

Neuropatía motora multifocal: ¿cómo diagnosticar un caballo de Troya?

MULTIFOCAL MOTOR NEUROPATHY: HOW TO DIAGNOSE A TROJAN HORSE?

Rosso, Sofía¹; Caride, Alejandro¹; Duarte, Juan Manuel^{1,2}.

¹Instituto de Neurociencias, Hospital Alemán, Buenos Aires, República Argentina. ²División de Neuropsicofarmacología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires, República Argentina

E-mail de contacto: jduarte@fmed.uba.ar

ABSTRACT

Introduction: Multifocal motor neuropathy with conduction blocks (NMMBC) is a chronic immune-mediated disease that exclusively involves the motor nerves. It is important to differentiate it from other diseases that present with motor involvement, because this is a treatable disease. **Clinical picture:** A 56-year-old male patient, with progressive motor involvement in the right upper limb since 2016. A neurophysiological examination revealed multiple nerve conduction blocks. Antiganglioside antibodies were negative. Treatment with intravenous immunoglobulin was indicated for several cycles with progressive improvement of the condition. **Discussion:** Clinical and electrophysiological diagnostic plans, differential diagnoses, pathophysiological hypotheses, and treatment of this rare disease are discussed.

Keywords: Multifocal Motor Neuropathy, Multifocal Conduction Blocks, Intravenous Immunoglobulin

INTRODUCCIÓN

La neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción (NMMBC) es una enfermedad crónica inmunomediada que afecta a una cada 100000 personas; se caracteriza por presentar un compromiso puramente motor, asimétrico y multifocal que suele comenzar a manifestarse clínicamente en los miembros superiores¹.

Su importancia radica en la dificultad que existe al momento de diagnosticar la patología dadas las características clínicas y electrofisiológicas que comparte con otras entidades y en la mejoría del pronóstico de vida que implica su diagnóstico al ser una enfermedad tratable, al contrario de muchos de sus diagnósticos diferenciales².

En el presente trabajo, se describe el caso de un paciente que comenzó manifestando debilidad muscular en la mano izquierda, con el objetivo de describir su plan diagnóstico, alternativas terapéuticas, y realizar una revisión de la literatura.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 56 años, que refiere haber comenzado en el año 2016 con adormecimiento de los dedos pulgar e índice de la mano derecha. Posteriormente notó una debilidad progresiva del miembro superior derecho, que le ocasionaba una dificultad para firmar, para guardar su billetera en el bolsillo trasero del pantalón, para elevar el brazo por encima del hombro, y para extender la muñeca y los dedos. Después de varias consultas a varios especialistas, es derivado al Servicio de Neurofisiología del Hospital Alemán.

Al examen físico se halló una debilidad 3/5 (escala MRC) de los músculos deltoides, extensores de la muñeca, extensores de los dedos, lumbricales, y pinza digital del miembro superior derecho. En el miembro superior contralateral se halló una leve debilidad (4+/5 escala MRC) de los extensores de la muñeca y de los dedos. La fuerza de los miembros inferiores se halló conservada. El examen de la sensibilidad no mostró alteraciones. Se halló una

arreflexia estilorradiar y cubitopronador del lado derecho, y una hiporreflexia estilorradiar del lado izquierdo.

El electromiograma demostró la presencia de actividad denervatoria, en forma de fibrilaciones y fasciculaciones, en deltoides, supinador largo, bíceps, extensor común de los dedos, y primer interóseo dorsal del lado derecho; y del extensor común de los dedos del lado izquierdo. Ante el esfuerzo voluntario leve se halló la presencia de potenciales de unidad motora de tipo neurogénicos. El estudio de la conducción nerviosa demostró la presencia de reducción abrupta de las amplitudes de los potenciales de acción musculares compuestos de los nervios mediano y cubital de ambos lados, al ser estimulados a niveles proximales (Figura 1); del nervio radial del lado derecho a nivel del canal de torsión, y del nervio tibial posterior del lado derecho a nivel del hueco poplíteo (bloques de la conducción vs pseudobloques). La latencia distal del nervio supraescapular del lado derecho fue prolongada. Las ondas F fueron patológicas. (Figura 2) El estudio de la conducción sensitiva no mostró anormalidades. Con el fin de diferenciar entre la presencia de bloques vs pseudobloques, se realizó un estudio de segmentos cortos (prueba del *inching*) de ambos nervios medianos, a nivel del antebrazo, con evidencia de bloques de la conducción nerviosa. La estimulación magnética transcraneana demostró la presencia de bloques de la conducción ante los estímulos en el raquis cervical. La resonancia magnética nuclear demostró la presencia de múltiples protrusiones discales leves a nivel cervical. La médula espinal fue normal, y el examen de los plexos braquiales no mostró alteraciones.

Los anticuerpos antigangliósidos anti-GM1, GM2, GD1a, GQ1b fueron negativos. Las serologías de VIH, hepatitis B y hepatitis C fueron negativas. La VDRL fue negativa.

El cuadro fue interpretado como una neuropatía motora multifocal, seronegativa, y se indicó la administración de inmunoglobulinas endovenosas a una dosis de 2 gramos/kg peso total, con una mejoría inmediata de la fuerza muscular: al finalizar el primer ciclo, el paciente podía elevar el brazo por encima de la cabeza, firmar y guardar su billetera en el bolsillo,

aunque persistía la debilidad de los extensores del antebrazo y la mano derecha, por lo que se repitieron dos ciclos más, con intervalos de dos meses, con mejoría progresiva.

DISCUSIÓN

Ante la presencia de un paciente que consulta por debilidad en la fuerza muscular en miembro superior derecho de cinco años de evolución y en ausencia de afectación sensitiva al examen físico y neurofisiológico se plantean cuatro principales diagnósticos diferenciales: Síndrome de radiculopatía cervical, Esclerosis Lateral Amiotrófica que es la variante más frecuente de las enfermedades de neurona motora y la Neuropatía Motora Multifocal en sus dos variantes: la axonopatía motora multifocal adquirida (MAMA), y la neuropatía motora multifocal con bloques de la conducción (NMMBC).

Las manifestaciones clínicas del síndrome de radiculopatía cervical son el resultado de la compresión e inflamación de los nervios espinales o de las raíces nerviosas de la médula espinal cervical. En la mayoría de los casos, se suele presentar como dolor del miembro superior derecho y cervical, disminución o pérdida sensitiva, debilidad muscular y alteración de los reflejos osteotendinosos. Los estudios por imágenes también ayudan a realizar el diagnóstico: hoy en día el método a elección para detectar lesiones cervicales es la resonancia nuclear magnética (RNM)³. En el paciente en cuestión se descartó este diagnóstico debido a que, a pesar de manifestar debilidad muscular y alteración de algunos reflejos osteotendinosos, su distribución multifocal no se corresponde con una afectación radicular; además se destaca la ausencia de la afección sensitiva, de dolor cervical y de los miembros. En la RNM, se demostraron múltiples protrusiones discales leves a nivel cervical, pero no se correspondieron con las manifestaciones clínicas del paciente.

