

NODO- PARANODOPATÍAS

Hospital Universitario y Politécnico la Fe
Servicio de Neurofisiología
Dra.Millet

Introducción

Las polineuropatías han sido tradicionalmente clasificadas en desmielinizantes o axonales.

Según se afectase de forma primaria la mielina o el axón.

Esta clasificación ha tenido un claro correlato neurofisiológico, que se ha utilizado para realizar el diagnóstico y establecer el pronóstico.

Esta clasificación dicotómica de las polineuropatías generó **confusión en el diagnóstico neurofisiológico de las neuropatías con anticuerpos antigangliósidos (AMAN).**



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph

Review

Nodo-paranodopathy: Beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies

Antonino Uncini^{a,*}, Keiichiro Susuki^b, Nobuhiro Yuki^c

^aDepartment of Neuroscience and Imaging, University "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara, Italy

^bDepartment of Neuroscience, Baylor College of Medicine, Houston, USA

^cDepartment of Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore

ARTICLE INFO

HIGHLIGHTS

Los autores para aclarar esta confusión proponen abandonar la tradicional clasificación de las PN.

Y categorizar a las neuropatías con anticuerpos antigangliósidos, caracterizadas por un mecanismo patogénico común de disfunción/disrupción en el nodo de Ranvier, como **NODO-PARANODOPATÍAS.**

REVIEW

Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept

Antonino Uncini,¹ Satoshi Kuwabara²

¹Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, University "G d'Annunzio", Chieti-Pescara, Chieti, Italy

²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

Correspondence to

Professor Antonino Uncini, Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, University "G d'Annunzio", via dei Vestini, Chieti 66100, Italy; uncini@unich.it

Received 8 December 2014

Revised 20 January 2015

Accepted 31 January 2015

ABSTRACT

Peripheral nerve diseases are traditionally classified as demyelinating or axonal. It has been recently proposed that microstructural changes restricted to the nodal/paranodal region may be the key to understanding the pathophysiology of antiganglioside antibody mediated neuropathies. We reviewed neuropathies with different aetiologies (dysimmune, inflammatory, ischaemic, nutritional, toxic) in which evidence from nerve conductions, excitability studies, pathology and animal models, indicate the involvement of the nodal region in the pathogenesis. For these neuropathies, the classification in demyelinating and axonal is inadequate or even misleading, we therefore propose a new category of nodopathy that has the following features: (1) it is characterised by a pathophysiological continuum from transitory nerve conduction block to axonal

