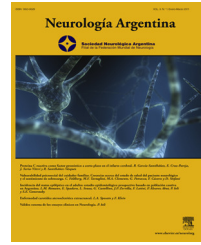




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Mononeuritis múltiple asociada a trastornos en el perfil metabólico del hierro: características clínicas y epidemiológicas

Juan R. Santoni^{a,b,*} y Carlos J. Santoni-Williams^{a,b}

^a Neurólogo, Centro de Rehabilitación de Santo Domingo, Asociación Dominicana de Rehabilitación Inc, Santo Domingo, República Dominicana

^b Neurólogo, Centro Médico de la Universidad Central del Este (U.C.E.), Santo Domingo, República Dominicana

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de noviembre de 2012

Aceptado el 10 de abril de 2013

On-line el 7 de junio de 2013

Palabras clave:

Polineuropatía

Prevalencia caucásica

Hepcidina

Zonas de head

R E S U M E N

Introducción: Desde 2003 encontramos trastornado el perfil metabólico del hierro (TPMH) en casos de mononeuritis múltiple (MM), entre 3.915 pacientes nuevos de los centros de Rehabilitación y Universidad Central del Este.

Objetivo: Estudiar el número y la distribución de nervios afectados, ítems trastornados, características clínicas/epidemiológicas de la muestra investigativa, además de sus complicaciones como anemia, polineuropatía y comorbilidades.

Pacientes y métodos: La inclusión requirió: mínimo 2 nervios anormales, periféricos o craneales, afectados con zonas autónomo/intermedia de Head (las meralgias bilaterales requiriendo otro nervio); además de un ítem anormal del perfil: hierro sérico, porcentaje de saturación, TIBC, UIBC, ferritina o transferrina.

Resultados: De 120 casos de MM constituimos una muestra investigativa con los 87 incluidos (MM + TPMH); 33 fueron excluidos por tener perfil normal. Dicha muestra comprendía 52 mujeres y 35 hombres; de este conjunto 57 eran caucásicos, 23 hispanos, 6 negros y uno chino. Observamos 204 disminuciones del perfil: 72% saturación, 45 hierros, 45 transferrinas, 21 ferritinas, 16 TIBC y 5 UIBC; en cambio hubo 52 aumentos: 16 UIBC, 13 ferritinas, 13 TIBC, 5 hierros, 4% saturación y una transferrina. De 305 nervios anormales 70 fueron craneocervicales, 235 periféricos, incluyendo 130 meralgias, de las cuales 74 (58%) tienen parámetros de Head invertidos.

La complicación neurológica principal fue 67 polineuropatías con guantes/medias, hiporreflexia, neuroconducción anormal (66,1% sensorial, 37% motora).

Ocurrieron 60 anemias, 38 ADH, 4 terminando en IRIDA, 18 AIC.

Entre las comorbilidades se hallaron 28 *Helicobacter pylori* y 24 hiperIgEemias.

Conclusión: La mononeuritis múltiple con TPMH más polineurítica sensorial y/o anemia, muestra énfasis en el sexo femenino y prevalencia caucásica significativa. Patología propuesta: exceso de hepcidina/IL-6.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jrsantonim@gmail.com, asantoniw@gmail.com (J.R. Santoni).

1853-0028/\$ – see front matter © 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.04.002>

Multiple mononeuritis associated to disturbances of iron metabolic profile: Clinical and epidemiological characteristics

A B S T R A C T

Keywords:

Polyneuropathy
Caucasian Prevalence
Hepcidin
Head zones

Introduction: Since 2003 disturbed iron metabolic profiles (DIMP) were found in cases of Multiple Mononeuritis (MM) from 3915 new patients at the Rehabilitation & UCE, Medical Centers.

Objective: Was to study the number and distribution of affected nerves, the disturbed items, plus sample's clinical/epidemiological characteristics, besides its complications like anemia, polyneuropathy, comorbidities.

Patients and methods: Inclusion required at least two abnormal cranial or peripheral nerves having Head's autonomous/intermediate sensory losses (bilateral Meralgias required another nerve to qualify), plus an abnormality of at least one profile item: Serum Iron, %saturation, TIBC, UIBC, Ferritin, Transferrin.