Las enfermedades de la neurona motora implican un conjunto de signos y síntomas que manifiestan la afectación de las neuronas motoras superiores a nivel del lóbulo frontal y/o de las motoneuronas inferiores a nivel del

Figura 1. Se observa una disminución marcada del potencial de acción muscular compuesto del nervio cubital izquierdo siendo estimulado en los sitios más proximales.

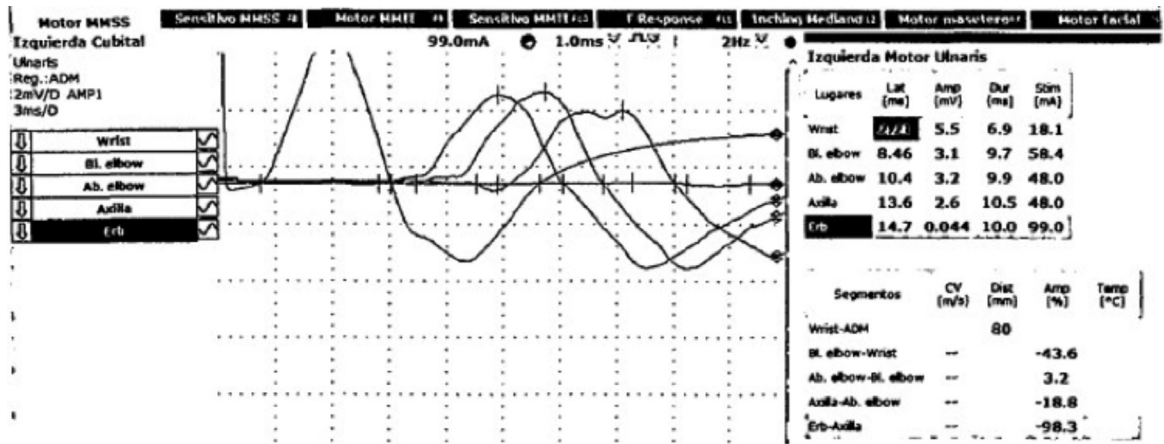
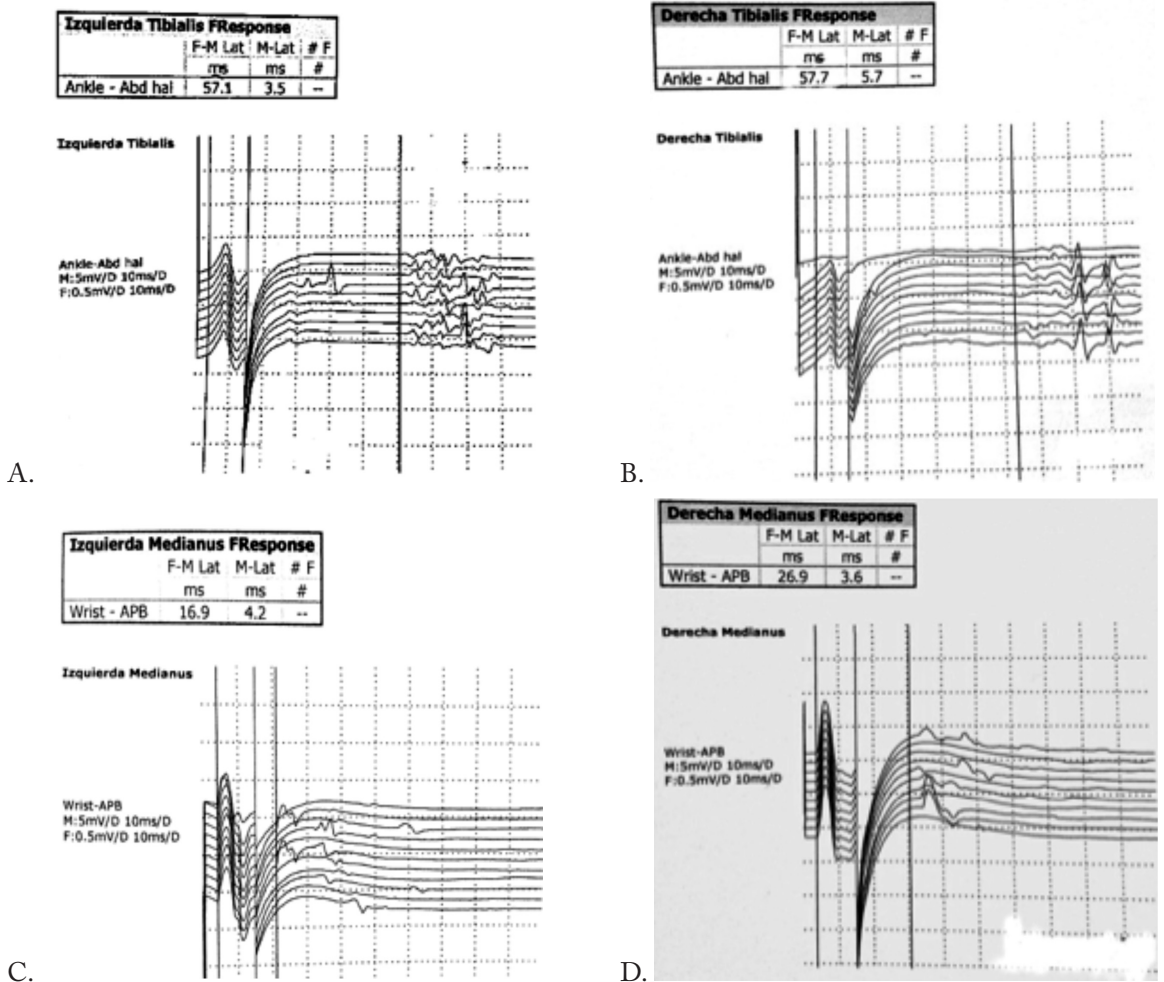


Figura 2. Se observan ondas F patológicas: latencias mínimas prolongadas en ambos nervios tibiales posteriores, con presencia de ondas "A" (A y B). En ambos nervios medianos se observó un aumento de la cronodispersión.



