ORTOPNEA DE ORIGEN NO CARDIOGÉNICO POR ENFERMEDAD DE CHARCOTT-MARIE-TOOTH

Autores: Víctor Manuel Mora Cuesta[1] (Residente 3), Cristina Ciorba[1] (Residente 3), Juan J. Ruiz Cubillán[1] (Residente 4). **(1)** Servicio Neumología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.

Caso clínico: Mujer de 55 años que ingresó en el Servicio de Neumología siendo trasladada desde el Servicio de Cardiología por disnea y ortopnea. De entre sus antecedentes personales destacaba no tener alergias medicamentosas conocidas; diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con ADO´s; ex - fumadora desde hace 14 años, con un consumo acumulado de 50 paquetes-año. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A diagnosticada en 1990 y seguida en consultas de Neurología con sintomatología de déficit motor, predominantemente en extremidades inferiores, distal y proximal y, en menor medida, en extremidades superiores. Padre, hermanos y un hijo afectados por la misma enfermedad. Seis meses previos al ingreso por disnea, la paciente presentó una progresión significativa de la enfermedad neurológica, desarrollando una parálisis completa flexo-extensora de los tobillos y una clara paresia pelviana, condicionando dificultades para la marcha. Además, reflujo gastroesofágico por hernia de hiato; metrorragia posmenopáusica con estudio ginecológico normal; resección de pólipo endometrial por histeroscopia.

En cuanto a la enfermedad actual, la paciente refería una clínica de dos meses de disnea, que había ido progresivamente en aumento hasta hacerse de mínimos esfuerzos. La valoración de la clase funcional era dificultosa por trastorno motor de miembros inferiores por su enfermedad neurológica, aunque refería que claramente había empeorado hasta presentarse con las actividades básicas de la vida diaria. Coincidiendo con el mismo tiempo de evolución, había comenzado a presentar ortopnea con el descanso nocturno, necesitando levantar el cabecero de la cama para poder conciliar el sueño. No presentaba edemas en miembros inferiores, ni episodios de disnea paroxística nocturna, ni oliguria, ni nicturia. En las últimas dos semanas la clínica se había agravado en el contexto de una infección respiratoria, con tos y expectoración verdosa, con fiebre de hasta 38ºC y con más disnea de lo habitual, por lo que acude al Servicio de Urgencias. Ante la presencia de ortopnea y disnea, por sospecha de insuficiencia cardiaca, ingresó en el Servicio de Cardiología, y durante el ingreso, se descarta patología cardiaca con ECO-cardiograma transtorácico y ECG normales y con ausencia de respuesta al tratamiento diurético. Además, en una radiografía de tórax se evidenció una elevación del diafragma derecho no presente en estudios previos, por lo que se decidió traslado al Servicio de Neumología.

En la exploración física destacaba estar eupneica en reposo T.A. 120/70 FC: 100 lpm. Tª. 36,4ºC. FR: 18 rpm $SatO_2$ 90% con gafas nasales a 2 lpm. Presentaba obesidad grado I de la OMS con IMC de 32,33 kg/m^2. A la auscultación cardiaca estaba rítmica, sin soplos. A la auscultación pulmonar presentaba roncus espiratorios bilaterales, con hipofonesis marcada en la base derecha. En las extremidades inferiores era portadora de férulas taloneras bilaterales para la deambulación por debilidad en extremidades inferiores con pies cavos bilaterales y atrofia de masas gemelares.

De entre las pruebas complementarias, presentaba un hemograma y una bioquímica normales. En la radiografía de tórax mostraba una elevación diafragmática derecha, no presente en estudios previos, sin otros hallazgos patológicos (Figuras 1 y 2). Una

gasometría arterial basal mostraba: pH: 7,310; pO_2: 58,4; pCO_2: 52,9. Se le hicieron unas pruebas de función respiratoria con espirometrías sentada y tumbada: *Sentada*: FEV_1/CVF: 84%; FEV_1: 890 ml/seg (40%); CVF: 1060 ml (41%); *Tumbada*: FEV_1/CVF: 93%; FEV_1: 450 ml/seg (20%) (-49%); CVF: 480 ml (19%) (-54%). En la pletismografía: TLC: 2170 ml (47%) VC: 1060 ml (41%), VR: 1110 ml (62%). Se le hizo una poligrafía respiratoria hospitalaria objetivándose un total de 11 eventos respiratorios (11 hipopneas) con registro en decúbito supino de 3% y con IAH global de 1,3. Sat O_2 mínima 78%. Se le hizo también una ecografía abdominal que puso de manifiesto una parálisis diafragmática derecha.

