

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DE LA FUNCIÓN NEUROMUSCULAR EN UNA POBLACION INTOXICADA CON PLOMO

O. M. GENOVESE * — MARCELA PANIZZA * — HONORINA CONTI **
ALCIRA BATTLE *** — R. E. P. SICA *

RESÚMEN — Un grupo de 12 pacientes con cifras elevadas de plumbemia y disminuidas de ALA D fueron estudiados electrofisiológicamente. Se efectuaron las siguientes determinaciones: amplitud de potencial evocado muscular; latencia distal motora; velocidad de conducción motora en los nervios mediano, ciático popliteo externo y radial; velocidad de conducción sensitiva y amplitud del potencial evocado sensitivo de nervio en el mediano; exploración electromiográfica convencional; estudio de la transmisión neuromuscular, mediante estimulación repetitiva del nervio ciático popliteo externo a diversas frecuencias, con registro de la amplitud del potencial en músculo tibial anterior. Los datos obtenidos fueron comparados con controles. Se buscaron correlaciones entre las determinaciones bioquímicas y los diferentes hallazgos electrofisiológicos que a su vez se correlacionaron entre si y también con el tiempo de evolución de la intoxicación. Los hallazgos pusieron de manifiesto la presencia de neuropatía axonal junto a moderada desmielinización. La exploración de la transmisión neuromuscular mostró ocasional decremento o incremento de la amplitud del potencial muscular evocado, hechos que suponen cierta participación de la unión neuromuscular. Se halló correlación solamente entre disminución de ALA D y la disminución de las amplitudes del potencial sensitivo del mediano y el evocado muscular del mismo nervio y con la disminución de la VCM del nervio radial. Una débil relación se observó entre el tiempo de exposición y la disminución de la VCS del nervio mediano y VCM del radial. Las determinaciones bioquímicas y el tiempo de exposición transcurridos no probaron ser parámetros sensibles para determinar el grado de afectación del sistema nervioso periférico. El conjunto de hallazgos sugiere que el desarrollo de la neuropatía puede estar ligado a factores individuales de predisposición al daño nervioso.

An electrophysiological study of the skeletal muscle and the peripheral nerve in patients with lead intoxication.

SUMMARY — A comprehensive electrophysiological examination of the peripheral nervous system was carried out in 12 patients who proved to be toxicated with lead (high lead blood levels, and diminished activity of the delta-aminolevulinatase, ALA D, in erythrocytes). Maximal motor nerve conduction velocities and terminal latencies were investigated in the median, radial and deep peroneal nerves. Also the amplitude of the evoked muscle response (M wave) was measured in thenar, extensor longus and extensor digitorum brevis muscles. Sensory conduction velocity and amplitude of the nerve compound action potential were measured at the median nerve. Tibialis anterior muscle responses to deep peroneal nerve repetitive stimulation were also explored. Conventional needle electromyogram was performed in the deltoid and tibialis anterior muscles. Slight diminished motor and sensory conduction velocities were found as well as a reduction of the amplitude of the evoked muscle response of the compound sensory action potential. Four out of the 12

Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires: * Sección de Electroneurofisiología Clínica, Servicio de Neurología; ** División de Clínica Médica. *** Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Buenos Aires.

Sección Electroneurofisiología Clínica, División Neurología, Hospital J. M. Ramos Mejía — Urquiza 609 — Buenos Aires — Argentina.

patients tested showed either decremental or incremental amplitude of the muscle response with nerve repetitive stimulation. A electromyographical diminished interference pattern was found in all patients tested. Most of the remaining motor unit potentials were fragmented or polyphasic. Just one patient disclosed potentials of enhanced duration and amplitude. No relationship was found between blood lead levels or ALA D erythrocytes concentration and the different electrophysiological tests performed, except between reduced ALA D concentration and diminished amplitudes of the M wave and of the sensory compound action potential, and also between ALA D and diminished radial motor conduction velocity. Only a slight relationship was found between timing of toxication and diminished sensory conduction velocity of the median nerve and motor conduction velocity of the radial nerve. Biochemical determination and timing of toxication did not prove to be useful tools for predicting peripheral nervous system damage. The findings suggest that the neuropathy which develops in lead intoxication is probably related mainly to individual predisposition rather than to lead blood levels and ALA D erythrocytes concentration.