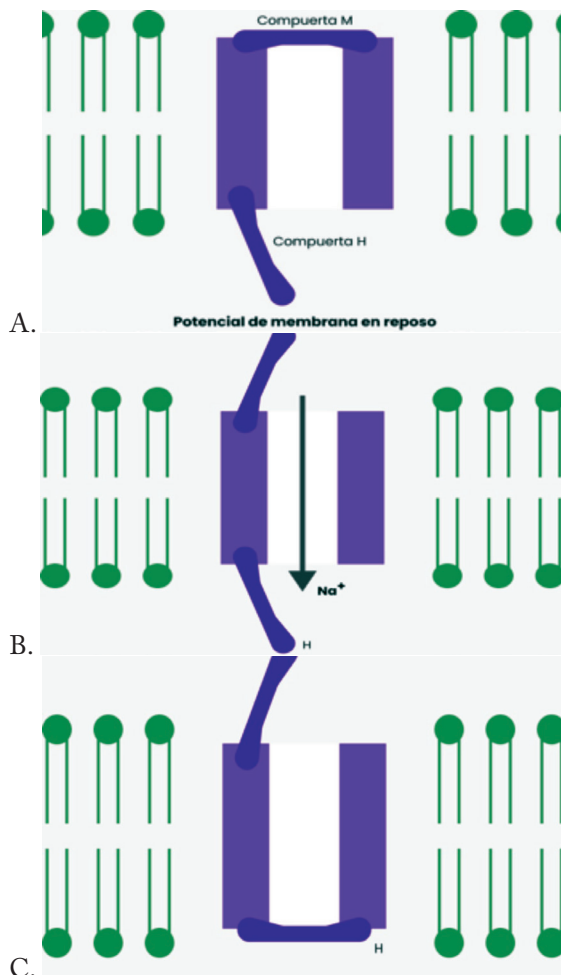
asta anterior de la médula espinal. La patología de la neurona motora corresponde a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Esta entidad suele manifestarse inicialmente con debilidad muscular en las extremidades que imposibilita la realización de ciertas actividades tales como escribir, girar la llave en cerraduras o elevar el brazo por sobre la cabeza y luego progresa gradualmente hasta dificultar el accionar diario. Lo característico de esta patología es la presencia de signos de afección de tanto la neurona motora superior, como espasticidad e hiperreflexia, como también de la motoneurona inferior, como debilidad y atrofia muscular, fasciculaciones e hiporreflexia. Existe una variante en la que únicamente se encuentra afectada la motoneurona inferior y se denomina atrofia muscular progresiva.⁴ Este diagnóstico fue descartado en la evaluación del paciente estudiado, principalmente, debido a la presencia de bloqueos de la conducción en los estudios electrofisiológicos de conducción nerviosa ya que se trata de un hallazgo que excluye el diagnóstico de ELA en cualquier etapa de la enfermedad según los criterios de El Escorial y Awaji-Shima^{5,6}.

La axonopatía motora multifocal adquirida (MAMA) es una neuropatía inmunomediada y tratable caracterizada por alteraciones electrofisiológicas puramente axonales en ausencia de bloqueos de la conducción y, con debilidad progresiva y asimétrica de la fuerza muscular sin evidencia de alteraciones sensitivas ni de la motoneurona superior. Debido a sus manifestaciones clínicas y electrofisiológicas, se trata de una entidad difícilmente diferenciable de otras patologías neurológicas tales como enfermedades de la neurona motora o la NMMBC. Existen varias singularidades que pueden facilitar el diagnóstico de la mencionada patología: como la ausencia de actividad espontánea en miotomas correspondientes a segmentos paraspinales en presencia de la misma en miotomas de músculos periféricos o la presencia de anticuerpos anti-gangliósidos GD1a y la mejoría clínica significativa ante la administración de un tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas⁷. Se descartó el diagnóstico en el paciente del caso clínico en cuestión debido a,

sobre todo, la presencia de bloqueos de la conducción en estudios electrofisiológicos.

En lo que respecta a la NMMBC, se realizó el diagnóstico de la patología en el paciente estudiado al cumplirse la gran mayoría de los criterios diagnósticos revisados por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas y la Sociedad del Sistema Nervioso periférico recientemente y que se detallarán posteriormente en el presente trabajo⁸. El principal signo clínico que permitió realizar el diagnóstico diferencial de esta entidad con respecto al resto de las patologías mencionadas fue el hallazgo de los bloqueos de la conducción nerviosa que se constataron en los estudios electrofisiológicos. Entre las múltiples hipótesis que explican los mismos se destacan la desmielinización neuronal, la alteración permanente de los potenciales de membrana en reposo neuronales y la afectación funcional de canales de sodio y potasio neuronales por acción inmunológica. Para su mayor entendimiento, es menester mencionar la estructura de los nodos de Ranvier. Cada axón de las motoneuronas se encuentra rodeado por vainas de mielina que están interrumpidas en los denominados nodos de Ranvier: allí la membrana celular neuronal, también llamada axolema, se encuentra directamente en contacto con el líquido extracelular. En esta porción de la membrana existen distintos tipos de canales voltaje-dependientes: los principales son canales de sodio que presentan corrientes transitorias y persistentes. Aquellos que median corrientes transitorias son los mayoritariamente responsables del influjo de sodio a nivel nodal y, por ende, mantienen el potencial de acción neuronal⁹. En lo que respecta a su estructura (Figura 3), son proteínas transmembrana que presentan dos compuertas: una que permite una corriente entrante tras cambios en el voltaje (compuerta M) y otra que inactiva al canal luego de un período de tiempo (compuerta H) determinado desde que se activó la primera compuerta, que aproximadamente son 10 milisegundos. De esta manera, ante la activación del canal por un estímulo despolarizante el mismo se inactiva de manera subsiguiente impidiendo el mayor influjo de sodio, aún en presencia de estímulos continuos^{10,11}.

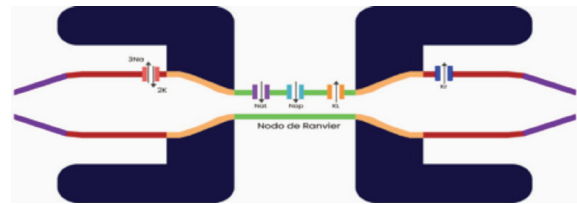
Figura 3. Se ilustra la estructura del canal de sodio voltaje-dependiente en distintos momentos de la generación del potencial de acción neuronal. **A.** En estado de reposo, la compuerta M (voltaje-dependiente) se encuentra cerrada impidiendo el paso a la corriente sódica, en cambio la compuerta H (tiempo dependiente) se encuentra abierta. El canal se encuentra cerrado. **B.** Ante un estímulo despolarizante la compuerta M se activa, permitiendo la corriente entrante de sodio que gatilla el inicio del potencial de acción. El canal se encuentra abierto. **C.** Luego de un tiempo determinado desde la activación de la compuerta M, que suelen ser 10 milisegundos, la compuerta H se cierra, impidiendo el influjo de sodio. El canal se encuentra inactivo.