Por lo tanto, a la vista de todos los resultados, se estableció el diagnóstico de insuficiencia respiratoria global secundaria a síndrome ventilatorio restrictivo severo por obesidad y por parálisis diafragmática derecha en probable relación con progresión de enfermedad neurológica de base (Charcott-Marie-Tooth). Se inició tratamiento con ventilación mecánica no invasiva resolviéndose la insuficiencia respiratoria global.

Discusión: El Charcott-Marie-Tooth (CMT) es en realidad un amplio espectro de trastornos causados por mutaciones en uno o varios genes relacionados con la mielina, causando neuropatías sensitivo-motoras hereditarias. El CMT comprende un amplio grupo de al menos 30 trastornos diferentes, aunque la gran división comprende los grupos 1 y 2, pues son las más frecuentes. Producen una debilidad motora de predominio distal y de predominio en extremidades inferiores, sobre las que se añaden alteraciones sensoriales. El grupo 1 comprenden trastornos desmielinizantes de los nervios periféricos, y se ha dividido en función de los marcadores genéticos, siendo los grupos 1A y 1B los más frecuentes[1], con una prevalencia estimada de 40/100.000 habitantes, con manifestaciones clínicas similares, y con un comienzo de los síntomas en la 3ª década de la vida. Los síntomas comienzan en forma de caídas frecuentes y torpeza al caminar por la debilidad distal y perdida de sensibilidad. Algunos hallazgos clínicos pueden ser evidentes, como el pie cavo o los dedos en forma de martillo, así como atrofia muscular de la pantorrilla causando deformidad en "pierna de cigüeña". La esperanza de vida no se ve afectada. Los estudios de conducción nerviosa muestran una desaceleración severa de la velocidad de conducción tanto motora como sensorial, en al menos un 60 % con respecto a la normalidad. La biopsia del nervio sural muestra una desmielinización que afecta principalmente las grandes fibras nerviosas. El tipo más común de CMT, el tipo 1, es causada por la duplicación del gen PMP22 (CMT tipo 1A), que representa el 70 y el 80 por ciento de los casos CMT tipo 1, que se expresan en las células de Schwann[2]. Generalmente se trata de una herencia genética, algunas de ellas autosómicas recesivas, otras dominantes, otras asociadas al cromosoma X y otras, más raras, aparecen como mutaciones *de novo*. Lo curioso y particular, es que generalmente no se produce afectación de nervios más centrales como los frénicos, que suelen estar preservados. Sin embargo, ya están descritas algunas mutaciones específicas como las demostradas en una familia francesa por Stojkovic[3], en los que dos hermanas presentaban una mutación del gen GDAP1, de herencia autosómica recesiva, y que causaba de forma singular parálisis de las cuerdas vocales y de los diafragmas, siendo una forma más severa de la enfermedad, tal y como le ocurre a nuestra paciente. Además, lo caracterñistico de nuestro caso es que debutó con síntomas típicos de insuficiencia cardiaca como ortopnea, lo que demuestra la importancia de buscar causas diferentes a las puramente cardiológicas. Además presenta hallazgos típicos de las afectaciones respiratorias de las enfermedades neuromusculares, como la pérdida de >25% de la CVF en la espirometría en decúbito con respecto a la sedestación[4], la insuficiencia respiratoria global, y las alteraciones en la contractilidad en la ecografía diafragmática, y la buena respuesta al tratamiento con ventilación mecánica no invasiva.

