

ADN polimerasa y desplazamiento de los diversos factores de crecimiento (IGF-1, factor de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento transformadores, NGF) de sus respectivos receptores. La neurotoxicidad por suramina es un efecto limitante de dosis con dos patrones neuropáticos diferentes: uno es la polineuropatía axonal dependiente de la longitud y el otro una polirradiculoneuropatía desmielinizante subaguda (Chaudhry et al, 1996). La neuropatía sensitivomotora distal ocurre en un 30-55% de los pacientes y se presenta con parestias y debilidad distal de las piernas. Aproximadamente el 15% de los pacientes desarrolla una afectación subaguda, con polirradiculoneuropatía desmielinizante. Una grave flacidez y debilidad generalizadas con afectación respiratoria y bulbar. estudios de conducción nerviosa que concuerdan con una desmielinización, aumento de las concentraciones de proteínas en el LCR e inflamación perivascular en la biopsia del nervio safeno son hallazgos habituales que hacen a esta neuropatía virtualmente indistinguible del SGB o CIDR. La neuropatía grave se produce de manera predominante en el pico de las concentraciones plasmáticas de suramina superiores a 350  $\mu\text{g/ml}$ . La suramina puede causar una desmielinización inflamatoria por sus varios efectos inmunomoduladores. Los pacientes mejoran después de interrumpir la toma del fármaco y someterse a plasmaféresis.

### **Tacrolimus**

El tacrolimus, un antibiótico macrólido, posee un potente efecto inmunosupresor y se emplea en los trasplantes de órganos. Alrededor del 30% de los pacientes pueden desarrollar efectos adversos, como epilepsia, leucoencefalopatía, cefaleas occipitales, temblor y mutismo acínético. Raramente, también, puede causar uno de los dos tipos de neuropatía periférica: una neuropatía axonal grave, pero reversible, que se produce días después del tratamiento y una neuropatía desmielinizante similar a una CIDP 2-10 semanas después del tratamiento. Los hallazgos electrofisiológicos y la biopsia del nervio, además del LCR, son los observados habitualmente en las neuropatías desmielinizantes. Se desconoce la causa de la degeneración axonal, pero la variedad desmielinizante puede estar causada por un proceso inmunitario, ya que algunos pacientes mejoran después de la plasmaféresis o la administración de inmunoglobulinas intravenosas.

### **Taxanos**

Los taxanos, paclitaxel y docetaxel, han tenido un papel significativo en el tratamiento de varias neoplasias malignas. Igual que los antitumorales más nuevos, las epotilonas, se unen a la P-tubulina de los microtúbulos, interfiriendo en el ensamblaje y el desensamblaje dinámico de los microtúbulos del huso mitótico y abortando la división celular y causando la muerte celular. Los microtúbulos axonales también contienen p-tubulina y la unión de estos fármacos a los microtúbulos altera el transporte axonal. El paclitaxel también puede lesionar las mitocondrias axonales, lo que contribuye aún más a la neuropatía (Flatters y Bennet, 2006). Una ganglionopatía sensitiva dependiente de la dosis aparece con dosis superiores a los 250  $\text{mg/m}^2$  de área de superficie corporal. Las dosis acumuladas mayores de 1.000  $\text{mg/m}^2$  invariablemente dan como resultado una neuropatía sensitivomotora. Las parestias urentes, pérdida sensitiva que afecta a todas las modalidades sensitivas, y la arreflexia. se ven seguidas de ataxia sensitiva y debilidad distal leve. La debilidad incapacitante es rara excepto en presencia de factores de riesgo añadidos, como neuropatía diabé-

tica preexistente, neuropatía hereditaria o tratamiento combinado con otros agentes quimioterápicos como el cisplatino. Pocas veces también se observan neuropatías craneales o una disfunción autónoma. La neuropatía suele mejorar cuando se reduce la dosis del fármaco o una vez finalizado el tratamiento. Esto puede tardar varios meses. En caso de síntomas dolorosos se ofrece el tratamiento habitual de los síntomas. Se han probado experimentalmente y en ensayos varios neuroprotectores, como factor inhibidor de la leucemia, amifostina (un antioxidante), glutamina y vitamina E. De éstos, sólo los dos últimos tuvieron un ligero efecto protector frente a la neuropatía (Lee y Swain, 2006).

El docetaxel se utiliza en el cáncer metastásico de mama y de ovarios, y causa una neuropatía sensitiva dependiente de la dosis similar a su compuesto relacionado. Los síntomas motores se presentan sólo en los pacientes con afectación más grave (New et al, 1996).

### **Talidomida**

La talidomida se introdujo como un agente sedante-hipnótico en la década de 1950, pero fue retirado del mercado cuando se pusieron en evidencia sus desastrosas propiedades teratogénicas. El fármaco puede, sin embargo, ser utilizado en el tratamiento del eritema nudoso leproso y de otras alteraciones raras de la piel, en la enfermedad del injerto contra el huésped, en algunas complicaciones de la infección por el VIH, y en el mieloma múltiple y otras neoplasias. Este compuesto debe sus efectos terapéuticos a la inhibición de la producción del TNF- $\alpha$  y a sus propiedades antiangiogénicas. La talidomida causa degeneración de los ganglios dorsales con una afectación selectiva de motoneuronas de diámetro grueso o una neuropatía axonal sensitiva dolorosa dependiente de la longitud. Clínicamente se presenta con parestias dolorosas distales y adormecimiento acompañados de signos importantes, como el eritema palmar y las uñas quebradizas. En la mayoría de los pacientes la neuropatía se relaciona con la dosis, y se produce después de altas dosis o de una administración crónica tras más de 6 meses (Tosi et al, 2005). En general, dosis acumulativas mayores de 100 g causan una neuropatía significativa, y la neuropatía es rara con dosis acumulativas menores de 20 g. Después de interrumpir el fármaco, los síntomas y los signos mejoran de forma lenta, aunque con frecuencia se observa *coasting*. Debido a que la talidomida produce una neurotoxicidad dependiente de la dosis, la monitorización en busca de neuropatías periféricas mediante exploración física y estudios de conducción sensitiva permite la detección temprana de la neuropatía, lo que evita una discapacidad grave (Cavaletti et al, 2004; Plasmati et al, 2007).

La lenalidomida, un análogo de la talidomida, es un inmunomodulador más potente y causa una neuropatía con menos frecuencia o gravedad.

La gilotimida, un componente estructuralmente relacionado con los hipnóticos, puede producir una poliganglionopatía sensitiva similar en pacientes que reciben una dosis alta durante algunos meses.

### **L-triptófano**

Un síndrome inusual denominando síndrome eosinofilia-mialgia se describió en 1989 en individuos que tomaban preparaciones que contenían L-triptófano. Una polineuropatía sensitivomotora axonal grave, asociada a veces con inflamación y vasculopatía, fue una manifestación importante en algunos pacientes. El síndrome se parecía en gran medida al síndrome del aceite tóxico español. La re-

cuperación de la neuropatía fue lenta y, a veces, incompleta. El síndrome ya no se ha observado desde la eliminación del triptófano contaminado.

### Alcaloides de la Vinca

La vincristina, el alcaloide de la Vinca más utilizado en regímenes de quimioterapia, produce una polineuropatía sensitivomotora dependiente de la longitud como efecto adverso limitante de la dosis. La vinblastina y los dos derivados semisintéticos vindesina y vinorelbina son menos neurotóxicos. Los alcaloides de la Vinca actúan inhibiendo el huso mitótico. Igual que los taxanos, su neurotoxicidad se relaciona con la unión a la tubulina, lo que interfiere con el ensamblaje axonal de los microtúbulos, afectando así el transporte axonal.

La vincristina produce una neuropatía dependiente de la dosis con síntomas sensitivos que empiezan con 5 mg y síntomas motores a dosis acumuladas de 30-50 mg, con síntomas sensitivos. Existen varios informes de vincristina como inductora de parálisis grave a dosis convencionales en pacientes con neuropatía hereditaria preexistente. Las parestesias, que a menudo comienzan antes en los dedos de las manos que en los pies, y la pérdida de los reflejos de tobillo son los hallazgos iniciales comunes. Posteriormente aparecen debilidad muscular distal y progresión de la afectación sensitiva. La disfunción autónoma, particularmente gastroparesia, estreñimiento y en ocasiones íleo paralítico y retención urinaria, son manifestaciones tempranas. La debilidad, a menudo acompañada por dolores musculares, puede evolucionar de manera rápida hacia una afectación motora grave. En ocasiones pueden aparecer mononeuropatías aisladas. La afectación de los nervios craneales ocurre con frecuencia e incluye pérdida sensitiva en el trigémino, alteraciones de la motilidad ocular, debilidad facial y, con frecuencia, parálisis de nervio laríngeo recurrente.

Los estudios electrofisiológicos reflejan la degeneración de los axones distales. Los SNAP están reducidos en amplitud, pero la velocidad de conducción nerviosa está conservada. En el EMG se ob-

serva denervación en los músculos distales. Las características anatómicas predominantes son la degeneración axonal y los cambios miopáticos con inclusiones esferomembranasas en las fibras musculares detectadas por microscopio electrónico. La reducción en la dosis o la retirada del fármaco en un estadio temprano permiten, en general, la recuperación completa. En hasta el 60% de los pacientes pueden continuar los síntomas sensitivos residuales y la ausencia de los reflejos tendinosos, y las anomalías electrofisiológicas continúan. La coadministración de ácido glutámico o péptido sintético derivado hormonal adrenocorticotrópico ORG 2766 ha demostrado resultados prometedores al reducir la intensidad de la neuropatía por vincristina en estudios preclínicos, pero en ensayos clínicos no ha demostrado beneficios. Las neurotrofinas también presentan efectos neuroprotectores en estudios experimentales, aunque hay reticencia al uso de este compuesto en pacientes con neoplasias establecidas debido a la preocupación de que estos factores de crecimiento puedan estimular el crecimiento tumoral.