Results: From 120 MM cases, main research sample of 87 cases had DIMP, while 33 were excluded for not having DIMP. Such research sample consisted of 52 female and 35 male; of whom 57 were Caucasians, 23 Hispanic, 6 Black and 1 Chinese. From 204 diminished DIMP items, there were 72% saturation, 45 Iron, 45 Transferrin, 21 Ferritin, 16 TIBC, 5 UIBC, while increased items were 52: 5 Iron, 13 Ferritin, 16 UIBC, 13 TIBC, 4% saturation, 1 Transferrin. From 305 abnormal nerves, 70 were cranial, 235 peripheral, including 130 Meralgias of which 74 (58%) have inverted Head parameters. Main neurological complication: 67 Polyneuropathies, with glove/stocking losses, hyporeflexia and abnormal nerve conduction (66.1% were sensory, 37% motor). Anemia occurred in 60: 38 IDA, 4 ended in IRIDA, and 18 CIA. Comorbidities: 28 *Helicobacter pylori*, 24 HiperIgEemia.

Conclusion: Multiple-Mononeuritis associated to DIMP, plus sensory polyneuropathy and/or anemia, shows female emphasis and significant Caucasian prevalence. Proposed pathology: Hepcidin/IL6 excess.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivos

En 2003 empezamos a notar que muchos casos de mononeuritis múltiple (MM) presentaban trastornos del perfil metabólico del hierro (TPMH). Al hacer rutinaria la indicación pudimos reportar un preliminar, en el XVIII Congreso de Neurología y Neurocirugía dominicano (2009), de 28 casos de MM, que se acompañaban frecuentemente de anemia, de polineuropatía sensorial y comorbilidades causantes en sí de neuropatía, tales como el *Helicobacter pylori*^{1,2}, la hiperIgEemia³⁻⁵, la diabetes mellitus⁶ e incluso la sífilis⁷.

Nuestro objetivo es presentar un estudio observacional, transversal, con el número y distribución de los nervios afectados, los ítems del perfil que más se alteran junto con las características clínicas y epidemiológicas de nuestra muestra.

Impresiona la escasa mención en la literatura médica de trastornos del perfil metabólico del hierro asociados a MM, aunque en el libro de Thurlbeck y Churg se reportan mononeuritis con bajo hierro y ferritina en los síndromes de Wegener y Churg Strauss⁸. En ese mismo síndrome de Churg Strauss se reporta la mononeuritis como caso único en el *New England Journal of Medicine*⁹. Igual sucede en los 28 casos de Hattori, pero sin mencionar el metabolismo del hierro¹⁰. La ausencia de mención del perfil ocurre en enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso, vasculitis necrotizantes, o paraneoplasias, aunque en la sarcoidosis la MM sí fue reportada por Garg¹¹.

Hay otros 2 informes clínicos refiriéndose al hierro en Neurología: uno es de Kabakus, que reporta casos de niños con deficiencia de hierro, una mediana anormal de la velocidad de conducción nerviosa sensorial que mejoró después de la administración de hierro¹². Otro importante es de Roncagliolo, quien observa en lactantes chilenos deficientes de hierro un aumento persistente del tiempo de conducción central (CCT), con latencias interpicos prolongadas entre las ondas I y V de las respuestas auditivas del tronco cerebral (ABR). Este defecto del desarrollo del sistema nervioso central no mejoró después de administrar hierro¹³. También hay reportes de una correlación positiva entre la ferritina y los niveles de hepcidina en pacientes con la polineuropatía amiloidótica familiar portuguesa con anemia de enfermedad crónica¹⁴. Se ha reportado que el metabolismo férrico parece tener una influencia (*cross talk*) en el desarrollo de la diabetes tipo 2¹⁵, al igual que en una vasculopatía inflamatoria en casos de neuropatía multifocal¹⁶. Finalmente en el síndrome de piernas inquietas se sugiere enlace entre la dopamina y el metabolismo del hierro, sin mencionar mononeuritis¹⁷.