Es conocido el efecto lesivo del plomo sobre el sistema nervioso 1,9,11,14. La amplia difusión del mismo en la industria moderna y las condiciones precarias de higiene laboral siguen proporcionando nuevos casos de intoxicación.

El objeto de este trabajo ha sido estudiar electrofisiológicamente a una población intoxicada de manera crónica, comprobada por las alteraciones bioquímicas, buscando correlaciones entre exámenes de laboratorio y manifestaciones electromiográficas que señalasen daño del sistema nervioso periférico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos — Se estudió un grupo de 12 pacientes, 11 del sexo masculino y 1 del sexo femenino, cuya edad promedio fue de 43.5 ± 13.21 años, con extremos entre 26 y 65. Mediante exámenes clínicos y de laboratorio se descartaron causas tóxicas (no Pb), metabólicas, neoplásicas o infecciosas que pudieran inducir alteraciones de sistema nervioso periférico. Todos los pacientes presentaron cifras elevadas de plombemia ($x = 96.5 \pm 34.25$ ug% con valores extremos entre 50 y 175 ug%) (normal hasta 30 ug%). El dosaje de la enzima delta aminolevulinico dehidrasa (ALA D) en glóbulos rojos se halló por debajo del valor umbral en 11 de los 12 pacientes, con media de 0.086 ± 0.053 ug/ml, con valores extremos entre 0.028 y 0.236ug/ml. Un solo paciente presentó valor de ALA D normal (0.317ug/ml) teniendo una plombemia de 50ug% (ALA D normal: mujeres $x = 0.794 \pm 0.24$ ug/ml; hombres $x = 0.69 \pm 0.23$ ug/ml, siendo el valor limite inferior normal 0.3ug/ml). El tiempo de exposición medio fue de 12.5 ± 8.16 años (oscilando entre 2 y 30 años). Los 11 pacientes del sexo masculino desempeñaban tareas en una fábrica de acumuladores la restante paciente utilizaba pinturas para la decoración de cerámicos. Como controles para una o mas determinaciones se utilizaron sujetos sanos, de ambos sexos, con iguales limites de edad, que se diferenciaban de la población estudiada por no haber tenido contacto con el tóxico y por poseer dosajes no alterados de plomo y ALA D.

Técnicas electrofisiológicas — A todos los pacientes se le efectuaron los siguientes estudios: 1. Registro de velocidad de conducción nerviosa motora máxima (VCM), latencia distal motora (LD) en los nervios mediano, radial y ciático popliteo externo (C.P. Ext.) y medida de la amplitud del potencial evocado en músculos de eminencia tenar, supinador largo y pedio respectivamente — Las determinaciones se realizaron con registros de superficie utilizando electrodos de plata de 6 cm de largo por 0.5 cm de ancho, colocados en eminencia tenar para mediano, supinador para radial y pedio para ciático popliteo externo. Se efectuó estímulo con cátodo distal, con intensidad creciente hasta obtener la máxima respuesta M, con una duración de pulso de 0.5 ms. La estimulación proximal se realizó para el n. mediano en la flexura del codo, para el n. radial en el punto de Erb y para el C.P. Ext. en la vecindad de la cabeza del peroné y la distal a nivel de la muñeca a 7 cm del electrodo de registro, en el canal de torsión en el tercio inferior del húmero a 11 cm del registro y en la cara anterior de la pierna a 9 cm del electrodo de registro respectivamente. La velocidad de conducción se determinó calculando el cociente que tiene como dividiendo la distancia existente entre los puntos de estímulo proximal y distal medidos en mm y como divisor la diferencia de latencias proximal y distal expresadas en m obteniendose