## NEUROPATÍAS ASOCIADAS CON INFECCIONES

La neuropatía periférica se presenta en varias enfermedades infecciosas, entre las que se incluyen infecciones víricas, enfermedades por priones, infecciones bacterianas e infecciones parasitarias, lo que hace que este grupo de neuropatías sea uno de los más amplios del mundo. Es importante identificarlas porque con frecuencia pueden prevenirse o tratarse (Said, 2007).

### Infecciones víricas y neuropatías

#### *Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1*

La infección por el VIH-1 se asocia con una amplia variedad de síndromes de neuropatía periférica, que pueden presentarse desde la seroconversión hasta los estadios avanzados de sida (Tabla 80.29;

**TABLA 80.29 Neuropatías asociadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana**

NEUROPATÍAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTADIO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1
Polineuropatía simétrica distal	Dolor, pérdida sensitiva	Tardío: CDC IV, sida, ARC
Neuropatía autónoma		
Inducida por tratamiento	ddC, ddl, 3TC, d4T, FIAU	
Polirradiculoneuropatía lumbosacra	Síndrome de cola de caballo	Tardío: CDC IV, sida
Radiculopatía por CMV	Pleocitosis en LCR (células polimorfonucleares)	
Linfoma	Citología de LCR (células neoplásicas)	
Síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa	Linfocitosis CD8	
Mononeuropatías múltiples	Mononeuropatías de limitadas a extensas	CDC III-IV; ARC, sida
Vasculitis		
CMV		
Linfoma		
Polineuropatías desmielinizantes Inflamatorias	Síndrome de Guillain-Barré o PDCI; pleocitosis de LCR	Temprano: CDC I-II
Mononeuropatía craneal	Parálisis facial	Temprano: CDC I-III
Neuronopatía sensitiva	Ataxia sensitiva	Temprano: CDC I-III
Radiculitis por herpes zóster	Erupción vesicular en dermatoma	Temprano y tardío

ARC: complejo relacionado con el sida; CDC I-IV: sistema de clasificación de los estadios I-IV de la infección por el VIH de los Centers for Disease Control and Prevention; CMV: citomegalovirus; ddC, ddl, 3TC, d4T, FIAU: dideoxicitidina, dideoxinosina, lamivudina, estavudina y flavudina, respectivamente; sida: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH: infección por el virus de la Inmunodeficiencia humana.

v. Capítulos 57E y 57F) (Comblath y Hoke, 2006; Ferrari et al, 2006). Algunas de estas neuropatías son específicas de la infección por el VIH y la mayoría se parecen a las neuropatías observadas en pacientes sin VIH. No está totalmente claro por qué algunos pacientes infectados por el VIH-1 desarrollan una neuropatía y otros no lo hacen. Se ha planteado la posibilidad de un haplogrupo T mitocondrial más frecuente en los que desarrollan una neuropatía (Hulgan et al, 2005). Las neuropatías de la infección por el VIH-1 se han clasificado en neuropatías que aparecen de forma temprana y tardía en el curso de la enfermedad. El recuento de CD4 es inversamente proporcional a la frecuencia de la neuropatía, con recuentos normales en neuropatías inflamatorias desmielinizantes y recuento bajo en polineuropatías distales simétricas y polirradiculopatía lumbosacra. La prevalencia estimada de polineuropatía periférica en pacientes con infección por el virus VIH-1 varía entre el 15 y el 30% cuando se utilizan los hallazgos clínicos como diagnóstico, y se incrementa de manera sustancial si se emplean las variables electrofisiológicas para la inclusión. Más del 75% de los pacientes con sida presentan evidencias patológicas de afectación de los nervios periféricos en la autopsia. Aunque la incidencia de neuropatía por el VIH se ha reducido en los últimos años por la introducción de la TARGA, su prevalencia ha aumentado ya que estos pacientes ahora viven más. Debe señalarse que las manifestaciones neuropáticas de la infección por el VIH-1 raramente son aisladas y con frecuencia se asocian con una afectación del SNC o del músculo, lo que lleva a que el diagnóstico exacto sea aún más difícil.

#### ***Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias agudas y crónicas***

De las neuropatías que se producen en la infección por el VIH-1, la AIDP y la CIDP predominan durante la seroconversión y en estadios tempranos de la enfermedad.

Una neuropatía de características clínicas desmielinizante inflamatoria aguda y electrofisiológicamente indistinguible del SGB puede presentarse en individuos con serología positiva para el VIH-1. Su curso clínico, la recuperación espontánea o la respuesta a la plasmáfèresis o al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas son similares a los del SGB no relacionado con el VIH-1. Las proteínas del LCR están aumentadas ( $> 100$  mg/dl), y en los nervios y en las raíces nerviosas se encuentran desmielinización o desmielinización y degeneración axonal mixta, con inflamación importante. La intensidad de la inflamación es más pronunciada de lo habitualmente observado en el SGB sin VIH. La principal diferencia entre la polirradiculoneuropatía aguda del VIH-1 y el SGB no relacionado con VIH-1 es la pleocitosis del LCR, que oscila entre 10 y 50 células/jl y la seropositividad al VIH-1.

La CIDP puede presentarse asociada con la infección por VIH-1 en forma similar a los pacientes con VIH-1 seronegativos. La pleocitosis del LCR y la presencia en las muestras de biopsia del nervio safeno de importantes infiltrados inflamatorios primariamente constituidos por linfocitos T citotóxico-supresores y macrófagos distinguen a estos pacientes de los casos de PDCI en pacientes con serología VIH-1 negativa. Aunque la neuropatía con frecuencia es simétrica, puede predominar en un lado o afectar de forma destacada a una o más raíces de nervios raquídeos. Los pacientes también pueden manifestar dolor espontáneo y parestesias, a veces graves. Es recomendable realizar una serología para el VIH-1 en los pacientes con una neuropatía desmielinizante adquirida que presentan unos antecedentes de potenciales conductas de riesgo para la infección por el VIH-1 o que han tenido resultados de laboratorio sospechosos, como la

pleocitosis del LCR, serología para hepatitis B positiva o hipergamaglobulinemia policlonal. En una amplia serie de pacientes de una ciudad, el 8% de los pacientes con neuropatías desmielinizantes inflamatorias tenían pruebas serológicas positivas para el VIH-1. La plasmáfèresis o las IgIV son el tratamiento de elección de las polineuropatías desmielinizantes inflamatorias, tanto crónicas como agudas, si la enfermedad es lo suficientemente grave como para justificar esta intervención.

#### ***Mononeuropatía y mononeuropatías múltiples***

Aunque la afectación aislada de los nervios craneales únicos, en particular del nervio facial, puede producirse en la fase asintomática o en las fases sintomáticas tempranas de la infección por el VIH-1, las mononeuropatías múltiples asociadas con la enfermedad por el VIH-1 ocurren con más frecuencia en estadios tardíos de la enfermedad. Las mononeuropatías múltiples pueden asociarse con una sobreinfección (entre las que se incluyen el herpes zóster, CMV, hepatitis C y sífilis), con una infiltración linfomatosa o con una vasculitis necrosante.

La neuropatía facial unilateral o bilateral puede acompañar a la seroconversión del VIH-1. Los pacientes con afectación de uno o dos nervios craneales o espinales y que presentan un recuento de CD4 superior a 200 células/pl con frecuencia tienen un buen pronóstico, y muchos se recuperan de manera espontánea. Por otro lado, las mononeuropatías múltiples con déficits graves ocurren con más probabilidad en pacientes inmunocomprometidos con sida con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/pl; en estos pacientes deben descartarse la infección por CMV. Si este virus no puede demostrarse, la etiología más probable es la vasculitis nerviosa periférica. Las biopsias del nervio en las mononeuropatías múltiples demuestran una disminución multifocal de la densidad de las fibras mielínicas, degeneración de las fibras, alteraciones intersticiales dominadas por infiltrados epineurales de células mononucleares y necrosis de las paredes de los vasos. Las células de Schwann pueden estar infectadas de forma directa por partículas del virus VIH-1 (Mahadevan et al, 2001).

Cuando se sospecha clínicamente o se confirma la infección por CMV, debe comenzarse de inmediato el tratamiento con ganciclovir. Otros tratamientos que han demostrado ser efectivos en casos aislados son los corticosteroides, la plasmáfèresis, la IgIV y el foscarnet. El empleo de corticosteroides puede ser visto como de riesgo desde el punto de vista teórico, pero son sorprendentemente bien tolerados.