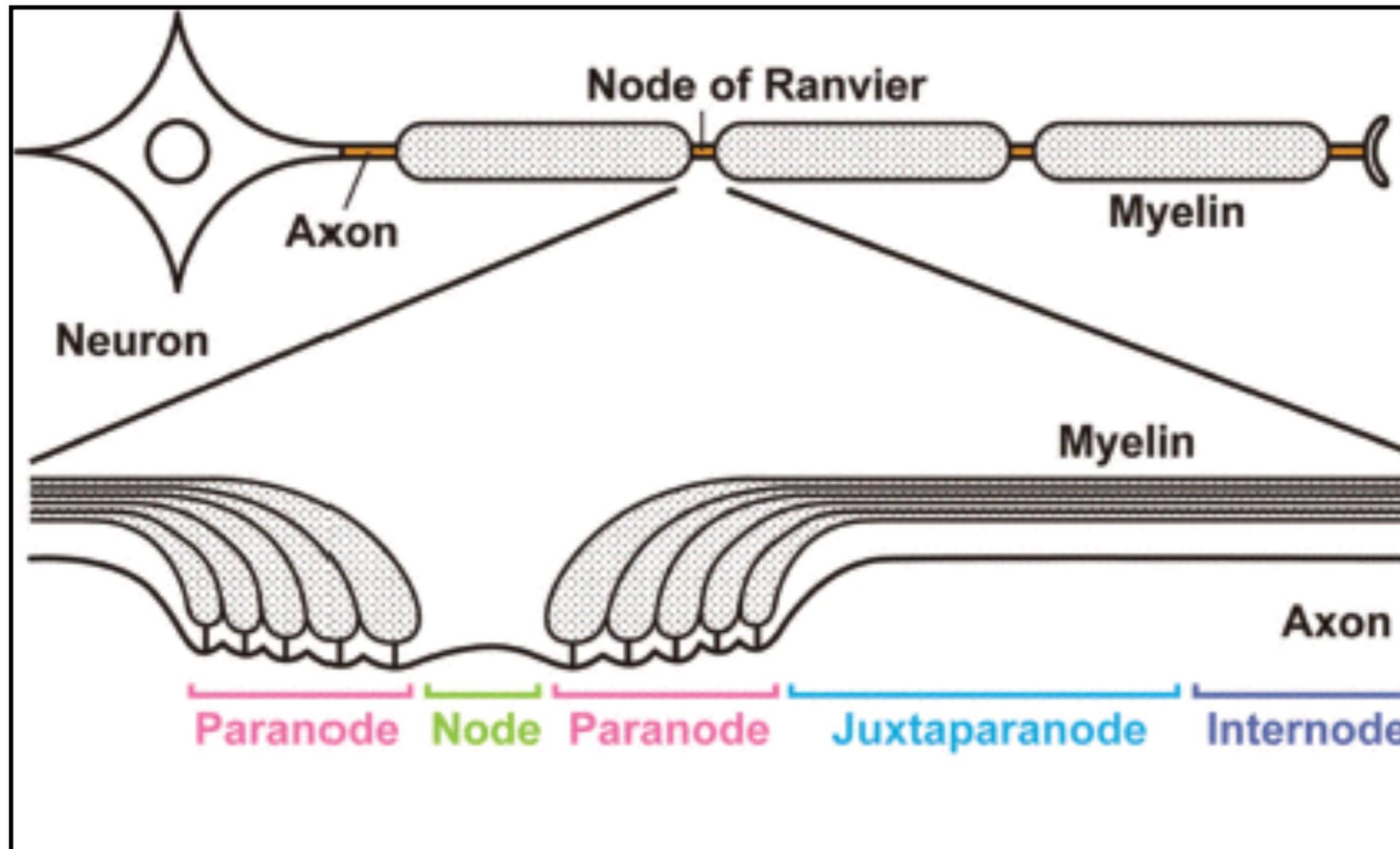
after summarising the basic concepts on the architecture, molecular organisation and biophysical properties of the nodal region, we report disorders with different aetiology but sharing the involvement of the nodal region in the pathogenesis.

ANATOMY, BIOPHYSICAL PROPERTIES AND MOLECULAR ORGANISATION OF THE NODAL REGION

The myelinated fibres are organised in distinct domains: node, paranode, juxta-paranode and inter-node. At the node (about 1 µm in length), the myelin is interrupted and the axolemma is in direct contact with the extracellular fluid, though still covered by Schwann cell microvilli. At the paranode, the uncompacted myelin loops are tightly attached to the axolemma and at internodes (1–

Los autores proponen extender el término de NODO/
PARANODOPATÍA, a otras neuropatías de diferente
etiología (disinmunes, inflamatorias, isquémicas,
nutricionales o tóxicas) en las que su **mecanismo
fisiopatogénico estaría localizado en el nodo/
paranodo.**

- Otras formas SGB, faringocervicobraquial, M-F, atáxica....
- Polineuropatía del paciente crítico.
- Neuropatía isquémica.
- Neuropatía beri-beri.
- N. Tetrodotoxin.
- Variantes CIDP con anticuerpos IgG4 directos contra el paranodo (neurofascina 155, contactina1) 2017