Otros canales que se encuentran en alta densidad, aunque en menor cantidad que los de sodio, son los de potasio, entre los que encontramos a aquellos que median corrientes rápidas y se encuentran concentrados en la región adyacente al paranodo, el yuxtaparanodo, y a aquellos que median corrientes lentas y se concentran en la región nodal⁹ (Figura 4). Los potenciales de acción comienzan desde un estímulo despolarizante en un nodo, lo que genera

la inmediata activación de los canales de sodio transitorios (Figura 5). Así como la conductancia al sodio se eleva con rapidez, también declina con igual celeridad debido a la inactivación del mismo como se explicó anteriormente. Adicionalmente, la corriente saliente del potasio, que también se activa por el mismo estímulo despolarizante, presenta una mayor latencia de tiempo para alcanzar su máximo

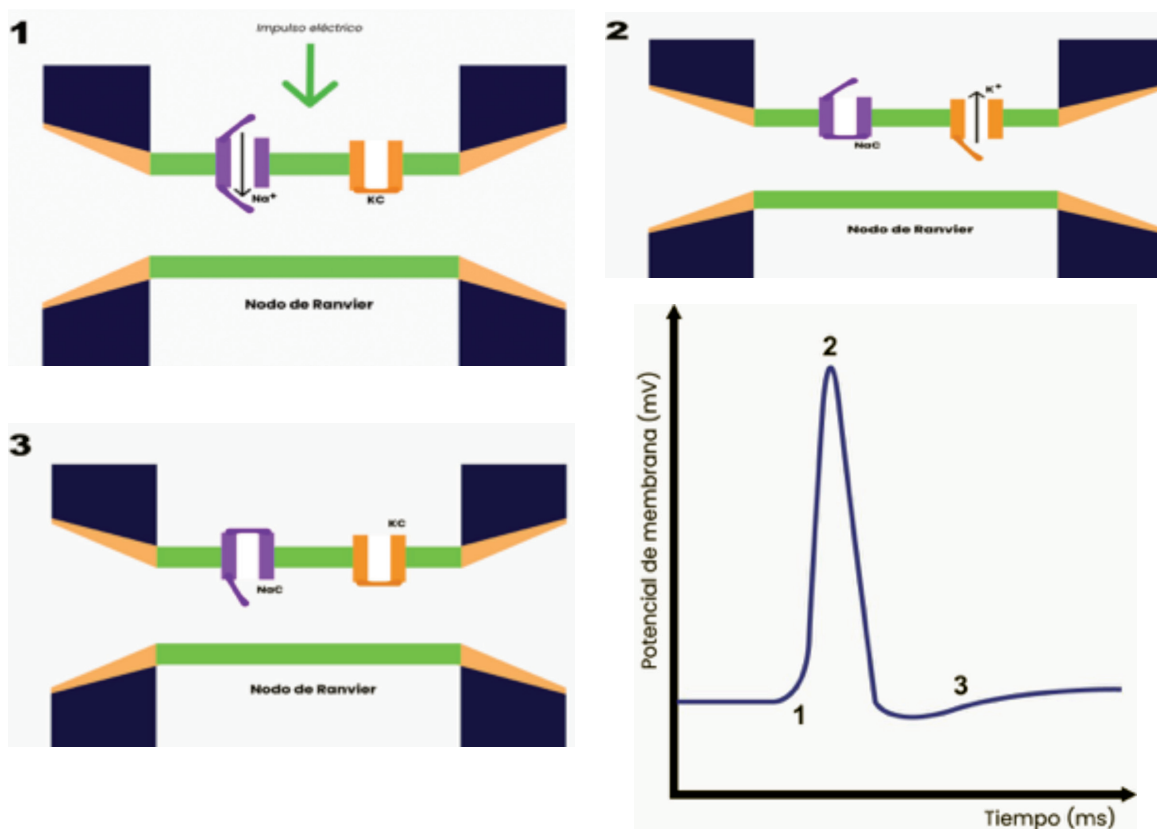
Figura 4. Se ilustra la estructura del nodo de Ranvier. En la región nodal se observan los canales de sodio y potasio voltaje-dependientes. K_L = canal de potasio que media una corriente lenta. K_r = canal de potasio que media una corriente rápida. Cubiertos por la vaina de mielina se encuentran la región paranodal (naranja) juxtaparanodal (roja) e internodal (violeta), donde se ubican las bombas Na/K ATPasa.



flujo. Por lo que al inactivarse el influjo de sodio y activarse el eflujo de potasio, la neurona se repolariza hasta un período de hiperpolarización debido a que la conductancia del potasio es transitoriamente mayor que en reposo. Tras la disminución del voltaje de membrana los canales de potasio disminuyen su conductancia al mismo ion y el voltaje de membrana vuelve a su potencial en reposo¹¹.

Al producirse un potencial de acción en una región neuronal, se transmite este estímulo despolarizante a través del axón y así despolariza la región adyacente propagándose el potencial de acción por toda la neurona. La velocidad de conducción, que define el tiempo necesario para que la información eléctrica viaje del extremo de una neurona a otra, está determinada por dos parámetros: el diámetro del axón y la mielinización del mismo. A mayor diámetro de la unidad neuronal, menor será la resistencia interna al flujo eléctrico para la transmisión del estímulo y así, mayor será la velocidad de conducción. Por otro lado, la mielinización neuronal permite el aislamiento de la membrana axónica y así reduce la capa-

Figura 5. Se ilustra la actividad de los canales en los nodos de Ranvier en la generación de un potencial de acción y se grafican los cambios eléctricos generados en el mismo. **A.** En la imagen (1) se ilustra que ante la presencia de un estímulo eléctrico en el nodo de Ranvier inicialmente se produce la apertura de los canales de sodio, favoreciendo una corriente despolarizante. La imagen (2) representa que luego de unos milisegundos desde el estímulo eléctrico se inactiva el canal de sodio y se abren los canales de potasio favoreciendo una corriente repolarizante. En la imagen (3) se observa cómo al disminuir el potencial de membrana, tanto los canales de sodio y potasio vuelven a su estado cerrado. **B.** Se grafican los cambios eléctricos en la neurona en los distintos momentos del potencial de acción que se corresponden con las imágenes descritas con anterioridad.

