutiérrez *et al.*, 2014, 2017) se estudiaron potenciales evocados miogénicos vestibulares con registro en músculos cervicales y en músculos extraoculares. Esta técnica neurofisiológica permite evaluar los reflejos vestíbulo-cervicales (VEMP) y vestíbulo oculares (oVEMP), los cuales se relacionan con la ataxia de la marcha y con los trastornos de los movimientos oculares. Para caracterizar la vía eferente se registró electromiografía de superficie del músculo esternocleidomastoideo. Adicionalmente, se realizó una evaluación clínica de la coordinación neuromuscular, cuyos resultados fueron correlacionados con las respuestas neurofisiológicas. Se evaluaron pacientes con diversos genotipos de disautonomía familiar. En el diseño de este estudio se empleó la modalidad de estimulación mecánica sobre la frente, con un martillo percutor sincronizado al equipo de registro neurofisiológico, lo cual también es una novedad pues la estimulación mecánica se ha empleado en muy pocos estudios sobre VEMP.

Los resultados demostraron severa prolongación de las latencias y reducción de las amplitudes de las respuestas vestibulares (tanto los cervicales como los oculares) con relativa preservación de la electromiografía del esternocleidomastoideo, lo cual demuestra que la afectación fundamental se localiza en la vía aferente o en la integración central del reflejo y no en su vía eferente o en el efector muscular. Los pacientes con mutaciones homocigóticas mostraron afectaciones mucho más severas que los pacientes con genotipo heterocigótico, lo cual constituye la primera evidencia electrofisiológica de influencia del tipo de mutación sobre la severidad de las manifestaciones clínicas en la disautonomía familiar. Los resultados de esta investigación sugieren que la afectación

fundamental se debe a una severa reducción del número de axones aferentes en el nervio vestibular, aunque no pueden descartarse alteraciones en los núcleos vestibulares del tallo cerebral y sus vías de interrelación.

La afectación de la aferencia vestibular explica algunas de las manifestaciones clínicas y electrofisiológicas tales como la marcha atáxica, los trastornos de los movimientos oculares (nistagmo, sacadas anormales) y los trastornos en la coordinación neuromuscular (expresados por torpeza en la ejecución de movimientos de precisión). Estos hallazgos aportan conocimientos muy valiosos para comprender la fisiopatología vestibular de las neuropatías hereditarias en general, área que permanece como un problema de salud frecuente y que genera significativa discapacidad. Por la originalidad del paradigma de estimulación empleado y la relevancia clínicas de los hallazgos, este trabajo recibió el premio President's Research Initiative al mejor trabajo presentado en la reunión anual de la Asociación Americana de Enfermedades Neuromusculares y Electrodiagnóstico (AANEM), celebrada en el 2014 en Savana, Georgia.

El estudio "Períodos silentes cutáneos en pacientes con DF" fue presentado como cartel en el congreso anual de la Asociación Americana de Electrodiagnóstico, y publicado como resumen en la revista *Muscle and Nerve* (Gutiérrez *et al.*, 2015b). En esta investigación se registraron las respuestas inhibitorias conocidas como períodos silentes por estimulación cutánea en músculos de miembros superiores de pacientes con DF y en controles pareados. Esta investigación tiene varios aspectos novedosos: primera investigación donde se evalúan respuestas medulares inhibitorias en pacientes con DF, primera investigación donde se evalúa conducción por fibras finas periféricas (A delta) de sistema nervioso periférico, empleo de un paradigma de estimulación con varios niveles de intensidad, comparación de resultados entre pacientes con DF y pacientes con NHSA tipo IV, también conocida como insensibilidad congénita al dolor.

En este estudio se evidenció que los pacientes con DF mostraron porcentajes de presentación de las respuestas similares a los controles para todos los niveles de intensidad del estímulo, con latencias de aparición y duraciones significativamente prolongadas. En contraste, en los pacientes con NHSA tipo IV los períodos silentes cutáneos estuvieron completamente ausentes. La relativa preservación de los períodos silentes cutáneos sugiere que estos pacientes conservan fibras A delta funcionales, al menos en suficiente medida para generar reflejos medulares inhibitorios. La prolongación de las latencias de los períodos silentes cutáneos puede expli-

carse por afectación primaria de fibras motoras y sensitivas de nervios periféricos, lo cual es congruente con los resultados de los estudios de conducción nerviosa convencional. La prolongación de las duraciones de los períodos silentes la interpretamos como expresión de hipersensibilidad de los circuitos espinales inhibitorios ocasionada por reducción de aferencia de señales relacionadas con dolor, de forma similar a la hipersensibilidad por desnervación que se aprecia en otros contextos fisiológicos.

Estos resultados cuestionan la noción tradicional de que los pacientes con DF no sienten dolor. En la interpretación de los períodos silentes cutáneos, es aún cuestionable si solo pueden obtenerse por estimulación de fibras lentas relacionadas con la transmisión del dolor. Para demostrar que la vía aferente de los períodos silentes cutáneos registrados en pacientes con DF eran realmente fibras lentas A delta, se calcularon las velocidades de conducción de períodos silentes de nervio mixto entre dos puntos de estimulación del nervio mediano (carpo y codo). Se demostró que la velocidad de conducción de las fibras estimuladas estaba realmente en el rango de las fibras A delta.