los valores en m/seg. 2. Registro de la velocidad de conducción sensitiva (VCS) del nervio mediano — El estudio se efectuó con electrodos de superficie colocados en la muñeca. Se emplearon estimuladores de anillo ubicados en el dedo índice. El estímulo utilizado fue de duración de 0.5 ms y de intensidad creciente hasta obtener respuesta de amplitud constante. El electrodo de tierra fue fijado en la palma. Se determinó la amplitud del potencial hallado y la VCS que resultó del cociente entre distancia entre el cátodo de estimulación y el registro expresados en mm y latencia del potencial hallado en ms. El valor obtenido se expresó en m/seg. 3. Registro electromiográfico — Para ello se utilizaron electrodos de aguja concéntricos de 5 cm de longitud. Se exploraron los músculos deltoides y tibial anterior. En todos los casos se registro la actividad en reposo, al esfuerzo voluntario mínimo y durante la máxima contracción muscular. 4. Estimulación repetitiva — Se realizó en 9 pacientes. Se emplearon para el registro electrodos de superficie, de plata de 4 cm de largo por 0.5 cm de ancho que se colocaron en el músculo tibial anterior en su zona de placas motoras, el de referencia fue fijado en la vecindad, sobre la cara anterior de la tibia. Se efectuó la estimulación del nervio ciático popliteo externo con el cátodo en posición distal ubicado por detrás de la cabeza del peroné, empleandose una duración de estímulo de 0.5 ms y una intensidad supramáxima para la onda M. Se efectuó, a continuación la estimulación repetitiva a 3 Hz durante 2s, 10 Hz durante 1s, 15 Hz durante 2s y 15 Hz durante 5s.

Tratamiento de los resultados — Para la determinación de diferencias entre medias se empleo el cálculo de Student de t. La eventual relación entre dos variables fue explorada con el uso del coeficiente de correlación de Pearson (r). A lo largo del texto las medias se expresan junto a una DS.

RESULTADOS

VCM — Con las técnicas de estudio de la neuroconducción motora, se halló una moderada disminución de VCM en el nervio mediano no así en el radial y ciático popliteo externo que no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los controles. El incremento de LD fue significativo en el grupo investigado en los nervios mediano y C.P. Ext. y no en el radial. Disminución de la amplitud del potencial evocado muscular se registro frente al estímulo de los nervios mediano, radial y C.P. Ext. (Tabla 1). VCS — El estudio de la función sensitiva del nervio mediano mostró disminución de la amplitud del potencial evocado y enlentecimiento de la velocidad de conducción en el grupo probando (Tabla 1). EMG — El estudio electromiográfico mostró pérdida de unidades motoras en el esfuerzo voluntario máximo en todos los pacientes estudiados, las unidades remanentes eran fragmentadas o polifásicas en alta proporción y solo un paciente presentó unidades motoras aumentadas en duración y amplitud. Transmisión neuromuscular — El estudio de la transmisión neuromuscular mostró que a baja frecuencia de estimulación (3 Hz) solo dos pacientes exhibían una muy moderada reducción de la amplitud del potencial muscular evocado (4.65% y 7.14% respectivamente). Por el contrario, con el empleo de frecuencias mas elevadas la tendencia fue a incrementar el valor de la amplitud del potencial muscular, aunque ese incremento superó los valores controles solo en un caso a 10 Hz (93.7%, valor normal hasta 74.2%), en otro a 15 Hz con tiempo de estímulo de 2s (112%, normal hasta 109.6%) y finalmente en dos pacientes a 15 Hz con duración de estímulo de 5s (148.14% y 109.3% para un valor normal hasta 80.3%).