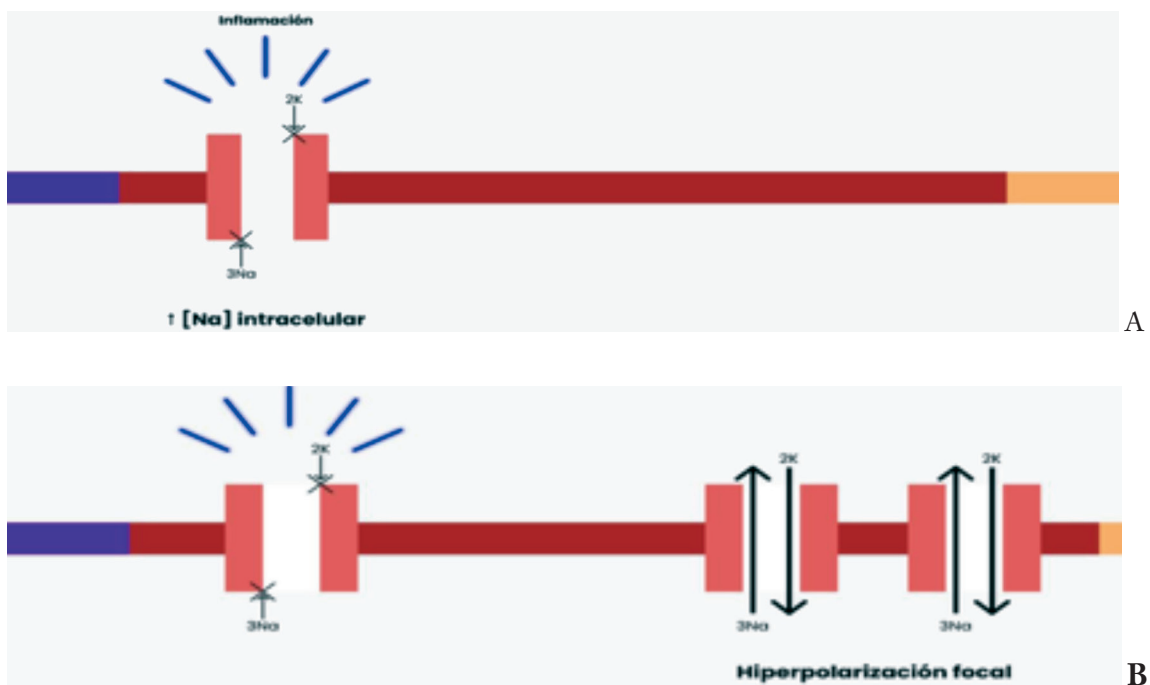


cidad de la corriente para escapar del axón y aumenta la distancia a lo largo del axón que puede fluir pasivamente una corriente local dada. Dadas estas condiciones, un potencial de acción generado en un nodo de Ranvier produce una corriente que fluye pasivamente dentro del segmento miélinico hasta que se alcanza el siguiente nodo: este tipo de propagación se denomina saltatoria y se repite a lo largo de toda la longitud axonal¹¹. En caso de que generarse una alteración suficiente de este proceso de transmisión neuronal, se producirá un bloqueo de la conducción⁹. Típicamente, la presencia de los mismos indica una desmielinización focal con indemnidad estructural del axón y son frecuentes en diferentes neuropatías desmielinizantes tales

como la polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barre) o crónica, aunque también se observan por alteración de los mecanismos iónicos de despolarización de las fibras nerviosas como propone una de las hipótesis del mecanismo fisiopatológico de la NMMBC o también en casos de intoxicación, como en la polineuropatía por N-hexano.¹²

Una de las hipótesis que explicaría la generación de los bloqueos de la conducción en la NMMBC es la alteración permanente de los potenciales de las membranas neuronales en reposo (Figura 6). Se postula que esto se debe a que la presencia de inflamación provoca una disminución de la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa a través de anticuerpos

Figura 6. Se ilustra la afectación del potencial de membrana ante el daño neuronal provocado por inflamación local. **A.** La inflamación periaxonal genera una disminución de la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa generando un aumento en los niveles de sodio intracelulares. **B.** En regiones adyacentes, de manera consecuente, aumenta la actividad de las bombas sodio-potasio ATPasas funcionantes, provocando una hiperpolarización focal.

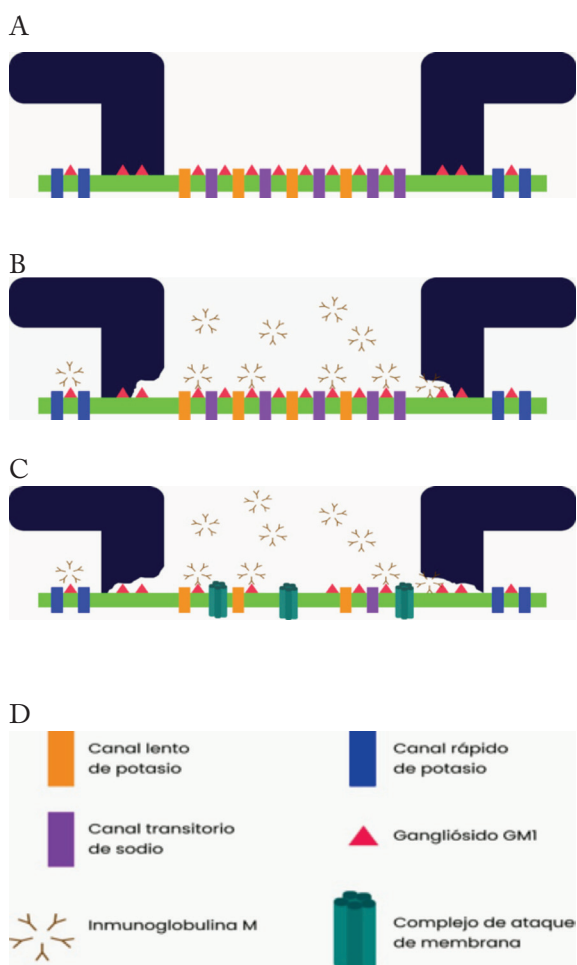


o edema, lo que lleva a un aumento del sodio intracelular y así a la despolarización neuronal. Las regiones adyacentes del axolema, donde se mantiene la funcionalidad de las bombas y de los canales, aumentan la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa generando una hiperpolarización focal y así provocando un aumento del umbral para el desencadenamiento del potencial de acción, pudiendo resultar, así, en un bloqueo de la conducción⁹.

El 60% de los pacientes con NMMBC presentan anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) anti-gangliósidos GM1. Los gangliósidos son componentes de las membranas celulares y se encuentran formados por ceramidas e hidratos de carbono. Específicamente los GM1, no solo se encuentran en mayor medida en las neuronas motoras que en las sensitivas, sino que, además, presentan una diferente estructura química en ambas neuronas, lo que podría explicar la especificidad de la afectación motora en la NMMBC⁹. En el axolema los GM1 se concentran a nivel de los nodos de Ranvier (Figura 7) favoreciendo la agrupación

de canales de sodio, cumpliendo un rol esencial en la propagación del potencial de acción neuronal¹³. En la variante motora del síndrome de Guillain Barré, la neuropatía motora axonal aguda (AMAN), frecuentemente se hallan los anticuerpos IgG anti gangliósidos GM1: modelos animales han demostrado la formación de complejos de ataque de membrana activados por el sistema de complemento¹⁴. Estos complejos se depositan principalmente a nivel de los nodos de Ranvier alterando la integridad estructural y funcional del mismo, principalmente de los canales de sodio voltaje-dependientes y de esta manera, la conducción nerviosa. A pesar de que no se han hecho estudios en modelos animales para dilucidar la fisiopatología de NMMBC, se postula que presenta una base fisiopatológica similar. De esta manera se explicaría la presencia de bloqueos de la conducción nerviosa con daño axonal y la mejoría clínica al aplicar una terapia con inmunoglobulina endovenosa, al ser los anticuerpos IgM anti GM1 los responsables de la activación del complemento¹³.