#### ***Polineuropatía simétrica distal***

La neuropatía relacionada con la infección por el virus del VIH-1 más frecuente es la polineuropatía simétrica distal dolorosa. El comienzo suele ser con pies adormecidos, parestesias dolorosas y pérdida sensitiva distal, combinadas con una debilidad distal leve y disfunción autónoma. Si bien los reflejos aquileos suelen estar deprimidos o se encuentran ausentes, en algunos casos pueden estar exagerados otros reflejos tendinosos. En pacientes con polineuropatía simétrica distal sintomática, en los estudios de conducción nerviosa se observan respuestas sensitivas y motoras *borderline* o de baja amplitud, con frecuencia acompañadas de cambios denervatorios en los músculos distales. En las evaluaciones electrofisiológicas de los pacientes con infección por el VIH-1 se demuestra que hasta un tercio tienen afectación de nervios periféricos. En la biopsia del nervio safeno se observa pérdida de fibras mielínicas y fibras desmielinizadas con alteraciones intersticiales no distintivas. Aunque en la biopsia de piel se ve una reducción de la densidad de las

fibras nerviosas, un aumento de la frecuencia de varicosidades y la fragmentación de las fibras (Keswani et al, 2002), esto no tiene valor diagnóstico específico. La gravedad del dolor neuropático y la elevación del umbral de detección distal de la temperatura en la polineuropatía simétrica distal parecen correlacionarse con las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 (Simpson et al, 2002). Aunque el riesgo de desarrollar una neuropatía puede relacionarse con la edad, la etnia blanca, la presencia de diabetes, un recuento CD4 bajo, una carga vírica aumentada y la exposición a inhibidores de las proteasas (Pettersen et al, 2006), la progresión de la neuropatía parece ser independiente de estos factores. Estudios de cohorte recientes indican que la progresión de la neuropatía sensitiva distal es, de hecho, lenta (Simpson et al, 2006).

Se desconoce la causa de la polineuropatía simétrica distal en la infección por el VIH-1, pero se cree que es improbable la infección directa del nervio periférico. Aunque puede tener un papel la respuesta de los macrófagos inducida por valores bajos de VIH-1 en los ganglios de la raíz dorsal, la infiltración de macrófagos y la liberación de citocinas proinflamatorias parecen ser los mediadores principales de la degeneración axonal de muerte retrógrada. La proteína de la cubierta del VIH-1, gp120, puede causar una hiperregulación de TNF- $\alpha$ , lo que ocasiona la apoptosis de las neuronas sensitivas. También puede causar una lesión axonal directa por la unión a los receptores de las quimiocinas axonales y la activación de la vía de las caspasas, con degeneración axonal distal subsiguiente. El tratamiento específico de la polineuropatía simétrica distal en la infección por el VIH-1 ha resultado decepcionante. Aunque los tratamientos de los síntomas pueden ser de utilidad, los estudios clínicos con NGF, péptido T, plasmáferesis y acupuntura no han demostrado ser eficaces. El interés actual en agentes como la L-acetilcarnitina y el prosapide puede llevar a la realización de futuros ensayos terapéuticos (Simpson, 2002).

Una importante proporción de pacientes con polineuropatía simétrica distal relacionada con el VIH-1 poseen anticuerpos contra el virus linfotrófico T humano tipo 2 (HTLV-2), lo que indica coinfección (Zehender et al, 1995). Las deficiencias nutricionales (sobre todo deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y de folatos) se han implicado, junto con la administración de fármacos neurotóxicos como vincristina, dapsona, INH y nucleósidos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa. La evidencia acumulada confirma las observaciones de que los nucleósidos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa utilizados en el tratamiento antirretrovírico de alta eficacia (HAART) han contribuido tanto a la mejora de la supervivencia como al aumento de las alteraciones de toxicidad neuromuscular en individuos afectados por el VIH-1 (Brinley et al, 2001). Entre estos agentes, la zidovudina (AZT) se ha asociado con miopatías; zalcitabina (ddC), didanosina (ddI) y lamivudina (3TC) se relacionan con neuropatía, mientras la estavudina (d4T) y la fialuridina (FIAU) pueden producir neuropatía o miopatías y acidosis láctica (Dalakas, 2001). Se ha descrito también la presencia de vasculitis necrosante en un subgrupo de pacientes VIH-1 positivos con polineuropatía distal simétrica (Bradley y Verma, 1996). En otro grupo de pacientes, puede desarrollarse una neuropatía autónoma discapacitante con disfunción sudomotora y pupilar, anomalías esfinterianas, síncope y presión arterial lábil, con manifestaciones de polineuropatía sensitivomotora o sin ellas.

### Polirradiculoneuropatía lumbosacra

Aunque es poco frecuente, la polirradiculoneuropatía lumbosacra se asocia con frecuencia con la infección por CMV, supone una de las más devastadoras complicaciones neurológicas del sida y se produce con frecuencia en las fases tardías de la enfermedad.

La infección por CMV es la infección vírica oportunista más habitual en el sida, que afecta hasta el 35% de los pacientes. Se asocia con frecuencia con una alteración visual bilateral por retinitis o con la afectación de otros órganos, como el colon y el páncreas. Se presenta como una parálisis flácida rápidamente progresiva con alteración de los esfínteres, pérdida de la sensibilidad perineal y arreflexia de las extremidades inferiores.

En los estudios electrofisiológicos se observan CMAP con amplitud baja y latencia de ondas F prolongada o ausente. Los SNAP disminuidos o ausentes se atribuyen a una polineuropatía concomitante. A las pocas semanas del comienzo en el EMG se comienzan a detectar signos de denervación activa. En el estudio del LCR en la polirradiculoneuropatía lumbosacra por CMV se observa pleocitosis (> 50 por pl) y habitualmente con más del 40% de células polimorfonucleares), aumento de las concentraciones de proteínas y baja concentración de glucosa. Este perfil del LCR permite hacer un diagnóstico de presunción de polirradiculoneuropatía por CMV, e iniciar un tratamiento empírico, incluso antes de la demostración de cultivos positivos del LCR. La RM con gadolinio puede demostrar refuerzo de las raíces nerviosas de la cola de caballo. Junto con la neuropatía y la polirradiculoneuropatía, la infección por CMV también puede causar manifestaciones en el SNC, como mielitis necrosante y encefalitis. Entre otras causas raras de polirradiculoneuropatía lumbosacra en el sida se incluyen sífilis, infecciones por micobacterias, toxoplasmosis y linfomatosis leptomeningea. Otra enfermedad asociada con la infección por el VIH-1, el síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa, es una linfocitosis CD8 benigna que puede afectar a múltiples visceras, así como también a nervios periféricos, que puede responder tanto al tratamiento con corticosteroides como al tratamiento antirretrovírico (Gherardi et al, 1998).

El tratamiento empírico con ganciclovir intravenoso debería iniciarse rápidamente en pacientes con sida que presentan pleocitosis polimorfonuclear del LCR y paraparesia flácida progresiva. El foscamet solo o en combinación con ganciclovir puede ser una alternativa para los pacientes que desarrollan este síndrome mientras reciben ganciclovir como tratamiento de una infección sistémica por CMV. Aunque el tratamiento antivírico temprano puede preservar las funciones neurológicas, el pronóstico a largo plazo es malo.

La radiculitis por herpes zóster ocurre probablemente en el 10% de los pacientes con VIH-1. Durante las etapas iniciales de la infección por el VIH-1, a menudo en la seroconversión o durante la fase sintomática, puede desarrollarse una poliganglionopatía sensitiva atáxica; no ha podido demostrarse todavía si este síndrome o la degeneración del tracto *gracilis* asociada están directamente relacionados con la infección por el VIH-1.

### Citomegalovirus

El CMV comúnmente causa una infección asintomática. Sin embargo, en individuos inmunocomprometidos puede ocasionar una enfermedad diseminada que puede ser potencialmente mortal debido a una meningoencefalitis. Los antecedentes de infección por CMV se han asociado con AIDP. En las fases tardías de la infección por VIH-1, los pacientes tienen riesgo de desarrollar una polirradiculoneuropatía lumbosacra grave fulminante (v. «Radiculoplexopatía lumbosacra», anteriormente).

### Virus de Epstein-Barr

Aunque es más conocido como la causa principal de mononucleosis, el virus de Epstein-Barr se asocia con una amplia variedad de com-

plicaciones neurológicas. Entre las manifestaciones nerviosas periféricas se incluyen la romboencefalitis con afectación de los nervios craneales, mielitis con propagación a los ganglios nerviosos adyacentes, mononeuropatías múltiples y plexopatía braquial y lumbosacra.

### ***Virus del herpes simple***

Los virus del herpes simple son un grupo de virus ADN neurotrópicos que colonizan sobre todo neuronas sensitivas. En el caso del virus del herpes simple tipo 1, el ganglio de Gasser es el que se ve afectado con mayor frecuencia, y se manifiesta con brotes de ulceraciones orales y labiales repetidas. En el caso del virus del herpes simple tipo 2, una enfermedad de transmisión sexual, la localización de la infección son las células de los ganglios de las raíces dorsales, lo que lleva a la aparición periódica de úlceras genitales. Aunque la recurrencia segmentaria es lo más frecuente, una enfermedad más generalizada puede presentarse en huéspedes inmunocomprometidos como erupciones diseminadas. El tratamiento antivirico con aciclovir (200 mg cinco veces al día durante 10 días) o famciclovir (125 mg dos veces al día durante 5 días) puede reducir la duración de la erupción y prolongar el tiempo hasta la aparición del siguiente brote.