El exámen de la relación entre velocidad de conducción y amplitud del potencial de cada nervio en el grupo intoxicado, mostró que a medida que la conducción motora se enlentecía en los nervios radial y C.P. Ext., la amplitud del potencial evocado motor obtenido en supinador y pedio respectivamente se hacía menor ($r=0.55$, $P<0.1$ para radial y $r=0.59$, $P<0.05$ para C.P. Ext.). Igual comportamiento se observó entre la VCS y la amplitud del potencial en nervio mediano ($r=0.67$, $P<0.05$), en tanto que esa relación estuvo ausente en el análisis del nervio mediano motor, donde VCM y amplitud del potencial evocado muscular se movieron independientemente ($r=0.41$, P n/s). No hubo relación entre los niveles de plomo en sangre y los valores de VCM para mediano ($r=0.20$, P n/s), radial ($r=0.39$, P n/s) y C.P. Ext. ($r=0.15$, P n/s) ni para los de VCS del mediano ($r=0.04$, P n/s). Tampoco la hubo entre el aumento de la plumbemia y la disminución de la amplitud de los potenciales musculares evocados por estímulo en los nervios mediano ($r=0.40$, P n/s), radial ($r=0.18$, P n/s) y C.P. Ext. ($r=0.25$, P n/s) ni con la disminución de la amplitud del potencial sensitivo del nervio mediano ($r=0.20$, P n/s). Los valores de ALA D en el eritrocito se relacionaron solo con la amplitud del potencial sensitivo del nervio mediano

	RADIAL			C.P. EXT.		
	LD	VC	Amplitud PM	LD	VC	Amplitud PM
C	x 3.86 ± 0.33	x 65.13 ± 7.52	x 6.82 ± 3.49	x 4.23 ± 0.57	x 49.16 ± 5.67	x 6.56 ± 2.58
P	x 4.35 ± 2.32	x 64.25 ± 13.04	x 2.47 ± 1.20	x 5.18 ± 0.80	x 46.45 ± 5.22	x 1.80 ± 0.91
P	n/s	n/s	<0.001	<0.005	n/s	<0.001
	MEDIANO MOTOR			MEDIANO SENSITIVO		
	LD	VC	Amplitud PM	VC	Amplitud PN	
C	x 2.95 ± 0.56	x 58.27 ± 5.24	x 8.56 ± 1.07	x 56.8 ± 4.58	x 27.87 ± 11.81	
P	x 4.65 ± 2.51	x 53.16 ± 10.75	x 4.48 ± 2.81	x 50.70 ± 3.65	x 18 ± 5.37	
P	<0.025	<0.1	<0.001	<0.001	<0.005	

Tabla 1 — Tabla comparativa entre controles (C) y probandos (P) de las determinaciones electrofisiológicas efectuadas en los nervios radial, C.P. Ext., mediano motor y mediano sensitivo.

($r=0.79$, $P<0.01$), con la amplitud del potencial muscular evocado por la estimulación del mismo nervio ($r=0.60$, $P<0.05$) y con la VCM del nervio radial ($r=0.50$, $P<0.10$). La relación se estableció de tal manera que a medida que disminuía la concentración de ALA D en el glóbulo rojo también lo hacían los parámetros electrofisiológicos señalados. Por el contrario, ninguna relación se halló entre los niveles de ALA D y el resto de los valores de V, de C y amplitudes de potenciales musculares evocados. Cuando se correlacionó el tiempo de exposición al tóxico con los parámetros electrofisiológicos explorados, solo una débil relación se halló con la VCM del radial ($r=0.55$, $P<0.1$) y VCS del mediano ($r=0.60$, $P<0.1$) de forma tal que a medida que aumentaba el tiempo de exposición esas velocidades se enlentecían, en tanto que fue negativa esta relación con los otros ítems estudiados.