Figura 7. A. Se ilustra la estructura fisiológica de un nodo de Ranvier de una neurona motora, se encuentran canales de sodio que median corrientes transitorias (*violeta*), canales de potasio que median corrientes lentas (*naranja*) y, entre estos, los gangliósidos GM1 (*rosa*). **B.** Se observa la presencia de IgM anti-GM1. **C.** Ante la presencia de inmunoglobulinas anti-GM1, se genera la activación del sistema de complemento que produce la inserción de complejos de ataque de membrana al axolema, lo que media un gran daño a nivel del nodo de Ranvier, impidiendo una correcta despolarización.



En otro gran porcentaje de los pacientes con NMMBC, los anticuerpos anti GM1 resultan negativos, por lo que esta teoría no lograría explicar completamente la fisiopatología de la enfermedad. Por otro lado, se han descubierto complejos de anticuerpos anti-gangliósidos que podrían estar involucrados en la fisiopatología de la NMMBC. Fue descrita la afectación como antígenos de complejos formados por GM1, galactocerebrósidos y colesterol. Otras

de las hipótesis incluyen la posible acción antigénica del disacárido de heparina disulfatado, chaperonas de GM1 u otros glicolípidos similares a GM1 que quedan por dilucidar¹³.

La desmielinización ha sido propuesta como mecanismo fisiopatológico de los bloqueos de la conducción en pacientes con NMMBC. Tal hipótesis radica en que, en ausencia de vainas de mielina, el estímulo eléctrico generado será fácilmente dispersado por el área desmielinizada y, si la intensidad de la corriente no logra activar suficientemente los canales de sodio transitorios, no se generará el potencial de acción y se bloqueará el impulso nervioso. En segundo lugar, si existe una destrucción de las vainas de mielina paranodales, los canales de sodio nodales se dispersarán al espacio internodal lo que se traduce en una menor densidad de corriente. Por otro lado, la exposición de las regiones yuxtaparanodales donde se ubican los canales de potasio responsables de las corrientes rápidas, favorece al bloqueo de la conducción dado que los estímulos despolarizantes activan a los mencionados canales provocando una hiperpolarización precoz de la membrana neuronal (Figura 8). Otro escenario podría implicar que la corriente generada sea suficiente para propagar el estímulo nervioso, pero que lo haga de manera enlentecida. En las patologías desmielinizantes, suele predominar en el tiempo la disminución de la conducción nerviosa y ante determinadas circunstancias tales como aumento de la temperatura, se produce un bloqueo de la conducción. El aumento de la temperatura favorece a la inactivación de los canales de sodio voltaje dependientes y gatilla la activación de los canales de potasio de manera precoz, dificultando así a la generación del potencial de acción. Según esta hipótesis, si los bloqueos de la conducción en la NMMBC fueran producidos por desmielinización, deberían ser ejecutados por un aumento de temperatura. Sin embargo, en el 83% de los pacientes se reportan síntomas de paresia agravados por el frío que no son compatibles con la mencionada hipótesis.⁹

El diagnóstico de la patología NMMBC se basa en distintos criterios, principalmente clínicos y electrofisiológicos y secundariamente de laboratorio e imágenes, todos fueron recién

Figura 8. Se observa la estructura del nodo de Ranvier modificada ante la desmielinización neuronal. Ante la alteración de continuidad en la vaina de mielina: se dispersan los canales de sodio que median corrientes transitorias y se exponen los canales de potasio mediadores de corrientes rápidas de las regiones yuxtaparanodales aumentando, así, su actividad.



temente revisados por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) y la Sociedad del Sistema Nervioso Periférico (PNS) en el año 2010 (Tabla 1)⁸.

En lo que respecta a los criterios clínicos, se considera condición *sine qua non* para el diagnóstico a la presencia de dos factores: en primer lugar, se debe objetivar la presencia de debilidad muscular asimétrica en miembros que se debe corresponder con la distribución de al menos dos nervios motores por un período de tiempo mayor a un mes, aunque a menudo se ha manifestado al momento del diagnóstico por más de seis meses. La mencionada asimetría es definida por una diferencia de al menos un

grado de fuerza muscular según la escala del *Medical Research Council* (MRC) si el paciente presenta un grado MRC mayor a 3, o una diferencia de dos grados según MRC si el grado de fuerza muscular es menor o igual a 3.⁸ No suele existir una correlación lineal entre la debilidad y atrofia muscular presentada, debido a que esta última acostumbra a manifestarse tardíamente y hasta puede constatarse hipertrofia en algunos grupos musculares¹⁵. En segundo lugar, el examen físico y el estudio electrofisiológico no debe evidenciar ningún tipo de compromiso sensitivo.

La afección motora suele afectar, en principio, a los miembros superiores y por lo general su progresión es lenta, multifocal y, en ocasiones, escalonada¹⁵. La disminución de los reflejos tendinosos junto con la presencia de calambres y fasciculaciones en los miembros afectados son factores que ocurren en la NMMBC. Por el contrario, pueden hallarse ciertos indicios que orienten el cuadro hacia otras entidades y favorezcan a la exclusión de esta patología del diagnóstico, como la presencia de signos y síntomas correspondientes a la afección de la motoneurona superior o estructuras bulbares y

Tabla 1

Criterios clínicos para el diagnóstico de la neuropatía motora multifocal ⁸	
Criterios obligatorios (ambos deben de estar presentes)	
1.	Debilidad muscular asimétrica en miembros que progresa lentamente y se debe corresponder con la distribución de al menos dos nervios motores por un periodo de tiempo mayor a un mes. Si los signos y síntomas corresponden únicamente a la distribución de un nervio, solamente se puede realizar un posible diagnóstico.
2.	Ausencia de alteraciones objetivas de la sensibilidad a excepción de manifestaciones menores de alteraciones vibratorias en miembros inferiores.
Criterios que apoyan al diagnóstico	
1.	3. Afectación predominante de miembros superiores.
2.	4. Disminución o ausencia de reflejos tendinosos en el miembro afectado.
3.	5. Ausencia de afección de pares craneales.
4.	6. Presencia de fasciculaciones y calambres en el miembro afectado.
5.	7. Respuesta de mejoría al tratamiento inmunomodulador en la fuerza muscular o en la capacidad de realizar determinadas acciones.
Criterios de exclusión	
1.	8. Signos de la motoneurona superior
2.	9. Síndrome pseudobulbar
3.	10. Afectación sensorial mayor a alteraciones vibratorias menores en miembros inferiores.
4.	11. Debilidad muscular difusa y simétrica durante las semanas iniciales.