### ***Virus del herpes zóster***

La infección vírica sintomática del nervio periférico más habitual se produce por el virus neurotrófico varicela zóster (herpes). Se estima que a partir de los 70 años la probabilidad de aparición durante la vida de una infección segmentaria por el virus de la varicela zóster se aproxima a la edad. El espectro de la afectación neurológica periférica en el virus de la varicela zóster incluye el zóster craneal (frecuentemente afecta al trigémino o menos a menudo al ganglio geniculado), el zóster radicular (también denominado zóster segmentario, radiculopatía por zóster, o culebrilla) y la polirradiculoneuropatía. Aunque las vías sensitivas son las más afectadas, en los pacientes con zóster radicular que afecta a una o dos raíces espinales existe una probabilidad aproximada del 5% de que se presente una afectación motora significativa, que llevaría a la denominada paresia segmentaria por zóster. Puede desarrollarse una vejiga neurogénica por afectación de los nervios sensitivos o motores que inervan la vejiga o los segmentos sacros de la médula espinal después de la erupción cutánea de los dermatomas sacros. Tras la afectación de los segmentos lumbares o sacros también pueden producirse manifestaciones viscerales gastrointestinales que se manifiestan como fleo paralítico, pseudo-obstrucción del colon o espasmo del colon localizado. Un conciso estudio con EMG revela que hasta el 50% de los pacientes con zóster segmentario pueden tener una afectación motora subyacente (Haanpaä et al, 1997). Las inflamaciones graves segmentarias por zóster a menudo afectan a la médula espinal, y pueden ser responsables de signos de vías largas. Algunos pacientes pueden presentar dolor de distribución unilateral en dermatoma y evidencia de ADN del virus de la varicela zóster en el LCR o anticuerpo contra el virus de la varicela zóster (Fox et al, 2001), pero sin erupción cutánea vesicular (zóster sin herpes). El tratamiento con famciclovir (500 mg tres veces al día durante 7 días) o aciclovir (800 mg cinco veces al día durante 10 días) se indica al comienzo de los síntomas.

### ***Virus de la hepatitis***

La infección por el VHB se ha comunicado asociada con SGB desmielinizante y con mononeuropatías múltiples y vasculitis necrosantes.

La infección por el VHC suele transmitirse por contacto sexual, por transfusiones de sangre o por otras vías, y puede ser particularmente frecuente en las poblaciones urbanas. El VHC se ha asociado con crioglobulinemia esencial y puede ser su causa más habitual. De hecho, se encuentra una crioglobulinemia detectable en hasta el 50% de los pacientes con hepatitis C. El síndrome de la infección por VHC asociada con crioglobulinemia es una enfermedad sistémica caracterizada por púrpura recurrente sensible al frío, vasculitis cutánea, artralgias, disfunción renal y afectación de nervios periféricos por vasculitis. La neuropatía vasculítica puede manifestarse como mononeuropatías múltiples y, raramente, como una neuropatía sensitivomotora crónica o una neuropatía puramente sensitiva. La vasculitis relacionada con la crioglobulinemia no es la única causa de neuropatía en la infección por VHC. Alrededor del 10% de los pacientes con infección crónica por VHC y neuropatía tienen una crioglobulinemia persistentemente no detectable (Nemni et al, 2003). Aunque no se han realizado estudios clínicos controlados, se observó que casos individuales responden al tratamiento inmunosupresor seguido de tratamiento antivirico de la infección subyacente del VHC (v. anteriormente «Neuropatía crioglobulinémica»).

### ***Virus linfotrófico humano de células T tipo 1***

Aunque la mayoría de los pacientes infectados por el virus linfotrófico humano de las células T tipo 1 presentan un síndrome de médula espinal progresivo con paraparesia espástica, alteración de los esfínteres e impotencia, algunos pacientes afectados presentan disestesias y una leve pérdida de la sensibilidad distal, lo que implica la afectación adicional de los nervios periféricos (Leite et al, 2004). También se emplean las expresiones *paraparesia espástica tropical* (TSP) y mielopatía asociada con HTLV-1 (HAM). El examen del LCR suele ser generalmente normal, pero puede observarse una leve pleocitosis linfocítica. Los potenciales evocados somatosensitivos pueden ser anormales en más de la mitad de los pacientes. Las VCN se encuentran mínimamente enlentecidas en aproximadamente un tercio de los casos estudiados. En la biopsia del nervio safeno se observa una combinación de desmielinización y remielinización, así como degeneración axonal con regeneración (Kiwaki et al, 2003). La progresión es lenta, aunque la mayoría de los pacientes pueden, en ocasiones, presentar una discapacidad grave 10 años o más después del comienzo de los síntomas.

### ***Neuropatía atóxica tropical***

La neuropatía atóxica tropical es un síndrome predominantemente sensitivo que ocurre en pacientes de mediana edad que se presenta con sensación urente en los pies, pérdida de sensibilidad distal, marcha atáxica y arreflexia de miembros inferiores. También pueden presentarse signos distales leves de afectación de la motoneurona inferior, atrofia óptica e hipoacusia neurosensorial. Aunque deben considerarse como potenciales etiologías las nutricionales, tóxicas e infecciosas, algunas evidencias indican que la infección por el virus HTLV-2 puede desempeñar un papel significativo.

### ***Neuronopatía motora del virus del Nilo Occidental***

La infección por el virus del Nilo Occidental puede presentarse como una flacidez de miembros simétrica o asimétrica y debilidad facial, sin déficit sensitivo y con pocos o ningún signo de encefalitis; este

cuadro es similar al de la poliomielitis aguda (Li et al, 2003), y la recuperación, igual que en ésta, es lenta e incompleta.

### Neuropatía periférica en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una alteración transmisible neurodegenerativa causada por priones, partículas infecciosas proteínicas (v. Capítulo 57G). Los priones interactúan con una proteína normal del hospedador para producir los síntomas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Aunque el SNC es el principal blanco de esta enfermedad, se ha descrito en un grupo de pacientes una neuropatía periférica que puede preceder el deterioro intelectual y cognitivo (Antoine et al, 1996). De hecho, en algunos casos, se ha demostrado la existencia de un depósito de proteínas priónicas en el nervio periférico, las raíces nerviosas y las células ganglionares de las raíces dorsales (Favereaux et al, 2004; Ishida et al, 2005).

### Infecciones bacterianas y neuropatías

#### Neuropatía asociada con *Mycobacterium leprae*

La enfermedad de Hansen (lepra) es la mayor causa de neuropatía en todo el mundo, en especial en regiones tropicales y subtropicales. La prevalencia de la enfermedad de Hansen en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha descendido de 5,1 millones en 1987 a menos de 500.000 a principios del año 2004. Los Centers for Disease Control and Prevention refirieron que en Estados Unidos se produjeron 144 nuevos casos en 1995, lo que eleva el número total de casos comunicados en Estados Unidos a 7.500. De los nuevos casos, aproximadamente el 20% son originarios de ese país (sobre todo de Hawái, Florida, Louisiana y el sur de Texas), y el resto está representado por inmigrantes principalmente de Asia o del Pacífico Sur, y en menor medida de México, India y otros países. La lepra sigue siendo un gran desafío en el campo de la microbiología, patología, inmunología y genética, ya que *Mycobacterium leprae* no puede cultivarse en el laboratorio, genera un rango extraordinario de respuestas inmunitarias celulares y sólo una pequeña parte de una población dada es susceptible de infectarse (Scollard et al, 2006).

Se cree que *M. leprae* se transmite por las vías respiratorias superiores. Las secreciones nasales de los pacientes con lepra lepromatosa pueden contener hasta  $2 \times 10^8$  de *M. leprae* al sonarse sólo una vez por la nariz. Sin embargo, hasta el 70% y no menos del 50% de los pacientes con lepra no tienen historia de contacto con ningún otro paciente leproso conocido. Como fuentes de lepra se han propuesto también fuentes no humanas de infección, como la infección por armadillos salvajes. Aproximadamente el 5-10% de los armadillos salvajes de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) de Louisiana, Mississippi y al este de Texas tienen lepra. Una vez colonizada la mucosa nasal, el organismo se extiende de forma lenta a otras localizaciones, con un período de incubación estimado de 3-10 años. Los tejidos especialmente vulnerables son los que poseen temperaturas diarias medias de 27-30 °C, ya que se favorece el crecimiento bacteriano más rápido. La tendencia de *M. leprae* de crecer en temperaturas más frías es la principal razón de la susceptibilidad de los armadillos a esta micobacteria, ya que estos animales suelen tener una temperatura corporal de 30-35 °C. La piel y los troncos nerviosos superficiales de los pacientes con lepra son especialmente vulnerables, causando lesiones cutáneas, anestesia y parálisis de los múscu-

los de la cara y de las extremidades. La enfermedad se clasifica según la reacción del huésped y a la infección en dos formas polares, tuberculoide y lepromatosa, con tres formas intermedias denominadas *dimorfa tuberculoide*, *dimorfa intermedia* y *dimorfa lepromatosa*. El bacilo de Hansen tiene propensión por las células de Schwann, que pueden servir de reservorio secuestrado de infección con protección relativa de las defensas del huésped. La neuropatía surge no sólo de la infección de los nervios periféricos sino también de respuestas inflamatorias e inmunológicas a esta micobacteria. Sigue sin conocerse cómo entra exactamente *M. leprae* en las células de Schwann y por qué estas células no pueden destruirlo. Un modelo de interacción temprana de *M. leprae* con los nervios periféricos indica que los bacilos activan a receptores  $\alpha$ -distoglucanos en las células de Schwann a través del dominio G de laminina-2 (LNa2G), el mayor componente de la lámina basal de las células de Schwann que permite la entrada del bacilo en la célula (Rambukkana, 2000).