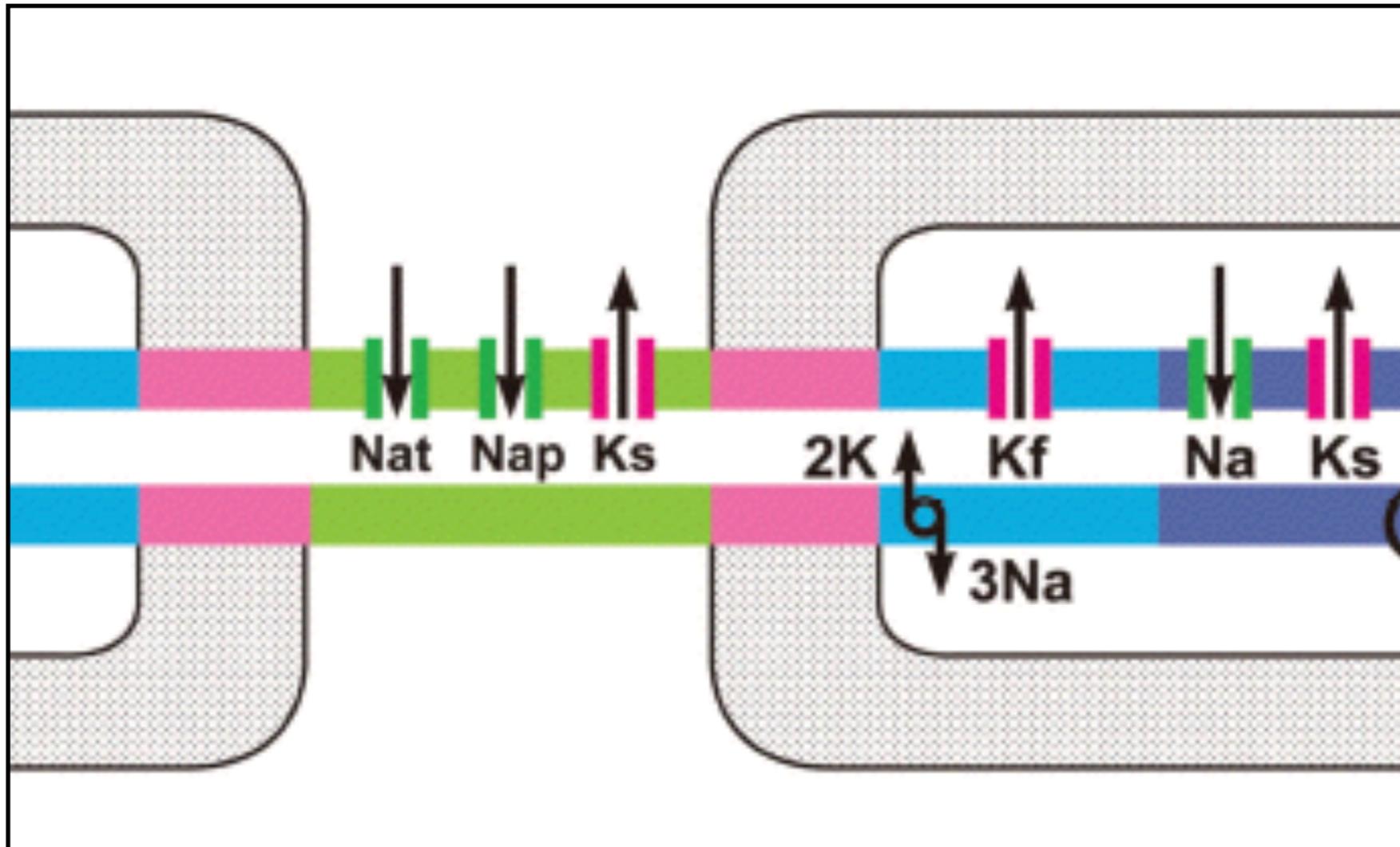


Las fibras mielinizadas estan organizadas en diferentes dominios

En el **nodo** (1 μm), se interrumpe la mielina y el axon esta en contacto directo con el fluido extracelular