COMENTARIOS

El grupo estudiado, consistente en pacientes con diverso grado de intoxicación plúmbica, comprobado por exámenes de laboratorio, mostró la existencia de una polineuropatía, que comprometía miembros superiores e inferiores, exteriorizada por marcada disminución de las amplitudes de los potenciales evocados musculares y de nervio y con menor compromiso de la VC. Ello implica una alteración primariamente axonal junto a moderada desmielinización. Ambos hechos han sido también demostrados en cobayos con ingestión crónica de plomo⁸ y en ratas en las que la células de Schwann y las vainas de mielina son dañadas mientras los axones muestran también cambios degenerativos^{3,15}. De toda forma, el hecho de haber encontrado valores de conducción nerviosa que no significan desmielinización primaria¹⁰, puede ser un argumento falaz en favor del daño axónico primario, ya que la velocidad de conducción hallada puede estar en relación con la cantidad de espacios internodales comprometidos; así es posible suponer que si la proporción de espacios internodales no comprometidos supera la de los comprometidos y la neuroconducción se mide en un segmento extenso, como en nuestro caso, el valor obtenido promediara la velocidad de conducción de unos y otros espacios y se lentificará progresivamente a medida que se vaya invirtiendo la relación arriba señalada.

El tóxico actuaría por diversos mecanismos, por una parte inhibiendo las enzimas sulfhidríticas o las que dependen de la presencia de grupos sulfhidrilo para su actividad. La manifestación mas clara del efecto inhibitorio del plomo sobre este tipo de catalizadores es el disturbio que produce en la biosíntesis del hemo. Aunque la mayoría de las enzimas de este camino son dependientes de la presencia de grupos $-SH$ y por ende sensibles al Pb, las dos etapas sobre las cuales el tóxico ejerce mayor acción inhibitoria son las que llevan a la formación del porfobilinógeno y a la conversión de coproporfirina III a protoporfirina II². Se ha postulado la existencia de un precursor porfobilinogénico que es, de algun modo, esencial para el mantenimiento de la mielina, cuya inhibición podría ser la etapa inicial del daño de esta última (el saturnismo sería pues una porfiria adquirida)⁷. Por otra parte el plomo produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, con producción de edema intraneural y exudados en el compartimiento endoneural, lo que puede producir daño de la célula de Schwann por presión o indirectamente por isquemia. Además la inhibición de las enzimas con grupos $-SH$ ubicadas en el soma de la neurona, muy probablemente altere sus funciones metabólicas, hecho que podría llevar al daño del axón emergente. Posiblemente, en la intoxicación crónica, la alteración sea producida por la combinación de los diversos mecanismos expuestos^{7,12}.

El trazado electromiográfico observado en estos pacientes sería expresión básicamente del daño del tronco de nervio periférico, aunque uno de ellos presentó también un registro compatible con afectación de motoneurona. Este último hecho fue ya señalado por otros autores y se explicaría por la captación del plomo desde las terminales nerviosas y su viaje hacia la célula en favor del flujo centripeto con la consiguiente lesión de la motoneurona a través del mecanismo explicado precedentemente^{4,5,6}. Si bien el plomo al igual que otros cationes bivalentes, actúa a nivel de la transmisión neuromuscular, produciendo aumento de la liberación espontánea de acetilcolina y disminución de su liberación evocada¹³, no hemos encontrado, con estimulación repetitiva a bajas y altas frecuencias cambios mayores respecto de los controles en el estudio de la transmisión neuromuscular, aunque el hallazgo de ocasional decremento y/o incremento de la amplitud del potencial muscular evocado a baja y alta frecuencia de estimulación respectivamente, suponen cierta participación de la unión neuromuscular en algunos pacientes, siendo lo mas frecuentemente observado una tendencia al incremento de la amplitud del potencial evocado, hecho que quizás pueda atribuirse a un impedimento inicial en la captación de Ca^{+} por la terminal sináptica. Las anomalías electrofisiológicas encontradas mostraron escaso correlato con las alteraciones bioquímicas. Así solo fue posible hallar leve correlación entre la disminución de los valores de ALAD en el glóbulo rojo y la caída de las amplitudes de los potenciales sensitivos del nervio mediano y el de contracción muscular evocado por estímulo del mismo nervio y con la disminución de la velocidad de conducción del nervio radial. Menos sensible aún que la determinación de ALAD, fue la concentración de plomo en sangre ya que ella no guardó relación con ninguno de los hechos electrofisiológicos investigados. Cuando se analizó la relación entre el tiempo de exposición y la neuroconducción se observó solo una débil correlación con la disminución de la VCM del radial y con la VCS del mediano, que probablemente sea la expresión de que con el transcurso del tiempo aumenta la desmielinización del nervio. Sin duda no solo la duración de la intoxicación es importante sino también el nivel de exposición. Esta última variante es mas difícil de cuantificar por los cambios de situación laboral a los que estan sujetos muchas veces los trabajadores expuestos. Estos dos factores (tiempo y nivel de exposición) influyen sin duda en los modelos experimentales donde las condiciones son controladas, pero no en la práctica clínica por lo arriba expresado.