El curso clínico parece verse afectado por el grado de inmunidad mediada por células del hospedador. La enfermedad tuberculoide de Hansen se caracteriza por una activa inmunidad mediada por células, una intensa respuesta retardada de hipersensibilidad a los antígenos de la lepra como la lepromina, la destrucción localizada de los nervios infectados por lesiones inflamatorias intensas, y microorganismos pocas veces detectados en la piel y en los nervios. La enfermedad lepromatosa de Hansen, por otro lado, se caracteriza por una proliferación no controlada de microorganismos, anergia completa a los antígenos de la lepra y lesiones diseminadas en la piel y en los nervios con una mínima respuesta inflamatoria. Las formas intermedias comparten características de los dos extremos.

#### Manifestaciones clínicas

La preferencia única de *M. leprae* por invadir los nervios cutáneos es la responsable de la pérdida sensitiva, síntoma cardinal de la enfermedad. El déficit sensitivo en la enfermedad de Hansen tuberculoide, que inicialmente afecta a la sensibilidad térmica y de pinchazo, se detecta en un área de lesión cutánea hipopigmentada claramente demarcada. Los nervios cutáneos y los troncos de los nervios mixtos adyacentes son los que se ven afectados con posterioridad con mayor frecuencia. Los pliegues del cuerpo, más calientes que las áreas expuestas, no se ven afectados. La propiocepción y la función motora no se encuentran afectadas en las fases iniciales, de forma que los pacientes aún pueden usar las extremidades anestesiadas, que causa un traumatismo indoloro, ulceraciones y cambios tróficos. Las áreas focales de pérdida sensitiva también se vuelven anhidróticas. La intensa respuesta inflamatoria asociada puede afectar a troncos nerviosos subyacentes y ocasionar una mononeuropatía en la distribución de esos nervios, que pueden ser indurados y palpables por una inflamación fusiforme. Debe prestarse especial atención a la palpación de los nervios periféricos que transitan cerca de la superficie de la piel, como el gran auricular, cubital, radial, el peroneo común y los nervios sáfenos, a fin de detectar engrosamiento del nervio. Se calcula que un tercio de los pacientes con lepra presentan un engrosamiento del nervio, que a veces se asocia con dolor a la palpación. La pérdida sensitiva predominante, particularmente para el dolor, puede facilitar que se produzcan traumatismos indolores con deformidades acrodistróficas y autoamputaciones. La afectación de los nervios de la cara deja a los pacientes con riesgo de abrasión corneal y ceguera.

La enfermedad lepromatosa de Hansen se caracteriza por infiltración bacilar simétrica de la piel con una predilección por las áreas frías del cuerpo, respetando el cuero cabelludo, palmas, plantas y la



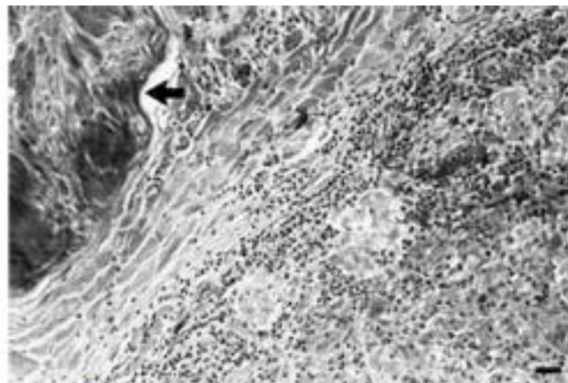
línea media de la espalda. La piel puede tener múltiples nódulos, pápulas, máculas y ulceraciones, o una afectación cutánea difusa con un aspecto de cera, similar a un mixedema en apariencia. De manera semejante, la distribución de la pérdida sensitiva se relaciona con la temperatura local de la piel, y afecta en primer lugar a las partes más frías tales como el lóbulo de la oreja; la punta de la nariz; áreas malares de la cara; la superficie dorsal de las manos, los antebrazos y los pies, y la superficie dorsolateral de la parte baja de las piernas. Debido a la mínima respuesta inflamatoria en esta forma clínica, la afectación de los troncos nerviosos se produce de forma tardía. Entre los nervios habitualmente afectados se incluyen el cubital, el peroneo común y las ramas superficiales del facial y del nervio mediano, en este orden. La afectación selectiva de las ramas pequeñas del nervio facial lleva al habitual patrón parcheado de parálisis facial, con debilidad temprana de los elevadores medianos de la frente. La preservación de los reflejos tendinosos es un importante signo de diagnóstico diferencial que contrasta con la pérdida de reflejos que se observa en la mayoría de las polineuropatías.

Espontáneamente o durante el curso del tratamiento, las reacciones agudas de lepra pueden complicar el curso insidioso de la enfermedad. Estas reacciones, que afectan al 30-50% de todos los pacientes con lepra, son complicaciones inflamatorias agudas que se presentan como urgencias médicas que se producen por una alteración súbita de la respuesta inmunitaria del huésped. Estas reacciones son más importantes en los nervios periféricos, al causar lesiones nerviosas rápidas y graves. En la reacción inversa, que suele verse en la fase dimorfa lepromatosa, los pacientes desarrollan un aumento espontáneo y mal comprendido de la inmunidad celular e hipersensibilidad retardada a antígenos de *M. leprae*. Esta reacción se identifica clínicamente por inflamación y exacerbación de las lesiones existentes en la piel y los nervios. Pueden asociarse reacciones inversas importantes con troncos nerviosos muy dolorosos, y en horas puede desarrollarse una pérdida total de funciones sensitivas y motoras por la gran reacción inflamatoria de los nervios afectados. Estas reacciones agudas aparecen sobre todo durante el primer año de tratamiento y requieren ser tratadas de inmediato con corticosteroides sistémicos y otros agentes antiinflamatorios para prevenir la futura lesión nerviosa. En otra reacción denominada eritema nudoso leproso que se produce en pacientes multibacilares, se desarrollan nódulos eritematosos difusos en la piel de inicio súbito asociados con fiebre y malestar. También se produce inflamación de músculos, articulaciones, testículos y ojos.

En los estudios de conducción nerviosa se observan CMAP y SNAP de amplitudes reducidas, junto con un enlentecimiento focal de la conducción en las áreas de extensión del nervio. Para un diagnóstico y una clasificación correctos se requiere realizar una biopsia por punción cutánea, que debe tomarse de los bordes activos de la lesión. En la enfermedad tuberculoide de Hansen la arquitectura normal de los nervios cutáneos se destruye por la intensa inflamación granulomatosa (Fig. 80.35). En la enfermedad lepromatosa, se detectan un gran número de microorganismos resistentes al ácido en las células de Schwann, macrófagos espumosos y axones de los nervios afectados, junto con desmielinización recurrente y progresiva pérdida de las fibras nerviosas.

#### Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración de quimioterapia específica y en la prevención y tratamiento de las deformidades. Las recomendaciones actuales para infecciones paucibacilares (las clasificadas como enfermedad de Hansen indeterminada, tuberculoide y



**FIGURA 80.35** Lepra tuberculoide. Biopsia de un nervio safeno engrosado en la que se observan granulomas y una gran inflamación epineural formada por células inflamatorias epiteloideas y mononucleares. En el fascículo nervioso adyacente (flecha) no hay fibras mielinizadas. (Hematoxilina y eosina; barra = 300  $\mu$ m.)

tuberculoide *borderline*) incluyen la combinación de dapsona, 100 mg/día, y rifampicina, 600 mg/día durante, al menos, 6 meses, seguida por monoterapia con dapsona durante 3-5 años. Los pacientes con infecciones multibacilares (lepra lepromatosa o *borderline*) reciben el mismo tratamiento combinado, añadiendo clofazimina (50 mg/día). El tratamiento se continúa al menos durante 2 años o hasta que los resultados de las tinciones de las muestras de piel son negativos. Para la variedad resistente a la dapsona o en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la clofazimina y la rifampicina se emplean conjuntamente, y debe considerarse si se añade un tercer agente, como ofloxacino (400 mg/día), claritromicina (250 mg dos veces al día) o minociclina (100 mg/día). Las reacciones deben tratarse de inmediato con dosis altas de corticosteroides. En el eritema nudoso leproso, la talidomida es el tratamiento de elección y resulta muy eficaz. Se anima a los lectores a consultar las publicaciones de la OMS o los CDC sobre las últimas recomendaciones del régimen terapéutico. El Disease Program del National Hansen en Baton Rouge, Louisiana, es el único foco de atención centralizada para la lepra en Estados Unidos. Cuando se encuentra un paciente con lepra, es aconsejable contactar con el personal experto de este centro, cuyo número de teléfono es 1-800-642-2477.

#### Neuropatía diftérica

La difteria es una infección localizada del tracto respiratorio alto o de la piel producida por *Corynebacterium diphtheriae*. Este microorganismo elabora una exotoxina proteica responsable de las manifestaciones sistémicas retardadas, entre las que se incluyen miocardiopatía y desmielinización segmentaria de las raíces nerviosas y de los nervios periféricos. La toxina diftérica se emplea como un modelo experimental de desmielinización del SNP. La inyección local de la toxina produce desmielinización focal de las fibras nerviosas sin inflamación. Aquella entra en las células susceptibles por unión a un receptor específico conocido como factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF). Se sabe que las células de Schwann, además de las células miocárdicas y renales, tienen un número de

receptores de HB-EGF mucho mayor que otras células, lo que explica la vulnerabilidad de estas células a la toxina diftérica.