En el **paranodo** la mielina no compacta esta firmemente sujeta al axolema

En el **internodo** (1–2 mm) el axón esta rodeado por la mielina compacta



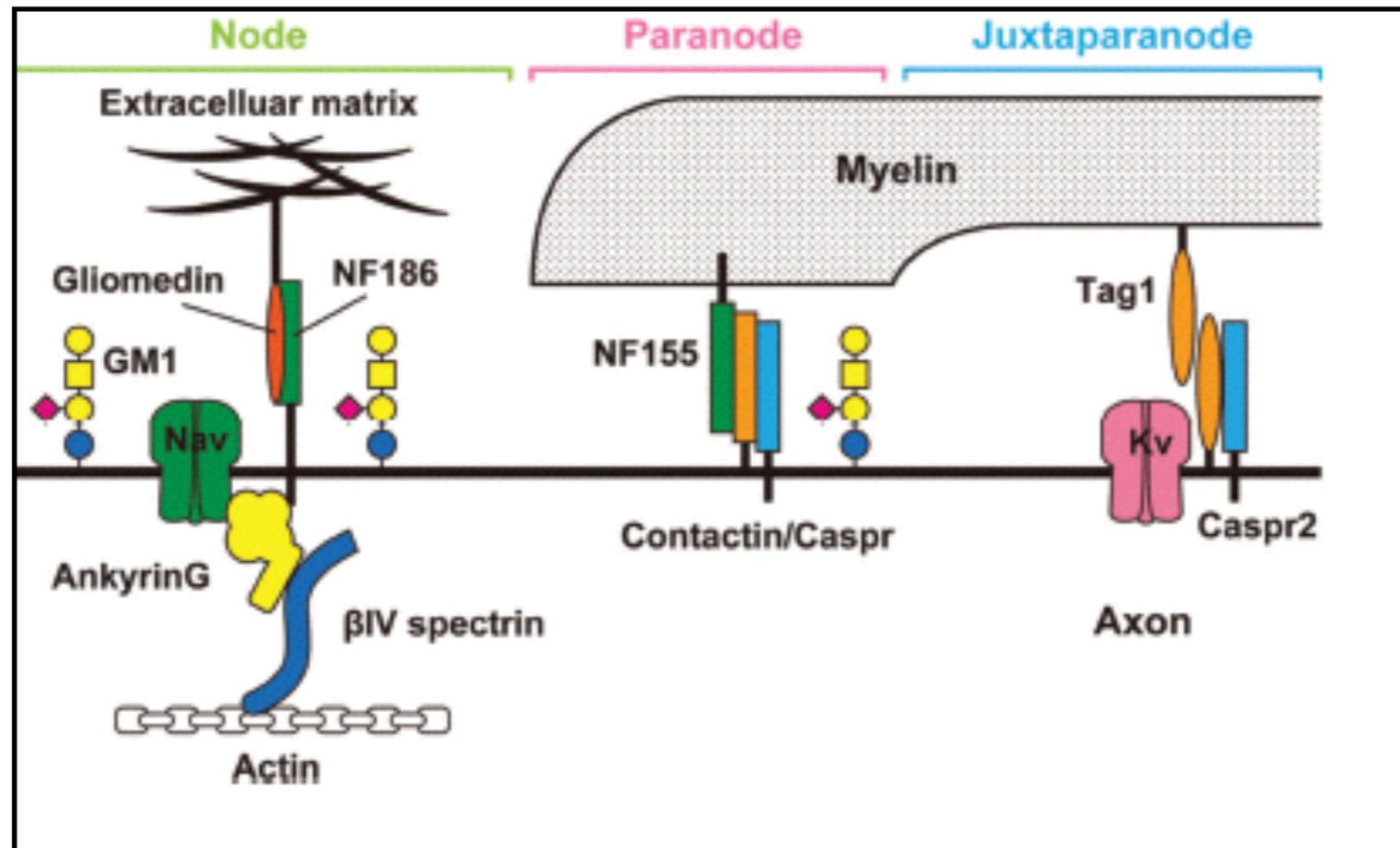
Distribución no uniforme de los canales iónicos

nodo alta densidad de canales Na⁺ voltaje dependientes y de K⁺ lentos

yuxtaparanodo alta densidad K⁺ rápidos voltaje dependientes

internodo baja densidad de canales Na⁺ + K⁺

No suficiente para propagar el potencial de acción



Organización molecular

Paranodo la proteína asociada a la contactina axonal (Caspr) y la contactina están estrechamente conectadas a la NF 155 de la mielina no compacta paranodal formando tabiques separando los canales Na^+ de los **nodos** de los K^+ de los **yuxtaparanodos**.

Gangliósidos Los Gangliosidos contribuyen a la estabilidad de las proteínas que mantienen la unión del axón y la mielina en el paranodo y de los canales de Na^+ en la región nodal.

NEUROPATÍA MOTORA AXONAL AGUDA (AMAN)
prototipo de NODO-PARANODOPATÍAS.

NEUROPATIA MOTORA AXONAL AGUDA (AMAN)

SDR.GUILLAIN BARRE (SGB) subtipo axonal.

Antecedente de infección CAMPILOBACTER
YEYUNI.

Anticuerpos antigangliósidos.

AMAN progresa más rápido y alcanza más rápido el pico que AIDP.

ROT pueden estar preservados o incluso vivos.

Disfunción autonómica es rara.

AMAN polineuropatía aguda caracterizada por DEGENERACIÓN AXONAL.

Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. Brain 1986; 109: 1115–26.