Por lo expuesto es posible suponer que la neuropatía plúmbica depende esencialmente de factores individuales, que explicarían porque individuos con tiempo prolongado de exposición no tienen mayor grado de lesión, como si hubiese una población resistente, que no muestra signos de afectación del sistema nervioso periférico.

Por otra parte los elementos que objetivamente podrían utilizarse para evaluar el grado de afectación, como el tiempo de exposición y determinaciones bioquímicas no son útiles para cuantificar el grado de lesión del sistema nervioso periférico, hecho quizás explicable por esa susceptibilidad individual a la que hacemos referencia y cuyas características son por ahora desconocidas. Es por ello que, como a priori no es posible determinar cual población es sensible a la lesión, resultaría de utilidad la realización periódica de estudios electromiográficos y registro de VC en las personas expuestas al Pb para poder descubrir alteraciones incipientes y actuar lo mas precozmente posible.

REFERENCIAS

1. Bistritsky O, Genovese O, Sanz O, Conti H, Battle A, Rossi D, Contreras M, Sica REP — Estudio electrofisiológico en una población en contacto con plomo: sistema nervioso periférico. XXIV Congreso Argentino de Neurología, San Luis, 1984.
2. Brown N — Comunicación personal.
3. Coria F, Berciano M, Berciano J, Lafarga M — Axon membrane remodeling in the lead-induced demyelinating neuropathy of the rat. *Brain Res* 291:369, 1984.
4. Conradi S, Ronnevi L, Stibler H. — Serum protein binding of lead in vitro in amyotrophic lateral sclerosis patients and controls. *J Neurol Sci* 37:95, 1978.
5. Conradi S, Ronnevi L, Vesterberg O — Increased plasma levels of lead in patients with amyotrophic lateral sclerosis compared with controls subjects as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 41:389, 1978.
6. Conradi S, Ronnevi L, Vesterberg O — Lead concentration in skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis patients and control subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 41:1001, 1978.
7. Feldman R, Hayes M, Younes R, Aldrich F — Lead neuropathy in adults and children. *Arch Neurol* 34:481, 1977.
8. Fullerton R — Chronic peripheral neuropathy produced by lead poisoning in Guinea pigs. *J Neuropath Exp Neurol* 25:214, 1966.
9. Genovese O, Panizza M, Battle A, Sanz O, Conti H, Sica REP — Estudio de la función neuromuscular en una población intoxicada con plomo. XXV Congreso Argentino de Neurología. Mar del Plata, 1985.
10. Kimura J — Principles and pitfalls of nerve conduction studies. *Ann Neurol* 16:415, 1984.
11. Kowai M, Toriumi H, Kalagiri Y, Maruyama — Home lead-work as a potential source of lead exposure for children. *Int Arch Occup Environ Health* 53:37, 1983.
12. Lampert R, Schochet S — Demyelination and remyelination in lead neuropathy: electron microscopic studies. *J Neuropath Exp Neurol* 27:527, 1968.
13. Manalis R, Cooper G, Pomeroy S — Effects of lead on neuromuscular transmission in the frog. *Brain Res* 294:95, 1984.
14. Niklowitz W — Neurofibrillary changes after acute experimental lead poisoning. *Neurology* 25:927, 1975.
15. Schlaepfer W — Experimental lead neuropathy: a disease of the supporting cells in the peripheral nervous system. *J Neuropath Exp Neurol* 2:401, 1969.