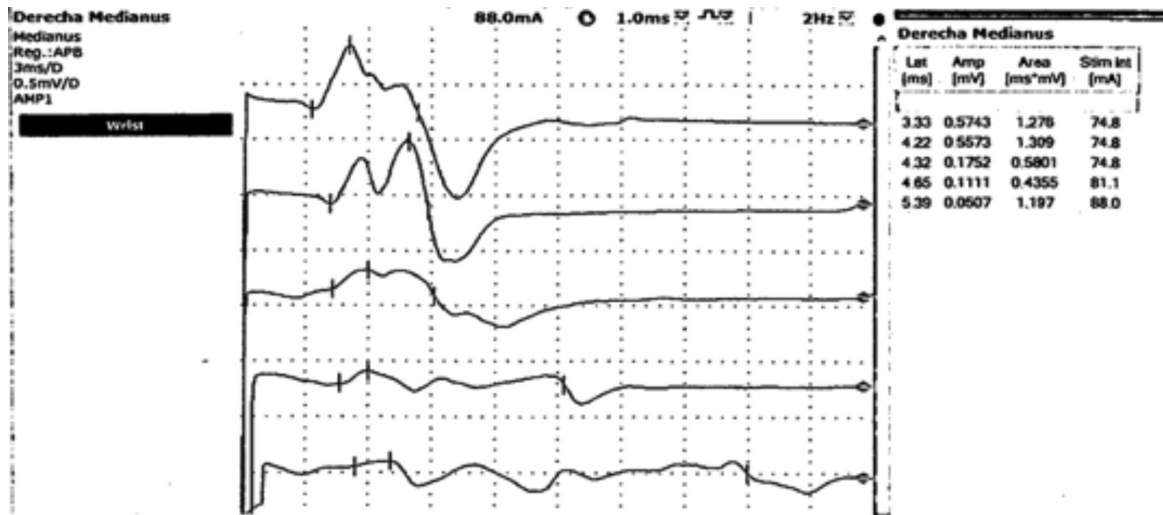
que exista una disposición simétrica de la debilidad muscular durante el primer período de presentación de la patología⁸.

Para poder alcanzar un diagnóstico definitivo de la NMMBC, se deben efectuar estudios electrofisiológicos y así constatar bloqueos de la conducción nerviosa de neuronas motoras, que impiden la transmisión de impulsos nerviosos desde la motoneurona alfa hasta el músculo inervado por la misma¹⁶. La fisiopatología de los mismos consiste en un fallo de la conducción del potencial de acción en un punto de una fibra nerviosa, manteniéndose normal en el segmento distal a dicho punto¹². Los estudios electrodiagnósticos que se pueden realizar en pacientes con alteraciones neuromusculares son la electromiografía (EMG), los potenciales evocados motores y los estudios de la conducción nerviosa: este último es el que se considera condición *sine qua non* para poder diagnosticar la NMMBC.¹⁶ Las alteraciones del potencial de acción muscular compuesto (CMAP) son las que determinan la presencia o no de bloqueos de la conducción nerviosa, que se define con la disminución de su amplitud o área del 50% en nervios de miembros superiores desde su evaluación distal a proximal y con un aumento de su duración del 30% o mayor, es decir con una mayor dispersión temporal.¹⁷ La dispersión temporal se manifiesta como una prolongación del CMAP, es decir, un aumento de la duración del pico negativo. Pero en algunas patologías como aquellas desmielinizantes crónicas, se puede evidenciar con la cancelación de la fase negativa del potencial de acción de una unidad motora por la fase positiva de otra debido a la desincronización en la despolarización de todas las fibras. En este último caso, el resultado se observa como una disminución de la amplitud del CMAP sin que esto implique que existe un bloqueo de la conducción, sino un aumento del rango de velocidades entre las fibras de un nervio.¹⁸ Este fenómeno es lo que se conoce como pseudobloqueo o bloqueo parcial, que implica la mencionada disminución en la amplitud del CMAP, en ausencia del aumento en la dispersión temporal¹⁹ y suele presentarse en neuropatías adquiridas debido a la afección de distintas unidades neuronales en diferente proporción lo que genera un amplio rango de

velocidades de conducción; también suelen ser típicos de las denervaciones crónicas en las que, ante la pérdida de unidades motoras, los nuevos brotes colaterales de las unidades remanentes generan potenciales polifásicos, con una mayor posibilidad de cancelación entre fibras. A causa de lo descrito, es de gran relevancia evaluar con sumo cuidado a aquellas disminuciones en la amplitud del CMAP que se presentan en ausencia de un aumento en la dispersión temporal, al poder ser erróneamente diagnosticados como bloqueos de la conducción. La principal diferencia de un bloqueo y un pseudobloqueo radica en que los cambios en la amplitud y forma del CMAP en el primer caso se presentan de manera escalonada y confinada a pequeños segmentos nerviosos, en cambio en los pseudobloqueos ocurren de manera gradual y progresiva desde proximal a distal, diferencia que puede ser objetivada en los estudios de conducción de segmentos cortos o prueba del *inching*.^{18,20} Otro estudio que puede ser realizado para discernir entre un bloqueo y un pseudobloqueo es el potencial evocado motor que puede detectar bloqueos de la conducción y dispersión temporal focal entre las raíces nerviosas y el punto de Erb.²¹ En el paciente del caso en cuestión se constataron probables pseudobloqueos al estudiarlo inicialmente, por lo que se procedió a realizar estudios de conducción de segmentos cortos que efectivamente demostraron bloqueos de la conducción nerviosa (Figura 9).

En lo que respecta al tratamiento de la NMMBC, hasta el día de hoy es considerada como primera línea la terapia con inmunoglobulina endovenosa (IgEV), cuya eficacia fue comprobada en varios estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo^{22,23}. El tratamiento consiste en la administración endovenosa de anticuerpos provenientes de distintos donantes y fue inicialmente utilizado como terapia de reemplazo en inmunodeficiencias²⁴. Debido a observarse que su utilización en patologías autoinmunes resultaba en una mejoría clínica significativa, es que se comenzó a utilizar en distintas patologías neurológicas tales como Miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré y NMMBC. De esta manera, hoy en día se administra en bajas dosis con el objetivo de una terapia de reemplazo y en altas dosis para

Figura 9. Se observa el estudio de segmentos cortos realizado en el paciente. Ante el estudio de la conducción nerviosa del nervio mediano derecho a nivel de la muñeca, se observa una marcada disminución de la amplitud del CMAP correspondiente con un bloqueo de la conducción nerviosa.