Hoy día la enfermedad es rara, excepto en regiones con condiciones socioeconómicas pobres en las que la inmunización resulta inadecuada. Sin embargo, se ha producido una reaparición de la difteria en adultos en el Centro y en el Este de Europa (Logina y Donaghy, 1999). La enfermedad comienza con una infección faríngea asociada con un característico exudado blanco-grisáceo. Las complicaciones neurológicas aparecen en aproximadamente el 15% de los pacientes ingresados con difteria. Los síntomas neurológicos comienzan con parálisis del paladar blando, sensación de afectación faríngea y parálisis de la acomodación pupilar. En ocasiones, el diafragma se debilita en este estadio (Logina y Donaghy, 1999). Puede aparecer una neuropatía local en miembros adyacente a la difteria cutánea. La neuropatía focal palatofaríngea puede progresar en 3-15 semanas después de la infección hacia una polineuropatía sensitivomotora mixta generalizada o, menos frecuentemente, hacia una polineuropatía sensitiva que se presenta con ataxia en un 10% de los pacientes.

El cultivo de *C. diphtheriae* de la faringe o de las úlceras cutáneas establece el diagnóstico. Las proteínas del LCR pueden ser normales o superiores a 100 mg/dl. En la mayoría de los pacientes se observa una latencia distal motora ligeramente aumentada y VCN disminuidas a las 2 semanas del comienzo de los síntomas neurológicos. Sin embargo, el enlentecimiento máximo, con rangos de conducción nerviosa comprendidos entre 15 y 35 m/s, tiende a aparecer más tarde, de manera concomitante al inicio de la recuperación clínica. Los cambios patológicos más importantes (desmielinización segmentaria sin afectación axonal) se observan en los ganglios de las raíces dorsales y en los nervios de las raíces, los que tienen una barrera hematoencefálica ineficaz contra la toxina debido a los capilares fenestrados.

La administración temprana de antitoxina dentro de las 48 horas del comienzo de la infección primaria reduce la incidencia y la gravedad de la neuropatía, pero habitualmente no es efectiva si se administra más tarde en el curso de la enfermedad. En los casos graves puede ser necesario el apoyo respiratorio. La recuperación requiere períodos de semanas, y si la antitoxina se administró dentro de las 48 horas, es habitualmente completa. En una serie de 50 pacientes adultos con polineuropatía diftérica se describieron tasas de mortalidad similares (18%) y picos de gravedad de déficits neuropáticos (25%) tanto en pacientes que recibieron la antitoxina en los días 3-6 como en los que no la recibieron (Logina y Donaghy, 1999).

### Manifestaciones periféricas de la borreliosis de Lyme

La enfermedad de Lyme es una alteración multisistémica causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi sensu lato* que se transmite por la picadura de una garrapata y que presenta manifestaciones neurológicas en las etapas tempranas y tardías. La mayoría de los casos (97%) en Estados Unidos se han comunicado en nueve Estados de las regiones del nordeste, parte alta del mediano oeste y costa del Pacífico. Se han descrito focos endémicos en el norte y en la parte central de Europa. Hoy día se sabe que la enfermedad de Lyme se distribuye ampliamente en zonas templadas de todo el mundo (v. Capítulo 57A). Se producen ciertas diferencias entre muestras de *B. burgdorferi* de Norteamérica y Europa, en cuanto a morfología, proteínas de superficie externa, plásmidos y homología del ADN.

Desde la aparición de la lesión inicial patognomónica similar a lesiones «en diana», conocida como *eritema migratorio*, el 15% de

los pacientes pueden presentar un síndrome neurológico temprano claramente distintivo que consiste en neuropatía craneal (generalmente parálisis facial), radiculoneuropatía o meningitis linfocítica, a menudo en combinación. Esto se resuelve sin medicación en semanas o meses, pero mejora más rápidamente con antibióticos apropiados. Después de meses o años de la infección inicial puede aparecer un síndrome neurológico tardío que consiste en una polirradiculoneuropatía predominantemente sensitiva que puede presentarse con síntomas distales sensitivos, o en dolor radicular proximal, que a menudo no se resuelve de manera espontánea sino que mejora sólo con el empleo de antibióticos apropiados y eficaces (Logigian, 1997).

Entre las investigaciones de laboratorio útiles para el diagnóstico de enfermedad de Lyme temprana se incluyen un análisis del LCR, en el que se observan una pleocitosis linfocítica y un leve aumento de las proteínas totales. La producción intratecal de anticuerpos anti-*B. burgdorferi sensu lato* puede documentarse en estos casos. Los estudios de electrodiagnóstico de pacientes con polirradiculoneuropatía crónica de Lyme confirman un proceso axonal multifocal o diseminado, con amplitudes de respuestas distales *borderline* o bajas, mayor afectación de fibras sensitivas que motoras, y con un escaso o nulo enlentecimiento de las VCN. En el EMG a menudo se observan signos de denervación crónica parcial en los músculos proximales y distales, incluyendo potenciales de fibrilación y cambios de potenciales de unidad motora neurogénica. La biopsia del nervio safeno confirma la degeneración axonal, así como también las alteraciones intersticiales con inflamación mononuclear perineural y perivascular. La confirmación serológica de la enfermedad de Lyme documenta una exposición previa, por lo que la seropositividad no es suficiente para establecer una relación causal, porque en áreas endémicas al menos el 18% de los individuos asintomáticos son seropositivos (Mygland et al, 2006). También se observa que las pruebas serológicas para la enfermedad de Lyme no se han estandarizado, y los resultados de diferentes laboratorios pueden variar de forma sustancial. Pueden existir resultados falsos negativos y, con mayor frecuencia, falsos positivos. El diagnóstico se basa en una apropiada exposición en áreas endémicas y en un cuadro clínico compatible. Los títulos altos de anticuerpos anti-*B. burgdorferi sensu lato* en el LCR pueden establecer la relación con las manifestaciones neurológicas periféricas de la enfermedad de Lyme. Las pruebas de reacción de cadena de la polimerasa dirigidas a identificar ADN de espiroquetas en LCR son técnicas prometedoras (Schmidt, 1997).

La mayoría de los pacientes tratados con ceftriaxona intravenosa, 2 g/día durante 2-4 semanas, mejoraron de forma lenta en 3-6 meses. El tratamiento oral con doxiciclina o amoxicilina puede ser efectivo en casos leves sin alteración del LCR.

### Infecciones parasitarias asociadas con neuropatía periférica

#### Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)

La tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) se presenta desde el sur de Estados Unidos hasta el sur de Argentina, y los pacientes afectados se calculan en 17 millones, de los cuales 5 millones desarrollaron síntomas clínicos atribuidos a esta enfermedad. La enfermedad de Chagas es una infección parasitaria causada por un protozoo flagelado denominado *Trypanosoma cruzi*. El parásito



se transmite a humanos por insectos de la familia *Reduviidae* del orden *Hemiptera* cuando el probóscides (parte de la boca del insecto que aspira la sangre) rompe la piel de su hospedador para comer. El microorganismo no se introduce con la picadura del insecto, sino que es depositado de forma pasiva en las heces y posteriormente penetra en la piel en dirección a la circulación sanguínea. Otras formas de transmisión se producen a través de piel o mucosa alteradas, alimentos contaminados, transfusión de sangre, accidentes de laboratorio y trasplante de órganos.

Una vez que el protozoo llega a la sangre se desarrollan tres estados de la enfermedad. La fase aguda es extremadamente variable, desde una infección asintomática o por el contrario manifestada por malestar general, inflamación local, síntomas gastrointestinales y linfadenopatías. La segunda fase suele ocurrir aproximadamente 3 meses después de la inoculación inicial, es un período asintomático y puede durar años. Durante este tiempo los resultados de las pruebas serológicas para tripanosomiasis se hacen positivos. El tercer estadio o estadio crónico afecta a casi un tercio de los pacientes y suele comenzar 10-20 años después de la picadura del insecto de la familia *Reduviidae*. Esta fase se caracteriza por manifestaciones gastrointestinales, cardíacas y neurológicas. Aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad crónica de Chagas desarrolla una neuropatía de predominio sensitivo.

La mayoría de los pacientes con neuropatía se quejan de parestesias en la parte distal de los miembros inferiores. En el examen se detectan hiperestesia distal e hiporreflexia, en general limitadas a los miembros inferiores. En ocasiones se ven afectadas las cuatro extremidades y pocas veces la parte distal de los miembros superiores. Entre los hallazgos electrofisiológicos se incluyen respuestas motoras y sensitivas de baja amplitud, VCN reducidas y cambios en los potenciales de las unidades neurógenas motoras distales en el EMG. La biopsia de nervio safeno demuestra una disminución de la densidad de fibras mielínicas finas y gruesas, bulbos axonales indicativos de regeneración y desmielinización paranodal y segmentaria en las preparaciones de fibras (Sica et al, 1995). La afectación de los ganglios autónomos puede ser importante, causando una disfunción gastrointestinal y cardíaca. Megaesófago, megaduodeno y megacolon por destrucción de ganglios y plexos mientéricos ocasionan disfagia progresiva y estreñimiento. También pueden verse afectadas otras áreas del tracto digestivo de forma similar. La afectación autónoma cardiovascular, con insuficiencia cardíaca congestiva o sin ella, puede manifestarse como hipotensión ortostática, bradicardia, alteración de la respuesta de la frecuencia cardíaca al ejercicio o maniobra de Valsalva, bloqueos de conducción, arritmias complejas e incluso muerte súbita. Aunque el itraconazol y el alopurinol han demostrado una mejora en las anomalías electrocardiográficas en la enfermedad de Chagas, existe poca información referente a la eficacia de este tratamiento con respecto a la neuropatía (Apt et al, 2003).