Bibliografía*:* **(1)** Mersiyanova IV, Ismailov SM, Polyakov AV, et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. Hum Mutat 2000; 15:340. **(2)** Kamholz J, Menichella D, Jani A, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. Brain 2000; 123 (Pt 2):222. **(3)** Stojkovic T, Latour P, Viet G, et al. Vocal cord and diaphragm paralysis, as clinical features of a French family with autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease, associated with a new mutation in the GDAP1 gene. Neuromuscul Disord 2004; 14:261. **(4)** Puente L, García J. Las pruebas funcionales respiratorias en las decisiones clínicas. Arch Bronconeumol. 2012;48(5):161–169.

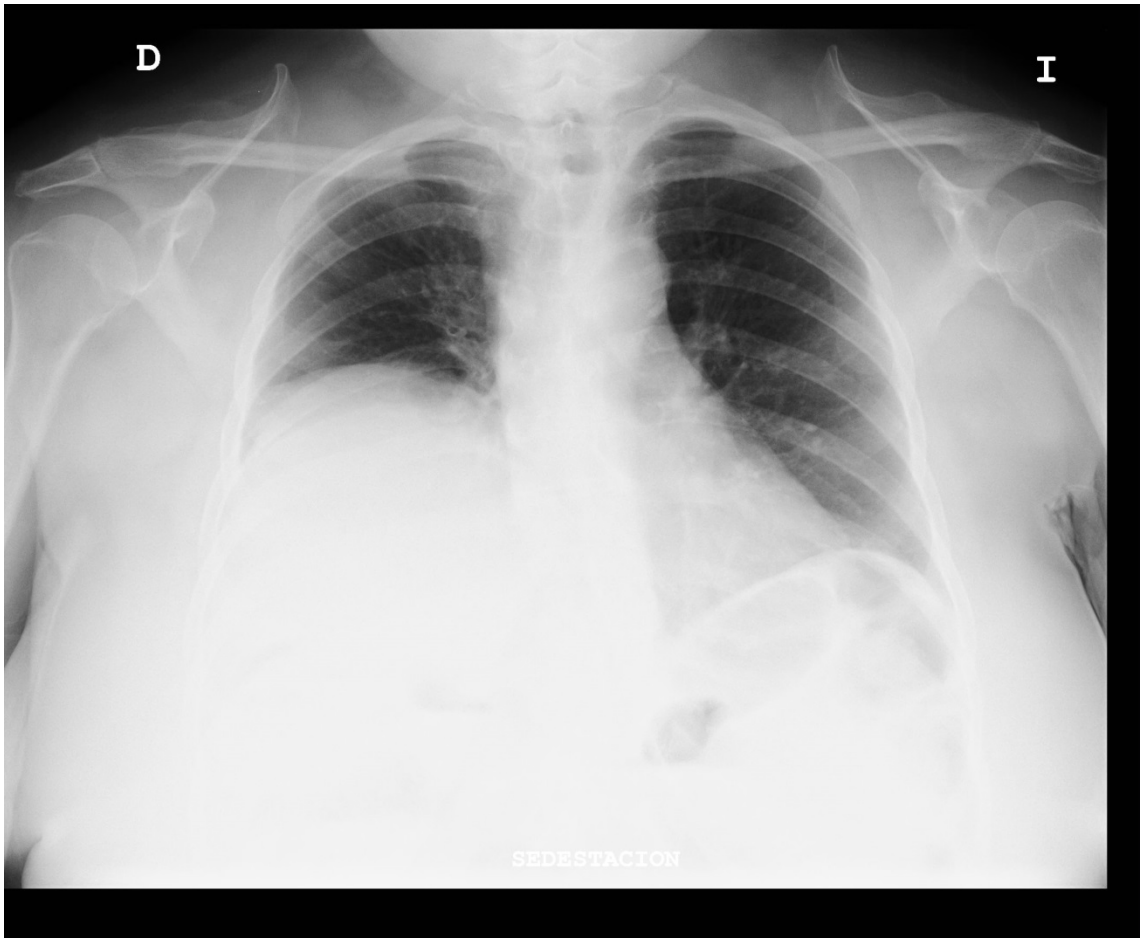

fig. 1

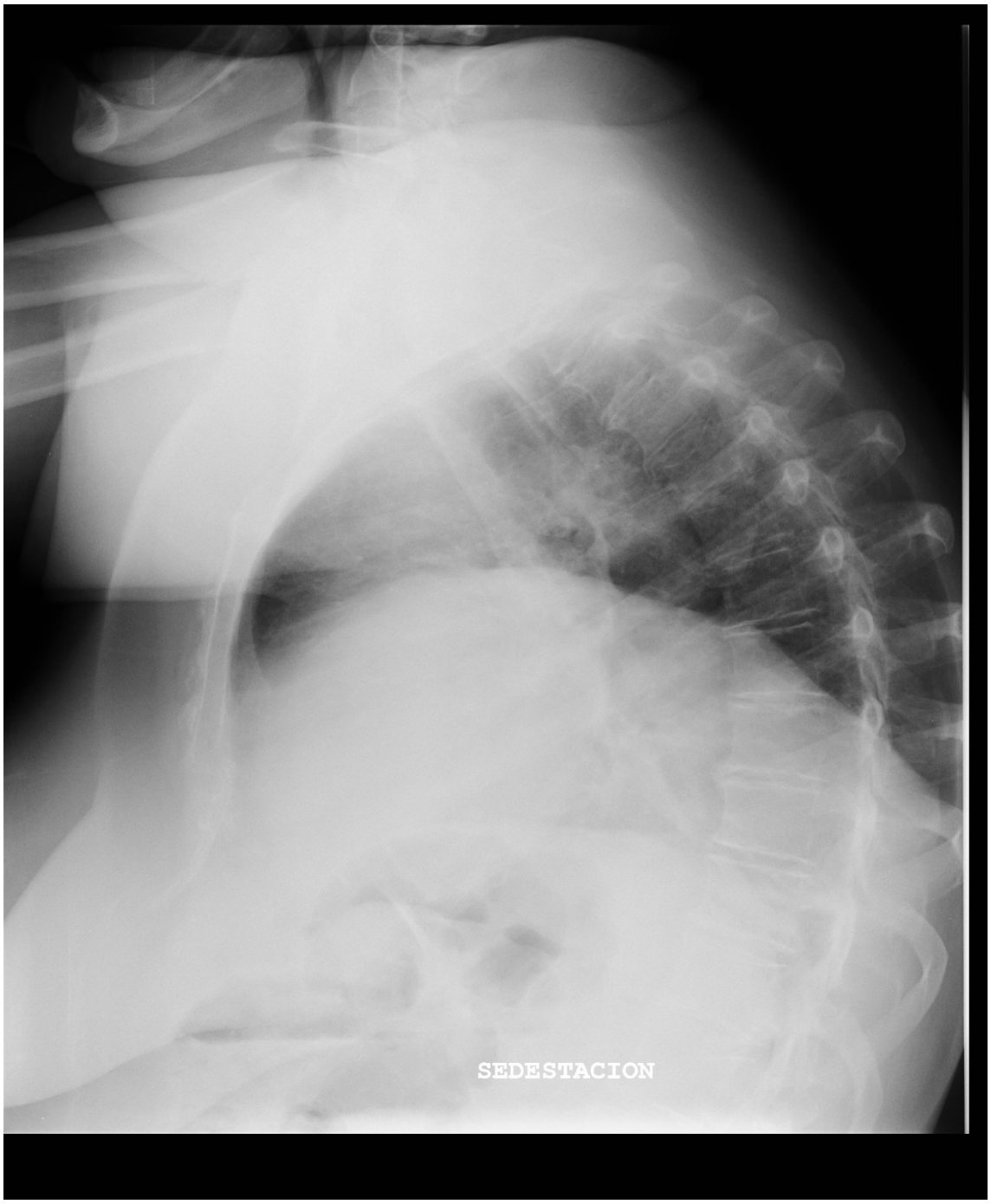

Fig. 2