El estudio "Caracterización electrofisiológica de trastornos de la deglución en enfermedades neurológicas" fue presentado como cartel en el congreso anual de la Asociación Americana de Electrodiagnóstico y publicado como resumen en la revista *Muscle and Nerve* (Gutierrez *et al.*, 2018). En esta investigación se registraron los tiempos de reacción entre un estímulo auditivo y el inicio de la deglución voluntaria en pacientes con enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, disautonomía familiar y controles sanos. Los resultados demostraron la existencia de severo enlentecimiento en el inicio y la duración de las respuestas en los pacientes con DF, lo cual está en congruencia con los trastornos de la deglución y las frecuentes broncoaspiraciones que se presentan en pacientes con DF. Este trabajo está aún en progresión: incremento del número de pacientes de la muestra, evaluación selectiva de la vía eferente hacia los músculos involucrados y evaluación del reflejo de deglución.

El capítulo de la enciclopedia de neurociencias, "Dolor y disautonomías (Norcliffe-Kaufmann *et al.*, 2014)" describe las principales características de las enfermedades neurológicas asociadas con reducción de la percepción del dolor o con incremento de la percepción del dolor. Se describen los mecanismos básicos del dolor neuropático y sus diferencias con el dolor somático y se enfatiza en la taxonomía y la descripción clínica de las neuropatías hereditarias sensitivas, motoras y autonómicas como la disautonomía familiar. Este capítulo es

una herramienta fundamentalmente educativa, cuyo objetivo primordial es orientar a los neurocientíficos sobre la fisiopatología y características clínicas de cada una de estas enfermedades.

En conclusión, todos los resultados presentados en esta compilación están interrelacionados, son aplicables a la práctica clínica neurológica, contribuyen a solucionar problemas clínicos específicos con importante impacto sobre la calidad de vida de los pacientes (disfagia, percepción del dolor, ataxia de la marcha, lesión corneal, traumas dentales) y han sido publicados en revistas y eventos de alto nivel científico. En el diseño de los experimentos se han empleado elementos tecnológicamente novedosos (curvas de intensidad de respuesta, combinación de técnicas para explorar vías aferentes vs. eferentes de las respuestas, martillo de percusión sincronizado con equipo de registro, estimulación por tramos en la evaluación del período silente cutáneo, comparación de diferentes fenotipos clínicos); sin embargo, estos resultados se han obtenido (a excepción de la microneurografía) con un equipo de electromiografía convencional, lo cual hace determinar que estos paradigmas sean aplicables en cualquier laboratorio de neurofisiología clínica.

Todos estos hallazgos se han cuantificado de forma objetiva, a diferencia de lo reportado en estudios previos basados en apreciaciones subjetivas. Se ha demostrado que las herramientas neurofisiológicas son útiles para evidenciar y cuantificar estos trastornos, por lo cual se han introducido en la evaluación de rutina de los pacientes con DF. Se ha contribuido a la aplicación de técnicas neurofisiológicas modernas de avanzada a la solución de problemas clínicos prácticos.

Referencias bibliográficas

- Slaugenhaupt SA, Blumenfeld A, Gill SP, Leyne M, Mull J, Cuajungco MP, et al. Tissue-specific expression of a splicing mutation in the IKBKAP gene causes familial dysautonomia. *Am J Hum Genet* 2001;68:598-605.
- Riley, C. M.: Familial autonomic dysfunction. *J.A.M.A.*, 149:1532-1535, 1952.
- Axelrod FB. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. Familial dysautonomia and other HSANs. *Clin Auton Res* 2002; 12 (Suppl 1): 12-14.
- Macefield VG, Norcliffe-Kaufmann L, Gutierrez J, Axelrod FB, Kaufmann H. Can loss of muscle spindle afferents explain the ataxic gait in Riley-Day syndrome? *Brain* 2011;134:3198-208.
- Gutierrez JV, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Brainstem reflexes in patients with familial dysautonomia. *Clin Neurophysiol* 2015;126:626-33.
- Gutierrez JV, Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod F, Kaufmann H. Electrophysiological evaluation of brainstem reflexes in carriers of the

familial dysautonomia mutation. [Abstract] Muscle Nerve. Proceedings from the AANEM Annual Meeting 2013. 2013;48:633-92.

Gutierrez JV, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Brainstem reflexes in familial dysautonomia. Reply to "Evidence of brainstem dysfunction in patients with familial dysautonomia and carriers of the IKBKAP mutation" Letters to the Editor / Clinical Neurophysiology 127 (2016) 1749-1750.

Gutierrez J, Kaufmann L, Kaufmann H. Mechanically-induced vestibular evoked myogenic potentials in patients with familial dysautonomia. Muscle and nerve, October 2014, Volume 50, Issue 467-719.

Gutierrez J, Kaufmann H, Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L: Founder mutation in IKBKAP gene causes vestibular impairment in familial dysautonomia. November 2017, Clinical Neurophysiology 129(2), DOI 10.1016/j.clinph.2017.11.01

Gutiérrez, J. Remon, Y, Kaufmann, L, Leis, A Kaufmann, H: Cutaneous silent periods in patients with familial dysautonomia. Muscle and Nerve, Volume 52, Issue S2, Pages S13-S144, 2015

Congreso Anual de AANEM (Hawaii, USA, Octubre, 2015b), (1 presentación).

Gutierrez J, Kumar P, Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H: Electrophysiological characterization of impaired swallowing in neurological disorders. Muscle & Nerve 2018

Norcliffe-Kaufmann L, Gutierrez JV, Axelrod F, Kaufmann, H. Pain and dysautonomia. In book: Encyclopedia of the Neurological Sciences. May 2014, Edition: 2, Chapter: 234. Publisher: Academic Press, Editors: Robert Daroff, Michael Aminoff.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA

Joel Víctor Gutiérrez Gil. *Departamento de Neurofisiología Clínica, Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba. Correo electrónico: jgut@infomed.sld.cu*