En lo concerniente a trastornos por exceso en los ítems del perfil metabólico del hierro en la República Dominicana, Fermín, Roa, Rolfs y Stoeter hicieron un estudio de 14 casos de la distonía PEKAN2 con degeneración cerebral, más exceso de hierro en el pálido¹⁸. El exceso de ferritina puede estar involucrado en una degeneración macular de la retina que se acompaña de cataratas con una anemia ferropénica, y donde la hepcidina es la responsable del exceso de hierro en

el cristalino¹⁹. La hiperferritinemia puede también aparecer como un defecto genético asociado a una hemocromatosis juvenil y a un aumento del porcentaje de saturación de la transferrina²⁰; dato opuesto al hallazgo de disminución del porcentaje de saturación que se encuentra en nuestra muestra.

Si la MM por TPMH se debiese a la presencia de citocinas como la hepcidina, o la IL-6, que se ha reportado en el déficit de hierro y en la anemia crónica inflamatoria²¹⁻²⁵, quizás haya una similitud con nuestros hallazgos en la polineuropatía del *Helicobacter pylori* con énfasis étnico y de género atribuida a los excesos de citocinas CAAG y VacA.

Pacientes y métodos

Para esta investigación la muestra principal fue extraída de 3.915 pacientes nuevos, examinados entre enero de 2003 y octubre de 2012 en el Centro de Rehabilitación y en nuestra consulta del Centro Médico de la Universidad Central del Este. Los pacientes que asisten a la última son de clase alta, mientras que los de Rehabilitación son de clase media y baja. Para calificar de MM la inclusión requería en cada caso 2 o más nervios craneales o periféricos afectados. Para incluir los casos de meralgia parestésica bilateral se debían acompañar de otro nervio alterado. Este diagnóstico se basó en el examen clínico neurológico clásico actualizado por la Dra. Sonia Fermín²⁶, ya que los estudios de neuroconducción no tienen capacidad para la evaluación sensorial de las 3 ramas del trigémino, aunque sí para la parte motora con la EMG de los maseteros. Tampoco puede utilizarse con los nervios cervicales C2 y C3. También se requería para la inclusión el trastorno de al menos uno de los 6 ítems de la rutina del perfil metabólico del hierro: hierro sérico de 68 a 212 $\mu\text{g/dl}$, el porcentaje de saturación de la transferrina entre 24-41%; TIBC de 250 a 400 $\mu\text{g/dl}$; el UIBC de 155 a 300 $\mu\text{g/dl}$; la ferritina de 28 a 365 (QEIA) ng/ml en los hombres, de 5 a 148 ng/ml en las mujeres; la transferrina de 260 a 400 mg/dl . En cada caso investigamos hemograma y su eritrosedimentación, el nivel de IgE, los anticuerpos del *Helicobacter pylori*, la vitamina B₁₂, el ácido úrico, la hormona tiroideo-estimulante, la antiestreptolisina O, glucemia, el monoteo, el anticuerpo específico prostático en hombres, el anticuerpo embrionario carinomatoso o Ca19-9 en mujeres. Siempre hacemos el FTA-ABS, HTLV-I-II, y el VIH²⁷.

Se excluyeron 33 casos de MM por tener normalidad en el perfil metabólico del hierro. No obstante, estos 33 se mantuvieron como un grupo «control», con el fin de contraponer sus datos clínicos y neuroconducción con la muestra investigativa, muy en particular con las características epidemiológicas como la edad, el género y la raza.

En caso de encontrar una polineuropatía simultánea requerimos que los reflejos OT estuviesen disminuidos o ausentes y que las pérdidas sensoriales (guantes/medias) fueran simétricas. Los niveles sensoriales de los 4 miembros (así como de los nervios craneales y periféricos) se verificaron para el dolor, estimulando con «sorbetes plásticos (pajillas) cortados a bisel» (descartables). La temperatura se examinó solo para el frío, con cilindros metálicos de hasta 1 cm de diámetro. Para la vibratoria nos servimos del diapason de 128 c/s. Las zonas autónomas

e intermedias de Head²⁸, así como los niveles sensoriales de guantes/medias fueron dibujados a mano.