## Bibliografía

- Adams, D., Samuel, D., Goulon-Goeau, C., et al. 2000, The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation, *Brain*, vol. 123, pp. 1495-1504
- Adler, A. I., Boyko, E. J., Ahron, J. H., et al. 1997, Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy, *Diabetes Care*, vol. 20, pp. 1162-1167
- Agbogbo, B. N., Stern, B. J., Sewell, C., et al. 1995, Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis, *Arch Neurol*, vol. 52, pp. 875-879
- Albers, J. W., & Fink, J. K. 2004, Porphyric neuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 30, pp. 410-422
- Allen, N. B., & Bressler, P. B. 1997, Diagnosis and treatment of the systemic and cutaneous necrotizing vasculitis syndromes, *Med Clin North Am*, vol. 81, pp. 243-259
- Amato, A. A., & Collins, M.P. 1998, Neuropathies associated with malignancy, *Semin Neurol*, vol. 18, pp. 125-144
- Ametov, A. A., Barinov, A., Dyck, P. J., et al. 2003, The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid, *Diabetes Care*, vol. 26, pp. 770-776
- Ando, Y., Nakamura, M., & Araki, S. 2005, Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy, *Arch Neurol*, vol. 62, pp. 1057-1062
- Antoine, J. C., Laplanche, J. L., Mosnier, J. E., et al. 1996, Demyelinating peripheral neuropathy with Creutzfeldt-Jakob disease and mutation at codon 200 of the prion protein gene, *Neurology*, vol. 46, pp. 1123-1127
- Antoniou, J., Tae, S. K., Williams, G. R., et al. 2001, Suprascapular neuropathy. Variability in the diagnosis, treatment, and outcome, *Clin Ortho Related Res*, vol. 386, pp. 131-138
- Apartis, E., Leger, J. M., Musset, L., et al. 1996, Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 60, pp. 661-666
- Apfel, S. C. 2002, Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? *Rev Neurobiol*, vol. 50, pp. 393-413
- Apt, W., Arribada, A., Zulantay, I., et al. 2003, Itraconazole or allopurinol in the treatment of American trypanosomiasis: the regression and prevention of electrocardiographic abnormalities during 9 years of follow-up, *Tropical Med Parasitol*, vol. 97, pp. 23-29
- Argyriou, A. A., Chroni, E., Koutras, A., et al. 2005, Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial, *Neurology*, vol. 64, pp. 26-31
- Argyriou, A. A., Chroni, E., Koutras, A., et al. 2006, A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results, *Support Care Cancer*, vol. 14, pp. 1134-1140
- Astrup, A. S., Tamow, L., Rossing, P., et al. 2006, Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy, *Diabetes Care*, vol. 29, pp. 334-339
- Attal, N., Cruccu, G., Haanpaa, M., et al. 2006, EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain, *Eur J Neurol*, vol. 13, pp. 1153-1169
- Auer-Grumbach, M., Wagner, K., Timmerman, V., et al. 2000, Ulcero-mutilating neuropathy in an Austrian kinship without linkage to hereditary motor and sensory neuropathy IIB and hereditary sensory neuropathy I loci, *Neurology*, vol. 54, pp. 45-52
- Axelrod, F. B., Goldberg, J. D., Ye, X. Y., et al. 2002, Survival in familial dysautonomia: impact of early intervention, *J Pediatr*, vol. 141, pp. 518-523
- Azizli, Y., Weimer, L., Lovelace, R., & Gooch, C. 2003, The utility of segmental nerve conduction studies in ulnar mononeuropathy at the elbow, *Muscle Nerve*, vol. 27, pp. 46-50
- Azzedine, H., Ravise, N., Vemy, C., et al. 2006, Spine deformities in Charcot-Marie-Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations, *Neurology*, vol. 67, pp. 602-606
- Barras, F. M., & Maire, R., 2006, Progressive hearing loss in Fabry's disease: a case report, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 263, pp. 688-691
- Bastuji-Garin, S., Ochoinsky, S., Bouche, P., et al. 2002, Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients, *J Invest Dermatol*, vol. 119, pp. 1020-1026
- Bays, H. 2006, Statin safety: an overview and assessment of the data—2005, *Am J Cardiol*, vol. 97, pp. 6c-26c
- Becker, J., Nora, D. B., Gomes, I., et al. 2002, An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome, *Clin Neurophysiol*, vol. 113, pp. 1429-1434
- Bedlack, R. S., Vu, T., Hammans, S., et al. 2004, MNGIE neuropathy: five cases mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 29, pp. 364-368
- Beekman, R., Van Den Berg, L. H., Franssen, H., et al. 2005, Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy, *Neurology*, vol. 65,