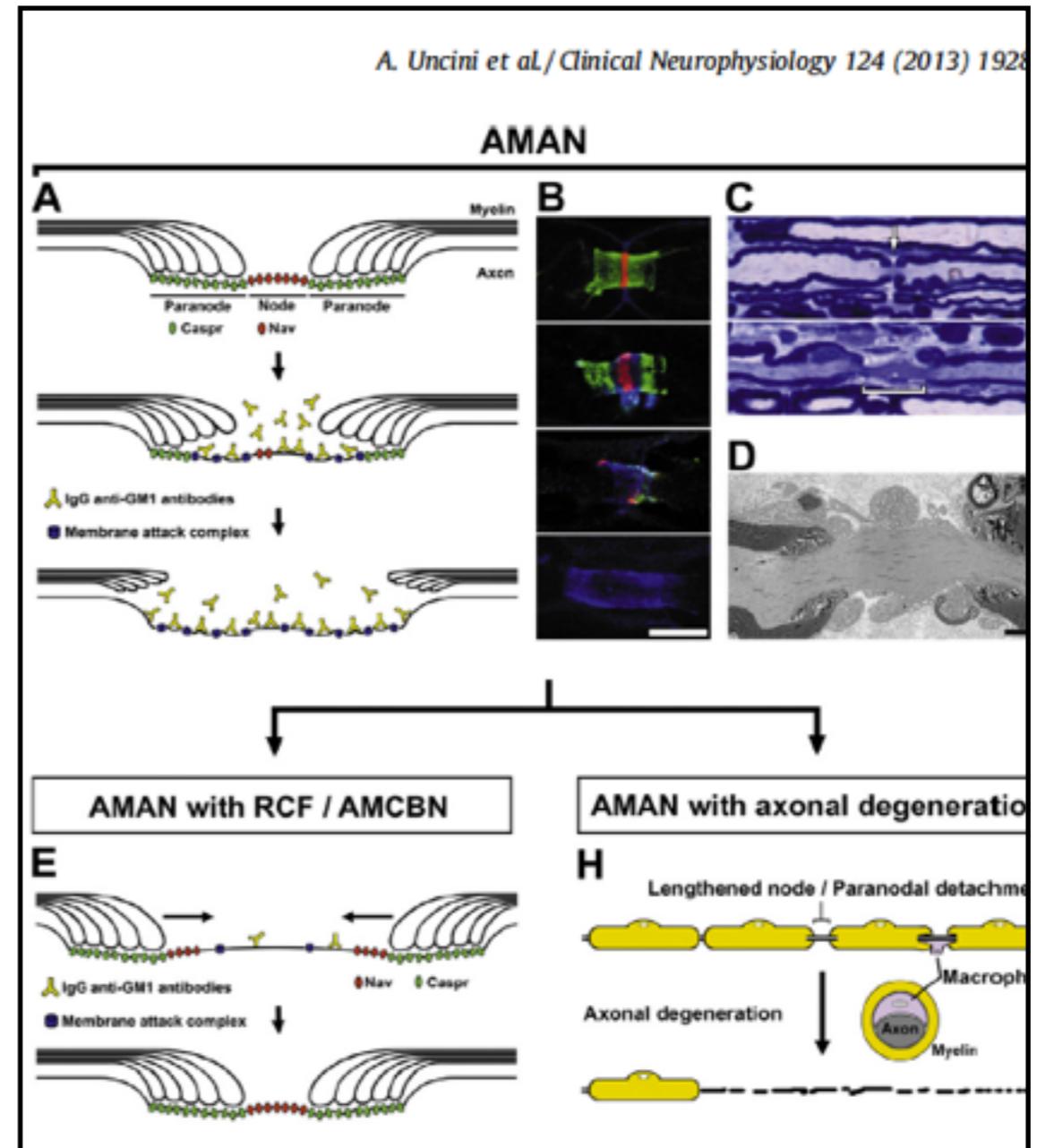
Diagnóstico neurofisiológico estaba basado en
**potenciales motores de baja amplitud sin signos
de desmielinización.**

AMAN (90s) se describen BLOQUEOS DE CONDUCCIÓN (BC)

BC que se resolvían de forma rápida (días o semanas) sin signos de remielinización (dispersión temporal).

BC coexistían con la DEGENERACIÓN AXONAL en un mismo nervio o en nervios diferentes.

- Modelos animales y estudios clínicos en AMAN evidencian.
- **A** Depósitos de Ig G y complemento en los nodos.
- **A** Un proceso inmune que ocasiona el desanclaje de la mielina no compacta del paranodo, alargamiento del nodo, **fallo de la conducción BC**
- **E** En las fases iniciales del proceso inmunológico la disfunción de la región nodal será reversible.
- **H** Pero si la reacción inmunológica progresa el influjo del Ca⁺ dentro del axón, **degeneración axonal**.



Los bloqueos de conducción y la degeneración axonal eran un continuo de la misma condición fisiopatológica.

El BC ha sido considerado en los criterios neurofisiológicos clásicos SGB como diagnóstico de desmielinización (subtipo **AIDP**).