Para confirmar dicha polineuritis requerimos que la neuroconducción fuese anormal en al menos uno de los siguientes 6 nervios en el lado derecho:

Peroneal común, sural, mediano y cubital (sensorial y motor)³⁻⁵. Las pruebas se realizaron con un electromiógrafo Sierra Cadwell, utilizando variaciones mínimas a los parámetros publicados por de Lisa²⁹. En el sural, mediano y cubital sensoriales se optó por $< 3,2 \pm 0,25 \text{ ms}$, a la cresta como límite a los retardos anti-drómicos distales desde 14 cm. Los límites de los retardos motores distales de los nervios mediano y cubital, a 8 cm, fueron de menos de 4 ms y 3,7 ms respectivamente. Fue considerada normal una velocidad de conducción de $< 49,9 \text{ m/s}$ en el nervio peroneal común.

Para clasificar las anemias como anemia por déficit de hierro (ADH), preferimos que coincidiesen con disminuciones de hierro, de porcentaje de saturación y de ferritina y con aumentos de la TIBC o de la transferrina. Por el contrario, para considerarla como anemia inflamatoria crónica (AIC) el hierro, el porcentaje de saturación, la TIBC y la transferrina debían estar bajos, con una ferritina alta.

Se notó la duración promedio de los síntomas el número de casos con miosis, Romberg/Barany. Pero también notamos la presencia de signos neurológicos bizarros no correspondientes a una neuropatía periférica tales como la hiperreflexia o/y los signos de Hoffmann y Babinski.

Obtuvimos consentimientos informados, y la aprobación ética de CONABIOS y Rehabilitación. La valoración de los datos estadísticos se llevó a cabo usando Excel de Windows.

Resultados

Recogimos 120 casos clínicos de MM, de los que 87 pacientes cumplieron con el protocolo de inclusión y conformaron la muestra investigativa. Fueron excluidos 33 casos debido a la normalidad de su perfil.

Mononeuritis múltiple

Se encontraron 305 nervios individuales afectados. La [tabla 1](#) muestra la distribución entre los 70 nervios cráneo-cefálicos contra 235 nervios periféricos. Las primeras ramas del trigémino fueron las más comunes, seguidas por las raíces C2. En cuanto a los nervios periféricos, el femorocutáneo lateral, cuya lesión provoca la Meralgia Parestésica, fue el más afectado, ocurriendo 130 veces. En 74 (58%) se presentaba una zona de pérdida del dolor más amplia que la de la temperatura, es decir, una inversión de la publicación original de Head y Rivers, quienes sugerían que la pérdida de temperatura (intermedia) era más extensa que la zona de pérdida dolorosa (autónoma). Siguieron en orden decreciente de frecuencia el nervio músculo-cutáneo, el peroneal común y el radial distal. Es de notarse la rareza de los nervios motores perturbados.

Trastornos del perfil metabólico del hierro

En los 87 casos fueron más significativas las disminuciones de sus componentes en 204 ocasiones, comenzando por la

Tabla 1 – Nervios independientes afectados. Los dermatomas son de las raíces cervicales 2 y 3

305 nervios craneales y periféricos	
<i>Cráneo-cervicales</i>	
Primera rama v	18
Segunda y tercera ramas v	16
Cervical C2, C3 dermatomas, Arnold	19
III, IV, VI oculomotores, XI	4
Facial	1
Olfatorio	3
Auditivo-vestibular	9
Total	70
<i>Periféricos</i>	
Circunflejo	13
Pectoral 1, intercostal 2	5
Radiculares 2 cervicales 1 lumbar	3
Músculo-cutáneos	21
Radial distal	10
Mediano	9
Cubital	11
Femoro-cutáneos	130
Peroneales	19
Safenos	12
Pudendo-Glúteo 1 c/u	2
Total	235
Incluye los nervios olfatorios y auditivos como especiales sensoriales.	

disminución del porcentaje de saturación en 72 casos (sugere de baja disponibilidad de hierro en el suero, es decir, de la cantidad de hierro transportado por la transferrina). Esto fue seguido por deficiencia de hierro en 45 y por baja transferrina también en 45. Otras reducciones se observaron en 21 ferritinas, 16 TIBC y 5 UIBC. Para nuestra satisfacción entre los 52 ítems en aumento, solo 5 fueron del hierro, 4 en el porcentaje de saturación y uno en la transferrina. Se vieron también aumentos mínimos en 16 UIBC, 13 ferritinas y 13 TIBC. Con la comparación de los 45 casos (36,84%) con déficit de hierro, contra los 5 casos (5,26%) con sobrecarga de hierro, podríamos deducir que el déficit de hierro y del porcentaje de saturación pudieron ser los hallazgos principales del trabajo.