una terapia antiinflamatoria. Sin embargo, aún no resulta completamente claro el mecanismo por el cuál actúa, aunque se han propuesto varias hipótesis. La teoría principal que explicaría la acción de IgEV es su actividad ante el sistema de complemento, impidiendo la formación del complejo de ataque de membrana debido a que parte de los anticuerpos administrados actúan frente a distintos componentes de la vía clásica del complemento como C1, C3a, C3b y C4. Por otro lado, fue demostrada la presencia de inmunoglobulinas que reconocen a los anticuerpos responsables de la autoinmunidad, en este caso anticuerpos anti-anticuerpos GM1; y se observó que, a pesar de no disminuir los niveles de IgM anti-GM1 en pacientes con NMMBC seropositivos tras la administración de EVIg²⁵, el fragmento de unión a antígenos de los anticuerpos administrados inhibe la unión de autoanticuerpos con sus antígenos.²⁶ Ante la administración de dicho tratamiento, el 70-86% de los pacientes demuestran una gran mejoría clínica con una mayor fuerza muscular y, en algunos casos, se ha observado la desaparición de bloqueos de la conducción. Es necesario mantener el tratamiento con un régimen periódico, semanal o mensual, dada la rápida reversión de la mejoría sintomática ante la suspensión de la administración. No obstante, el tratamiento prolongado con IgEV no previene la degeneración axonal evidenciada en estudios electro-

fisiológicos, aunque si favorece los mecanismos de remielinización y reinervación; este puede ser el motivo por el cual se observó una reducción de la efectividad del tratamiento luego de varios años¹. En general, no suele ser frecuente la aparición de efectos adversos tras la aplicación de IgEV ocurriendo en menos del 10% de los pacientes: inicialmente pueden manifestarse mialgias, escalofríos y dolor precordial que revierten rápidamente tras el cese de la infusión de inmunoglobulinas; por otro lado, existe un aumento de riesgo de eventos tromboembólicos al aumentar la viscosidad del suero, especialmente en individuos predispuestos con síndromes preexistentes de hiperviscosidad.

Han sido estudiados otros agentes inmunosupresores e inmunomoduladores para el tratamiento de la NMMBC tales como la ciclofosfamida, micofenolato mofetil, rituximab, metotrexato, azatioprina y ciclosporina A. Sin embargo, su eficacia no fue mayor a la de la administración periódica de IgEV y, aunque en algunos casos se logró disminuir su dosis, el riesgo de los efectos adversos vinculados a los mencionados inmunomoduladores es mayor que el beneficio de adicionarlos al tratamiento de la NMMBC.²⁷

En conclusión, es de gran relevancia tener conocimiento acerca de la NMMBC por la dificultad que implica su correcto diagnóstico, lo que se debe a su alta similitud a nivel clínico con

otras patologías tales como la enfermedad de la neurona motora y el síndrome de radiculopatía cervical, entre otras. Realizar tal diagnóstico diferencial representa una gran trascendencia en el pronóstico de vida del paciente y en la calidad de la misma al ser la NMMBC una patología tratable y, en la gran mayoría de los casos, responder favorablemente al tratamiento. Es por esto mismo que debe tenerse en cuenta esta entidad y realizar los estudios complementarios pertinentes para su diagnóstico en vista de diagnosticar un posible caballo de Troya.

Declaraciones

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo y no declaran medios de financiación del trabajo realizado.

Declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest, that the work has been approved by the ethics committee responsible in the workplace, and do not declare means of financing of the work carried out.

REFERENCIAS

- Guimarães-Costa R, Bombelli F, Léger JM. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2013; 26 (5): 1350-7540.
- Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, *et al.* Comparing treatment options for chronic inflammatory neuropathies and choosing the right treatment plan. *Expert Rev Neurother* 2017; 17 (8):755-765.
- Kang KC, Lee HS, Lee JH. Cervical Radiculopathy Focus on Characteristics and Differential Diagnosis. *Asian Spine J* 2020; 14 (6): 921-930.
- Foster LA, Salajegheh MK. Motor Neuron Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Am J Med* 2019; 132(1): 32-37.
- Bucheli M E, Campos M, Bermudes D *et al.* Esclerosis Lateral Amiotrófica: Criterios de El Escorial y la Electromiografía en su Temprano Diagnóstico. *Rev Ecuat Neurol* 2012; 21 (1-3): 61-68.
- Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2012; 69 (11): 1410-6.
- Fischer D, Grothe C, Schmidt S, *et al.* On the early diagnosis of IVIg-responsive chronic multifocal acquired motor axonopathy. *J. Neurol* 2004; 251(10): 1204-1207.
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(4): 295-301.
- Franssen H. The Node of Ranvier in Multifocal Motor Neuropathy. *J Clin Immunol* 2014; 34(S1), 105-111.
- Hernandez CM, Richards JR. Physiology, Sodium Channels [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545257/>
- Purves D. Neurociencia (5a. ed.). Madrid: Médica Panamericana; 2016.
- Pabón RM, Gila L, Urriza J, *et al.* Pseudobloqueo de conducción en vasculitis aislada del sistema nervioso periférico. *An Sist Sanit Navar* 2009; 32(2): 279-287.
- Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10: 567-576.
- Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, *et al.* Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007; 27(15): 3956-3967.
- Verschueren A. Motor neuropathies and lower motor neuron syndromes. *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173 (5): 320-325.
- Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, *et al.* Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003; 27 (1):117-21
- Olney RK. Consensus criteria for the diag-

- nosis of partial conduction block. *Muscle Nerve* 1999; 22: S225-S229.
18. Parry GJ. Motor neuropathy with multifocal conduction block. *Semin Neurol* 1993; 13: 269-275
 19. McCluskey L, Feinberg D, Cantor C, *et al.* Pseudo-conduction block? in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22 (10): 1361-1366.
 20. Cornblath DR, Sumner AJ, Daube, *et al.* Conduction block in clinical practice. *Muscle Nerve* 1991; 14 (9), 869-871.
 21. Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, *et al.* Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: A single entity? *Neurology* 2006; 67 (4), 592-596.
 22. Léger JM, Chassande B, Musset L, *et al.* Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001; 124:145-153.
 23. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, *et al.* Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 55:1256-1262.
 24. Perricone C, Triggianese P, Bursi R, *et al.* Intravenous Immunoglobulins at the Crossroad of Autoimmunity and Viral Infections. *Microorganisms* 2021; 9(1):121.
 25. Jacob S, Rajabally YA. Current proposed mechanisms of action of intravenous immunoglobulins in inflammatory neuropathies. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7(4): 337-42.
 26. Malik U, Oleksowicz L, Larov N, *et al.* Intravenous γ -globulin inhibits binding of anti-GM1 to its target antigen. *Ann Neurol* 1996; 39(1): 136-139.
 27. Eftimov F, Van Schaik IN. Immunotherapy of multifocal motor neuropathy. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11 (3), 329-342.

RESUMEN

Introducción: La neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción (NMMBC) es una enfermedad crónica inmunomediada, con un compromiso exclusivo de los nervios motores. Es importante diferenciarla de otras enfermedades que cursan con afectación motora, debido a que ésta es una enfermedad tratable. Cuadro clínico: Paciente varón de 56 años, con compromiso motor progresivo en el miembro superior del lado derecho desde el año 2016. El examen neurofisiológico demostró la presencia de múltiples bloqueos de la conducción nerviosa. Los anticuerpos antigangliósidos fueron negativos. Se indicó tratamiento con inmunoglobulina endovenosa en varios ciclos, con mejoría progresiva del cuadro. Discusión: Se discute el plan diagnóstico clínico y electrofisiológico, los diagnósticos diferenciales, las hipótesis fisiopatológicas y el tratamiento de esta enfermedad de rara ocurrencia.

Palabras clave: Neuropatía motora multifocal, bloqueos de la conducción nerviosa, inmunoglobulina endovenosa