Lo que ha llevado a clasificar erróneamente a los pacientes con AMAN y BC como AIDP ¿AIDP con anticuerpos antigangliósidos?

La presencia de BC en el AMAN nos explica que una neuropatía “axonal” pueda ser de buen pronóstico.

AMAN solo con BC buen pronóstico.

AMAN BC y degeneración axonal mal pronóstico.

Así pues el concepto de nodo-paranodopatía hace necesario cambios en la interpretación de los hallazgos EDX en el diagnóstico SGB.

En la actualidad no hay consenso en los criterios EDX para el diagnóstico de SGB.

El diagnóstico de SGB **es CLÍNICO.**

En base a iniciar el tratamiento de forma precoz y a que los criterios EDX clásicos (Oh y Haden) no son de utilidad para el diagnóstico precoz SGB.

- La mayoría de los criterios EDX fueron establecidos de forma empírica en la década de los 80.
- Basados en estudios EDX no muy precoces.
- Sin conocimiento de la existencia de formas axonales(86).
- En los 90 los criterios EDX se completaron para diferenciar las formas axonales de las desmielinizantes.
- Fundamentados en que la base fisiopatológica de las formas axonales, era la degeneración axonal.
- Sin conocimiento del concepto de bloqueo axonal (nodopatía)

CRITERIOS AIDP	OH et all 1995 x2	HADEN ET ALL 1998 x2
VC	<90% LIN (o 85% LIN si la Ampl <50%)	<90% LIN (o 85% LIN si la Ampl <50%)
LATENCIA DISTAL	>110% (o 120% si la Ampl<100%)	>110% (o 120% si la Ampl<100%)
DISPERSIÓN TEMPORAL	N.C.	30%
BLOQUEO DE CONDUCCIÓN	50% (si Ampl>20%)	N.C
LATENCIA F	>120% LSN	>120% LSN
CRITERIOS AMAN	Amp<80% x2	Amp<80%x2

En las formas típicas de SGB el diagnóstico clínico es sencillo.

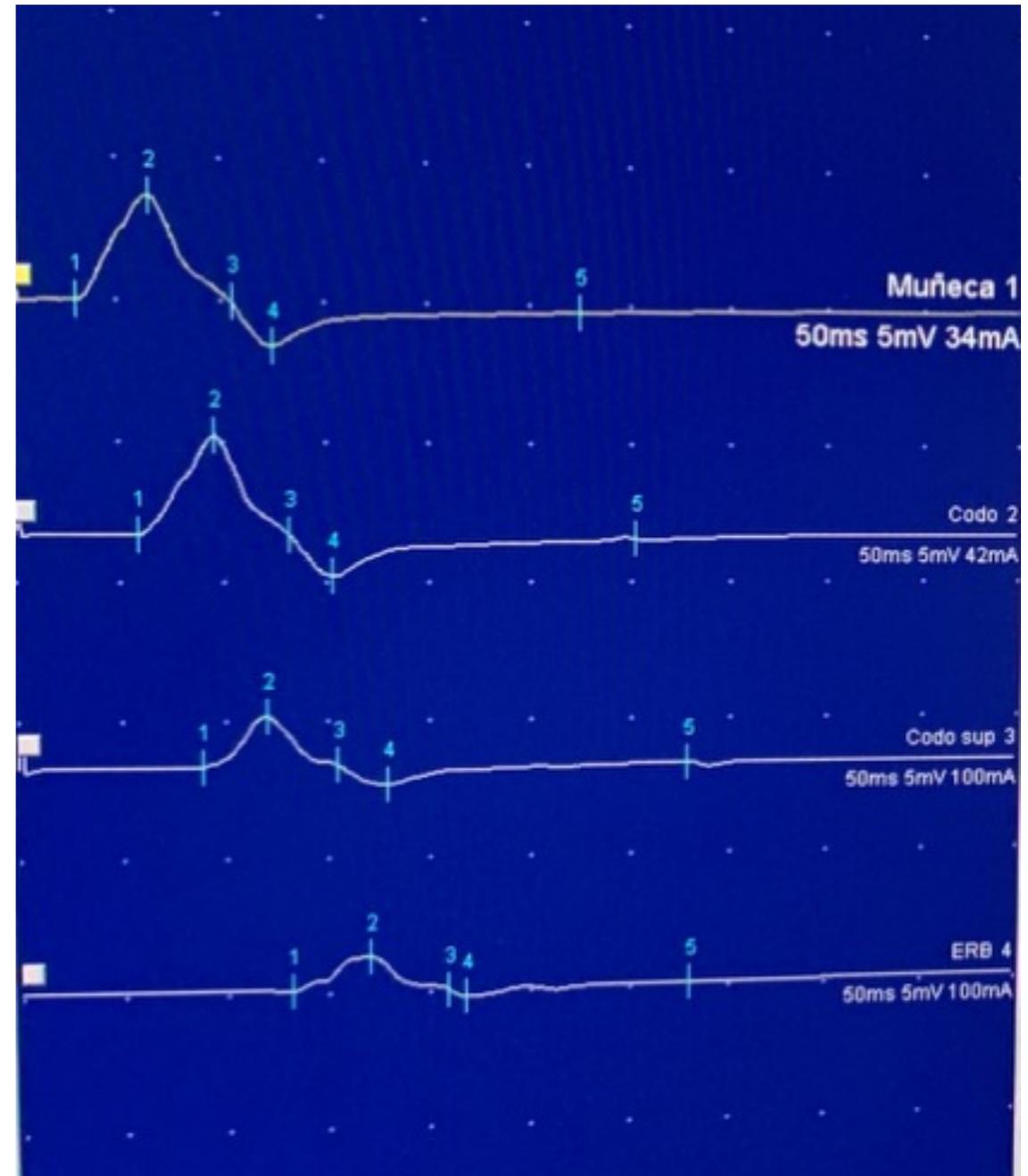
En las formas atípicas (conservan los ROT, localización MMSS.....), el diagnóstico clínico SGB no es tan sencillo y el apoyo EDX puede ser de gran utilidad.