Anemia

En 60 pacientes disminuyeron los glóbulos rojos y/o la hemoglobina, aumentando la eritrosedimentación. Teniendo en cuenta lo difícil de concretar las secuencias anormales de los componentes y las características clínicas clasificamos 38 como ADH, 4 casos se convirtieron en refractarios a la administración del hierro (IRIDA de los autores anglosajones), 18 se juzgaron como AIC²⁵. Durante el estudio murieron 6 pacientes, 4 con malignidad evidente.

Epidemiología

Los casos incluidos tenían una edad mediana de 51 años (R=12-85). En esta muestra principal ocurrió una clara y significativa disparidad étnica, entre los 57 (65,5%) de raza caucásica versus los 30 pacientes restantes (34,5%) (mixtos hispanos, negros y chino). El RR fue de 1,80 y el intervalo de confianza del 95% entre 1,01 y 3,21 ($p=0,02$). En relación

Tabla 2 – Procedencia de países extranjeros en nuestra muestra principal y de los controles

	(TPMH +)	(TPMH -)
Procedencia u orígenes		
<i>Caucásicos</i>		
España e Islas Canarias	41	13
Reino Unido	4	0
Líbano	3	1
Alemania	3	0
Córcega	2	0
Canadá, Italia, Irlanda, Argentina 1 c/u	4	1
<i>Mixtos</i>		
Hispano-americanos	23	12
Afro-dominicanos	6	5
China	1	1
total	87	33

con el género en la muestra principal había 52 (59,77%) mujeres, con edad mediana de 47 años, frente a 35 (40,23%) varones con edad mediana de 53. Aunque parecía verse una tendencia importante, esta diferencia no fue significativa, pues el RR fue de 0,78 y el intervalo de confianza del 95% de 0,44 a 1,40 ($p=0,21$). Nos pareció importante mostrar en la [tabla 2](#) la extracción, es decir, el país de origen de cada paciente de la muestra investigativa y del grupo control. Hubo coincidencia familiar de padre e hija en 3 ocasiones y entre primos en 2.

Complicación principal neurológica

Acompañando la MM se encontraron 67 polineuropatías simétricas de las 4 extremidades. Estas mostraron en su franca mayoría disminución de los reflejos, 64 en miembros superiores y 66 en los inferiores. Todos presentaron niveles de guantes/calzetines con la pérdida de temperatura más alta que el dolor en una proporción de 2 a 1. La neuroconducción confirmó latencias sensoriales antidrómicas prolongadas a la cresta en 125 de los 189 (66,1%) nervios sensoriales, contra 71 con latencias distales prolongadas al inicio del PCAM entre 190 (37,3%) nervios motores. Los hallazgos sugirieron una participación mielínica, mayor que axonal.

Datos clínicos

La duración promedio fue de 15 meses. Los síntomas se distribuyeron entre 47 parestesias, 35 con dolor y 25 con debilidad motora.

En el total de la muestra se encontraron 22 miosis, 12 pérdidas de fuerza, 19 signos de Romberg y 13 de Barany.

Comorbilidades

En la muestra principal ocurrió seropositividad al *Helicobacter pylori* en 28 pacientes (media 3,5 PIV), apareciendo hiperIgEemia en 24 (media 557 ug/ml). Solo 12 tenían historia de asma y 2 de alergias en la piel. Encontramos déficit de vitamina B₁₂ en 17, patología tiroidea en 12: con 7 colagenosis, 6 hiperuricemias, 5 diabetes mellitus, 6 paraneoplasias, 3 sífilis, 2 casos de EBV, 2 HTLV-I y un caso atribuible a la rusovastatina.

Tabla 3 – Características de neuroconducción

Resultados de neuroconducción en casos de polineuritis				
Nervio	Muestra investigativa		Grupo control, excluidos	
	Promedio	Amplitud	Promedio	Amplitud
Peron VC motora	45,5	2,3 mV	43,3	4,2 mV
Mediano rd motor	3,9	3,2 mV	4,01	2,7 mV
Cubital rd motor	3,15	2,8 mV	3,01	2,2 mV
Sural ret dis sens	4,1	16,68 uV	4,79	8,78 uV
Mediano rd sens	3,6	38,8 uV	3,9	37,9 uV
Cubital rd sens	3,6	30,9 uV	3,5	29,3 uV

Ret: retardo. Los retardos motores corresponden a 8 cm de distancia entre estímulo y los músculos abductor corto del pulgar y abductor del meñique. En el nervio peroneal común a distancia entre la fibula y el tobillo y dividida por delta al músculo pedio. Los retardos sensoriales son a 14 cm entre estímulos al índice, meñique o tobillo externo.

Grupo control

En el grupo de excluidos, o de comparación, la edad mediana fue 53 años (R=17-76), no ocurriendo diferencia importante entre las etnias, pues 15 fueron caucásicos y 18 no. Había 17 mujeres y 16 hombres, por lo tanto tampoco había diferencias significativas del género. Entre ambos grupos ocurrió disparidad, resultando menor la proporción de la hiperIgEemia y el asma en los de control. Entre los 33 excluidos ocurrieron 20 polineuropatías. La [tabla 3](#) compara los promedios de los retardos distales y amplitudes de ambos grupos. Sin embargo, los promedios de comorbilidades resultaron prácticamente iguales, con entre 1,53 en la muestra frente a 1,74 del grupo control.

Conclusión y discusión

Hemos delineado un síndrome de MM que se asocia principalmente a disminución de los componentes del perfil metabólico del hierro; principalmente el porcentaje de saturación de la transferrina y el hierro sérico. En este síndrome se afectan los nervios periféricos más que los craneales (proporción de 3:1), notándose que algunos nervios sensoriales, como los femorocutáneos, muestran la zona intermedia del dolor mayor que la de la temperatura, invirtiéndose la descripción original de Head y Rivers. Ocurre con frecuencia en mujeres, presentando significativamente con mayor riesgo étnico en caucásicos. Muchos casos se acompañan de anemia por déficit de hierro, o por AIC cuya presencia pudiese plantear malignidad. Es de lenta progresión y parca sintomatología, encontrándose frecuentemente una polineuropatía sensorial simétrica, confirmable por neuro-conducción. Sus comorbilidades más frecuentes son el *Helicobacter pylori* y la hiperIgEemia.

Proponemos que los trastornos en disminución, o déficit, de los ítems del perfil metabólico del hierro resultan en lesiones del sistema nervioso periférico. En cambio, los aumentos publicados del hierro resultan en lesiones del sistema nervioso central, ya sea en los ganglios basales del PEKAN 2, de la retina con aumentos de la ferritina y hasta en la hemocromatosis, coincidiendo con aumento del porcentaje de saturación. Esto incluso en las motoneuronas de los ratones de experimentación, en los que se le induce esclerosis lateral amiotrófica³⁰.

Las Citocinas: aunque fuese difícil explicar por qué un trastorno en disminución del perfil metabólico del hierro daña fibras mielínicas y amielínicas de pequeño diámetro, las citocinas son citadas en nuestros trabajos sobre polineuropatía^{1-5,7}. Especialmente la del *Helicobacter Pylori*, pues se propone que el exceso de citocinas VacA y CaaG no solo daña el tejido gástrico, sino también dichas fibras mencionadas. Creemos que en alguna etapa la hipoferrinemia ocasiona no solo la anemia (ADH), sino también un aumento de la producción de hepcidina.

El reporte de una hiperproducción simultánea, casi de 100 veces, de la citocina proinflamatoria IL-6 en la anemia crónica inflamatoria (CIA), también puede coexistir con el exceso de hepcidina. En la inflamación crónica de las enfermedades autoinmunes o en el cáncer, el hierro puede quedar también secuestrado en los macrófagos, relacionándose con la alteración de la ferroportina, como han demostrado Ganz²¹ y Andrews en su presentación en *Blood*²⁵.