Necesidad de **criterios EDX** para el diagnóstico precoz SGB.

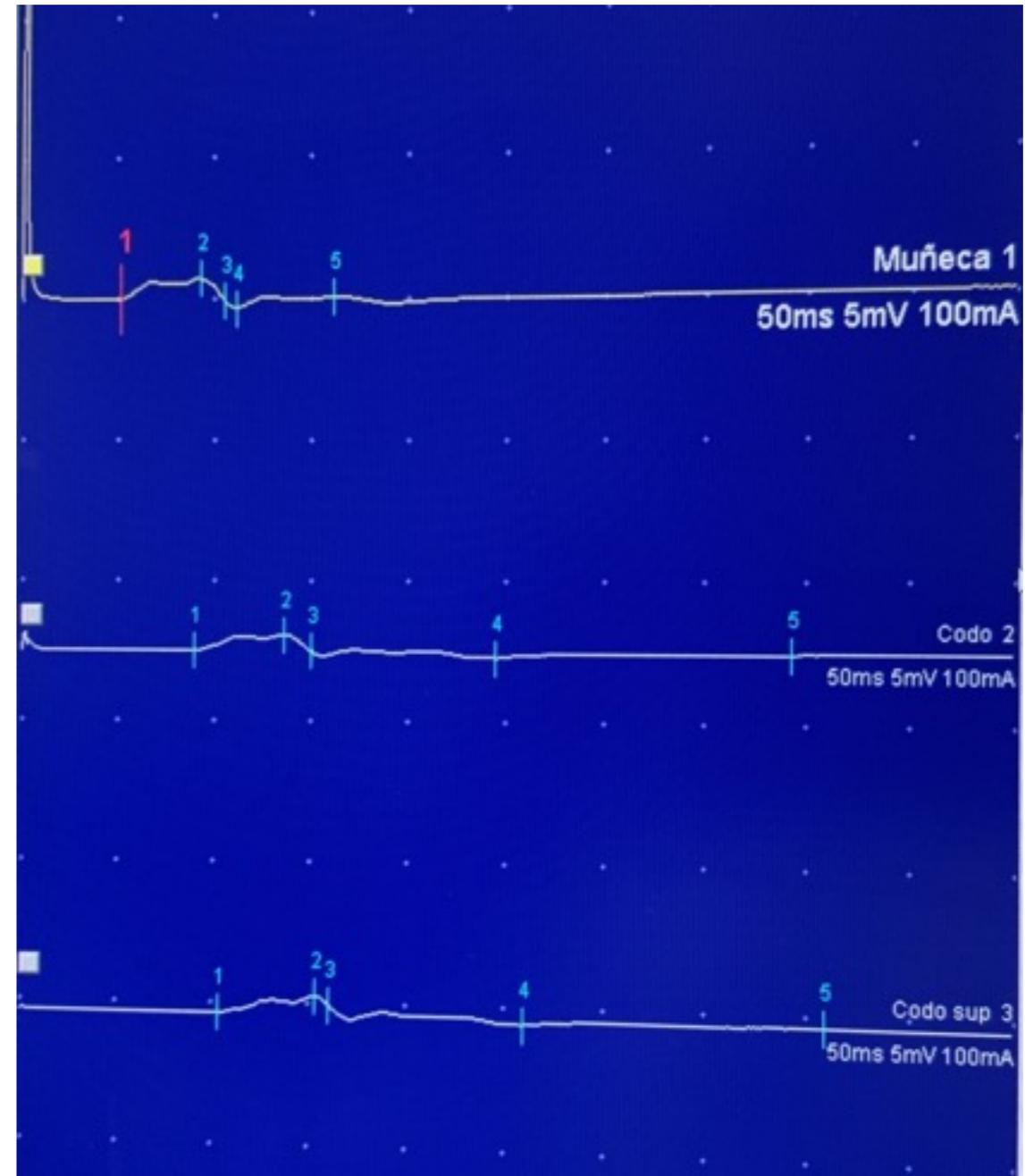
Buscar **marcadores** de lesión aguda de SNP en fases tempranas.