Admitimos que la relación con la hepcidina pudiese ser rebatida por la sugerencia de Ganz de que la hepcidina, al correlacionarse con la ferritina, es indetectable o baja o en la ADH, mientras que es alta solo en la inflamación²⁴.

Los genes: el énfasis en caucásicos puede estar relacionado con una alteración genética aplicable con cualquiera de los siguientes ejemplos experimentales. En el gen de la proteína transportadora llamada MTP1, que se expresa en el sistema retículo endotelial y el SNC embrionario³¹. Quizás en el Trf 1 del ciclo experimental de la transferrina, necesario para la absorción de hierro por la célula eritroide y para el desarrollo neurológico³². En la exportación de proteínas para el equilibrio de la síntesis de heme y del receptor subgrupo C del virus de la leucemia felina (FLVCR). El feto de los ratones con nulo FLVCR muestran deformidad craneofacial y de extremidades³³. Esto nos recuerda las deformidades por talidomida en los bebés del Reino Unido en la década del 1960³⁴. En aquel tiempo Pamela Fullerton vinculó una neuropatía periférica grave al uso en adultos de la talidomida³⁵.

Cuarenta años más tarde Carlson propone que la ingesta materna insuficiente de hierro, más el déficit de hierro neonatal, afectan el perfil genómico del hipocampo en desarrollo, provocando defectos neurológicos y del comportamiento³⁶.

La anemia por déficit de hierro ferro-refractaria (esto es *iron refractory iron deficient anemia* [IRIDA]) en familias mediterráneas con alteración del cromosoma 22q12-13 ha tomado

singular importancia. Finberg estudió familias afectadas por IRIDA con mutación del gen *TMPRSS6*³⁷, mencionando niveles inapropiados de hepcidina.

Infección: a ese respecto despierta nuestro interés un informe de Pavithran de que la infección por *Helicobacter pylori* pueda encontrarse en pacientes con IRIDA, y que la mejoría clínica del IRIDA se retarda hasta que se complete el tratamiento del *Helicobacter pylori*³⁸.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Deseamos agradecer al Dr. Zacarías Garib y a la Dra. Patricia Grullón su ayuda en asesorar los conceptos y cálculos epidemiológicos. También a la Lcda. María Luisa Santoni por corregir el texto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. *Helicobacter pylori* associated to neuropathy accompanied by new daily persistent headaches and vertigo. *J Neurol Sci.* 2005;238:S194.
2. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. Clinical and neurophysiological characteristics of a chronic sensory polyneuropathy associated to *Helicobacter pylori* seropositivity. [consultado 10 Feb 2007]. Disponible en: <http://cdnp.org.do/docs/revistadigita/2007/1.Santoni.Helicobacter.pdf>
3. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. Características clínicas y neurofisiológicas de la Gamopatía E polineurítica. *Rev Neurol Arg.* 2000;25:75-85.
4. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. Clinical characteristics and comorbidity in 72 cases of peripheral nerve disease associated to increased IgE. *CDNP Neuropsicofarmacología.* 2008;5: 43-4.
5. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. Letter to the editor on a paper by Kimura A, Yoshiro H, Yuasa T. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient with hyper IgEemia. *J Neurol Sci.* 2005;231:89-93. *J Neurol Sci.* 2009;285:270.
6. Santoni JR. Etiology of peripheral neuropathy: Iatrogenic and immune related. En: Kameyama M, Wibowo BS, editores. *Peripheral neuropathy.* Tokyo: Professional Postgraduate Services; 1988. p. 12-20.
7. Santoni Mendoza JR, Santoni Williams CJ. El FTA-ABS en el diagnóstico de neurosífilis en la práctica neurológica: prevalencia de la neuropatía periférica. *Rev Dom Dermatol.* 2012;39:6-9.
8. Thurlbeck WM, Churg AM. *Pathology of the lung.* 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 1995. p. 404-26.
9. Wolf M, Rose H, Neal-Smith R. Case 28-2005. A 42 year old man with weight loss, weakness and a rash. *N Eng J Med.* 2005;353:11-5.
10. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 1999;122:427-39.
11. Garg S, Wright A, Reichwein R, Boyer P, Towfighi J, Kothari MJ. Multiple mononeuropathy secondary to sarcoidosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107:140-3.
12. Kabakus N, Ayar A, Kurtulus-Yoldas T, Ulvi H, Dogan Y, Yilmaz B. Reversal of iron deficiency anemia-induced peripheral neuropathy by iron treatment in children with iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr.* 2002;48:204-9.
13. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia and delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:683-90.
14. Beirão I, Almeida S, Swinkels D, Costa PMP, Moreira L, Fonseca I. Low serum levels of prohepcidin, but not hepcidin-25, are related to anemia in familial amyloidosis TTR V30M. *Blood Cells Mol Dis.* 2008;41:175-8.
15. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes.* 2002;51:2348-54.
16. Said G, Lacroix C, Lozeron P, Robert A, Planté V, Adams D. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain.* 2003;126:376-85.
17. Allen RP, Early CJ. Restless legs syndrome: A review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18:128-47.
18. Fermín R, Rolfs A, Roa P, Pérez E, Jiménez R, Oviedo J, et al. Missense PANK2-mutation without the «tiger's eye»-MR findings in a large group of patients with Pantothenase Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN). *J Mag Resonan Imaging.* 2011;32:788-94.
19. García-Castiñeiras S. Iron, the retina and the lens: A focused review. *Exp Eye Res.* 2010:90.
20. Aguilar-Martínez P, Schved J-F, Brissot P. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1185-94.
21. Ganz T. Hepcidin a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102: 783-8.
22. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pederson BK, et al. IL-6 mediates hypoferrinemia of inflammation by inducing synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113:1271-6.
23. Andrews NC. Anemia of inflammation: The cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest.* 2004;113:1251-3.
24. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood.* 2008;112:4292-7.
25. Andrews NC. Forging a field: The golden age of iron biology. *Blood.* 2008;112:219-30.
26. Fermin de Sanchez S. Examen neurológico práctico: su interpretación clínica. Sto. Domingo: Instituto Tecnológico de Santo Domingo; 2002. p. 13-11.
27. Grady HJ, Jacobs DS, Olsowka ES. Chemistry. En: Jacobs DS, DeMott WR, Grady HJ, Horvat RT, Huestis DW, Kasten BL, et al., editores. *Laboratory test handbook.* Hudson (Cleveland): Lexi-Comp Inc; 1996. p. 61-224.
28. Brodal A. The somatic afferent pathways. *Neurological Anatomy.* New York: Oxford University Press; 1969. p. 31-116.
29. DeLisa JA, Lee HZ, Baran EM, Lai KS, Spielholz N. Manual of nerve conduction velocity and clinical neurophysiology. 3rd ed. New York: Raven Press; 1994. p. 68-148.
30. Jeong SY, Rathore KI, Sculz K, Ponka P, Arosio P, David S, et al. Dysregulation of iron homeostasis in the CNS contributes to disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci.* 2009;29:610-9.
31. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 2000;275:19906-12.
32. Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, Kuo F, Andrews NC. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system. *Nat Genet.* 1999;21:396-9.

33. Keel SB, Doty RT, Yang Z, Quigley JG, Chen J, Knoblaugh S, et al. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. *Science*. 2008;319: 825–8.
34. Grainger RG, Morris AH, Ward P. Phocomelic deformity and maternal thalidomide administration-A report of four cases. *Br J Radiol*. 1962;35:687–91.
35. Fullerton PM, O'Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: A clinical, electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1968;31:543–51.
36. Carlson ES, Magid R, Petryk A, Georgieff MK. Iron deficiency alters expression of genes implicated in Alzheimer disease pathogenesis. *Brain Res*. 2008;1237:75–83.
37. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nature Genetics*. 2008;40:569–71.
38. Pavithran K, Arjun R, Aruna R, Thomas M. Refractory iron deficiency anemia –Is *Helicobacter pylori* the culprit. *Medscape General Medicine*. 2003;5:34–5.