BC es la manifestación EDX de una alteración en la función del nervio (causa directa del deficit).

Los bloqueos de conducción a lo largo del axón, tienen su marcador en la **caída de la amplitud del potencial motor proximal/distal BC.**



Los bloqueos de conducción a nivel distal, tienen su marcador en el **potencial motor distal de baja amplitud.**



El EDX **puede apoyar el diagnóstico de SGB** en la fase temprana, si objetivamos BC a lo largo del axón o a nivel distal.

GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME SUBTYPE DIAGNOSIS: A PROSPECTIVE MULTICENTRIC EUROPEAN STUDY

PETER Y. K. VAN DEN BERGH, MD, PhD,¹ FRANÇOISE PIÉRET, MD,² JOHN L. WOODARD, PhD,³ SHAHRAM ATTARIAN, MD, PhD,⁴ AUDE-MARIE GRAPPERON, MD,⁴ GUILLAUME NICOLAS, MD, PhD,⁵ MARION BRISSET, MD,⁵ JULIEN CASSEREAU, MD,⁶ YUSUF A. RAJABALLY, MD,⁷ VINCIANE VAN PARIJS, MD,¹ DONATIENNE VEROUGSTRAETE, MD,⁸ PHILIPPE JACQUERYE, MD,⁹ JEAN-MARC RAYMACKERS, MD, PhD,⁹ CÉLINE REDANT, MD,¹⁰ CLAURE MICHEL, MD,¹¹ and EMILIEN DELMONT, MD,¹² THE UNIVERSITY OF LOUVAIN GBS ELECTRODIAGNOSIS STUDY GROUP

¹Neuromuscular Reference Centre, University Hospital St-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Brussels, Belgium

²St Elisabeth Hospital, Brussels, Belgium

³Department of Psychology, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

⁴Centre de référence des maladies Neuromusculaires et la SLA, Hôpital de la Timone, Marseille, France

⁵Service de neurologie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

⁶Centre de Référence Maladies Neuromusculaires de l'Enfant et de l'Adulte Nantes-Angers, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France

⁷Regional Neuromuscular Service, Neurology, University Hospitals Birmingham, Birmingham, UK

⁸Parc Leopold Hospital, Brussels, Belgium

⁹St-Pierre Hospital, Ottignies, Belgium

¹⁰St-Luc Hospital, Bouge, Belgium

¹¹Jolimont Hospital, Mons, Belgium

¹²Centre de référence des maladies Neuromusculaires et la SLA, Hôpital de la Timone, Marseille, France

Accepted 30 December 2017

Sólo con el EDX en la fase temprana es difícil confirmar el subtipo SGB (AIDP O AMAN).

En la actualidad no tiene gran importancia, ya que el manejo y el tratamiento de los pacientes en los diferentes subtipos SGB es el mismo.

AIDP y AMAN tienen diferente immunopatogénesis.

Cada subtipo podría beneficiarse de tratamientos diferentes.

En un futuro puede ser de utilidad el diferenciar los subtipos de SGB.

¿Establecer criterios EDX diferenciadores AIDP y AMAN?

Conclusiones

NODO-PARANODOPATÍA define:

El sitio de la lesión del nervio.

Un mecanismo fisiopatológico específico.

Con un claro correlato EDX.

Que nos permite un diagnóstico precoz SGB.