- pp. 305-307
- Beekman, R., Wokke, J. H., Schoemaker, M. C., et al. 2004, Ulnar neuropathy at the elbow: follow-up and prognostic factors determining outcome, *Neurology*, vol. 63, pp. 1675-1680
- Beitzke, M., Pfister, P., Fortin, J., et al. 2002, Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency, *Auton Neurosci*, vol. 97, pp. 45-54
- Bennett, C. L., & Chance, P. F. 2001, Molecular pathogenesis of hereditary motor, sensory and autonomic neuropathies, *Curr Opin Neurol*, vol. 14, pp. 621-627
- Berger, P., Young, P., & Suter, U. 2002, Molecular cell biology of Charcot-Marie-Tooth disease, *Neurogenetics*, vol. 4, pp. 1-15
- Bertorini, T., Halford, H., Lawrence, J., et al. 1995, Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the lumbosacral roots in the dysimmune inflammatory polyneuropathies, *Neuroimaging*, vol. 5, pp. 9-15
- Biggs, M., & Curtis, J. A. 2006, Randomized, prospective study comparing ulnar neurectomy in situ with submuscular transposition, *Neurosurgery*, vol. 58, pp. 296-304
- Birke, J. A., Pavich, M. A., Patout, C. A., Jr. et al. 2002, Comparison of forefoot ulcer healing using alternative off-loading methods in patients with diabetes mellitus, *Adv Skin Wound Care*, vol. 15, pp. 210-215
- Birouk, N., LeGuem, E., Maisonneuve, T., et al. 1998, X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations, *Neurology*, vol. 50, pp. 1074-1082
- Bland, J. D. 2001, Do nerve conduction studies predict the outcome of carpal tunnel decompression? *Muscle Nerve*, vol. 39, pp. 935-940
- Bloomberg, R. D., Fleishman, A., Nalle, J. E., et al. 2005, Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obes Surg*, vol. 15, pp. 145-154
- Boerkoel, C. F., Takashima, H., Stankiewicz, P., et al. 2001, Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy, *Am J Hum Genet*, vol. 68, pp. 325-333
- Boerkoel, C. F., Takashima, H., Garcia, C. A., et al. 2002, Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation, *Ann Neurol*, vol. 51, pp. 190-201
- Bolton, C. F. 1995, Critical illness polyneuropathy, in *Peripheral Nerve Disorders 2*, edited by A. K. Asbury, & P. K. Thomas, Butterworth-Heinemann, Oxford
- Bolton, C. F., McKeown, M. J., Chen, R., et al. 1997, Subacute uremic and diabetic polyneuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 59-64
- Bomont, P., Cavalier, L., Blondeau, F., et al. 2000, The gene encoding gigaxonin, a new member of the BTB/kelch repeat family, is mutated in giant axonal neuropathy, *Nature Genet*, vol. 26, pp. 370-374
- Bonnell, R. A., & Graham, D. J. 2004, Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide, *Clin Pharmacol Ther*, vol. 75, pp. 580-585
- Bosch, E. P. 1998, Guillain-Barré syndrome: an update of acute immune-mediated polyradiculoneuropathies, *Neurologist*, vol. 4, pp. 211-226
- Bouchard, C., Lacroix, C., Planté, V., et al. 1999, Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Neurology*, vol. 52, pp. 498-503
- Bouillot, S., Martin-Negrier, M. L., Vital, A., et al. 2002, Peripheral neuropathy associated with mitochondrial disorders: 8 cases and review of the literature, *J Peripher Nerv Syst*, vol. 7, pp. 213-220
- Bradley, W. G., & Verma, A. 1996, Painful vasculitic neuropathy in HIV-1 infection: relief of pain with prednisone therapy, *Neurology*, vol. 47, pp. 1446-1451
- Brannagan, T. H. III. 2002, Intravenous gammaglobulin (IVIg) for treatment of CIDP and related immune-mediated neuropathies, *Neurology*, vol. 59, pp. S33-S40
- Bressler, A. M., Zimmer, S. M., Gilmore, J. L., et al. 2004, Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid, *Lancet Infect Dis*, vol. 4, pp. 528-531
- Briani, C., Zara, G., & Negrin, P. 2002, Disopyramide-induced neuropathy, *Neurology*, vol. 58, p. 663
- Brinley, F. J., Pardo, C. A., & Verma, A. 2001, Human immunodeficiency virus and the peripheral nervous system workshop, *Arch Neurol*, vol. 58, pp. 1561-1566
- Buchwald, B., Ahangari, R., Weishaupt, A., et al. 2002, Intravenous immunoglobulins neutralize blocking anti-bodies in Guillain-Barré syndrome, *Ann Neurol*, vol. 51, pp. 673-680
- Burns, T. M., Dyck, P. J., Akamit, A. J., et al. 2006, The natural history and long-term outcome of 57 limb sarcoidosis neuropathy cases, *J Neurol Sci*, vol. 244, pp. 77-87
- Bums, T. M., Schaublin, G. A. & Dyck, P. J. 2007, Vasculitis neuropathies, *Neurol Clin*, vol. 25, pp. 89-113
- Campbell, J. N., & Meyer, R. A. 2006, Mechanisms of neuropathic pain, *Neuron*, vol. 52, pp. 77-92
- Cavaletti, G., Beronio, A., Reni, L., et al. 2004, Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study, *Neurology*, vol. 62, pp. 2291-2293
- Cersosimo, R. J. 2005, Oxaliplatin-associated neuropathy: a review, *Ann Pharmacother*, vol. 39, pp. 128-135
- Chai, J., Herrmann, D. N., Stanton, M., et al. 2005, Painful small-fiber neuropathy in Sjögren syndrome, *Neurology*, vol. 65, pp. 925-927
- Chan, K. O., Vemino, S., & Lennon, V. A. 2001, ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity, *Ann Neurol*, vol. 50, pp. 301-311
- Chanarin, I., & Metz, J. 1997, Diagnosis of cobalamin deficiency: the old and the new, *Br J Hematol*, vol. 97, pp. 695-700
- Chaudhry, V., Chaudhry, M., Crawford, T. O., et al. 2003, Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy, *Neurology*, vol. 60, pp. 337-340
- Chaudhry, V., Eisenberger, M. A., Sinibaldi, V. J., et al. 1996, A prospective study of suramin-induced peripheral neuropathy, *Brain*, vol. 119, pp. 2039-2052
- Chaudhry, V., & Swash, M. 2006, Multifocal motor neuropathy: is conduction block essential? *Neurology*, vol. 67, pp. 558-559
- Choi, J. S., Dib-Hajj, S. D., & Waxman, S. G. 2006, Inherited erythralgia: limb pain from an S4 charge-neutral Na channelopathy, *Neurology*, vol. 67, pp. 1563-1567
- Coen, K., Pareyson, D., Auer-Grumbach, M., et al. 2006, Novel mutations in the HSN2 gene causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II, *Neurology*, vol. 66, pp. 748-751
- Collins, M. P., Mendell, J. R., Periquet, M. I., et al. 2000, Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy, *Neurology*, vol. 55, pp. 636-643
- Comenzo, R. L., & Gertz, M. A. 2002, Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis, *Blood*, vol. 99, pp. 4276-4282
- Comi, G., Roveri, L., Swan, A., et al. 2002, A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy, *J Neurol*, vol. 249, pp. 1370-1377
- Coppini, D. V., Spruce, M. C., Thomas, P., et al. 2006, Established diabetic neuropathy seems irreversible despite improvements in metabolic and vascular risk markers—A retrospective case-control study in a hospital patient cohort, *Diabet Med*, vol. 23, pp. 1016-1020
- Comblath, D. R., & Hoke, A. 2006, Recent advances in HIV neuropathy, *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp. 446-450
- Cox, J. J., Reimann, F., Nicholas, A. K., et al. 2006, An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain, *Nature*, vol. 444, pp. 894-898
- Cros, D., & Triggs, W. J. 1996, Guillain-Barré syndrome: clinical neurophysiologic studies, *Rev Neurol (Paris)*, vol. 152, pp. 339-343
- Cryer, P. E. 2006, Hypoglycemia in diabetes: pathophysiological mechanisms and diurnal variation, *Prog Brain Res*, vol. 153, pp. 361-365
- Dabby, R., Gilad, R., Sadeh, M., et al. 2006, Acute steroid responsive small fiber sensory neuropathy: a new entity? *J Peripher Nerv Syst*, vol. 11, pp. 47-52
- Dalakas, M. C. 2001, Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs, *J Peripher Nerv Syst*, vol. 6, pp. 14-20
- Dalakas, M. C., Rakocevic, G., Salajegheh, K., et al. 2006, A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with Anti-MAG antibody-demyelinating polyneuropathy (A-MAG-DP), *Ann Neurol*, vol. 60, suppl. 3, p. S91
- Daousi, C., Benbow, S. J., Woodward, A., et al. 2006, The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population, *Diabet Med*, vol. 23, pp. 1021-1024
- Das Evcimen, N., & King, G. L. 2007, The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes, *Pharmacol Res*, vol. 55, pp. 498-510
- Davies, L., Spies, J. M., Pollard, J. D., et al. 1996, Vasculitis confined to peripheral nerves, *Brain*, vol. 119, pp. 1441-1448
- Dawkins, J. L., Hulme, D. J., Brahmabhatt, S. B., et al. 2001, Mutations in *SPTLC1*, encoding serine palmitoyltransferase, long chain base subunit-1, cause hereditary sensory neuropathy type I, *Nature Genet*, vol. 27, pp. 309-312
- deBeukelaar, J. W., & Sillevius Smith, P. A. 2006, Managing paraneoplastic neurological disorders, *Oncologist*, vol. 11, pp. 292-305

- De Jonghe, B., Sharshar, T., Lefaucheur, J.-P., et al. 2002, Paresis acquired in the intensive care unit, *JAMA*, vol. 288, pp. 2859-2867
- De Jonghe, P. 1998, European CMT Consortium: 53rd ENMC international workshop on classification and diagnostic guidelines for Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2-HMSN II) and distal hereditary motor neuropathy (Distal HMN-Spinal CMT), *Neuromuscul Disord*, vol. 8, pp. 426-431
- De Jonghe, P., Timmerman, V., FitzPatrick, D., et al. 1997, Mutilating neuropathic ulcerations in a chromosome 3q13-q22 linked Charcot-Marie-Tooth disease type 2B family, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 62, pp. 570-573
- De Jonghe, P., Timmerman, V., Ceuterick, C., et al. 1999, The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype, *Brain*, vol. 122, pp. 281-290
- Delmont, E., Azulay, J. P., Giorgi, R., et al. 2006, Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology*, vol. 67, pp. 592-596
- Diabetes Control and Complication Trial Research Group. 1995, The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy, *Ann Intern Med*, vol. 122, pp. 561-568
- Dillon, C., Petersen, M., & Tanaka, S. 2002, Self-reported hand and wrist arthritis and occupation: Data from the U.S. national health interview survey-occupational health supplement, *Am J Ind Med*, vol. 42, pp. 318-327
- Donaghy, M., Sisodiya, S. M., Kennett, R., et al. 2000, Steroid responsive polyneuropathy in a family with a novel myelin protein zero mutation, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 69, pp. 799-805
- Doty, J. D., Mazur, J. E., & Judson, M. A., 2005, Treatment of sarcoidosis with infliximab, *Chest*, vol. 127, pp. 1064-1071
- Dubourg, O., Mouton, P., Brice, A., et al. 2000, Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, *Neuromuscul Disord*, vol. 10, pp. 206-208
- Dyck, P. J., Dyck, P. J. B., & Schaid, D. J. 2000a, Genetic heterogeneity in hereditary sensory and autonomic neuropathies: the need for improved ascertainment, *Muscle Nerve*, vol. 23, pp. 1453-1455
- Dyck, P. J. B., Engelstad, J., Norell, J., et al. 2000b, Microvasculitis in non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: similarity to the diabetic variety (DLSN), *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 59, pp. 525-538
- Dyck, P. J. B., Hunder, G. G., & Dyck, P. J. 1997, A case-control and nerve biopsy study of CREST multiple mononeuropathy, *Neurology*, vol. 49, pp. 1641-1645
- Dyck, P. J. B., Norell, J. E., & Dyck, P. J. 2001, Nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: natural history, outcome and comparison with the diabetic variety, *Brain*, vol. 124, pp. 1197-1207
- Dyck, P. J., & Windebank, A. J. 2002, Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment, *Muscle Nerve*, vol. 25, pp. 477-491
- Eichberg, J. 2002, Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy? *Internat Rev Neurobiol*, vol. 50, pp. 61-82
- Eisenberg, E., Lurie, Y., Braker, C., et al. 2001, Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy, *Neurology*, vol. 57, pp. 505-509
- Elder, G. H., Hift, R. J., & Meissner, P. N. 1997, The acute porphyries, *Lancet*, vol. 349, pp. 1613-1617
- Eng, C. M., Guffon, N., Wilcox, W. R., et al. 2001, Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase a replacement therapy in Fabry's disease, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 9-16
- Engelstad, J. K., Davies, J. L., Giannini, C., et al. 1997, No evidence for axonal atrophy in human diabetic polyneuropathy, *J Neuropathol Exper Neurol*, vol. 56, pp. 255-262
- Eurelings, M., Ang, C. W., Notermans, N. C., et al. 2001, Antiganglioside antibodies in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy, *Neurology*, vol. 57, pp. 1909-1912
- Fabrizi, G. M., Cavallaro, T., Angiari, C., et al. 2006, Charcot-Marie-Tooth disease type 2E, a disorder of the cytoskeleton, *Brain*, vol. 130, pp. 394-403
- Fadic, R., Russell, J. A., Vedanarayanan, V. V., et al. 1997, Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease, *Neurology*, vol. 49, pp. 239-245
- Falcone, M., Scalise, A., Minisci, C., et al. 2006, Spreading of autoimmunity from central to peripheral myelin: Two cases of clinical association between multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Neurol Sci*, vol. 27, pp. 58-62
- Falk, R. H., Comenzo, R. L., & Skinner, M. 1997, The systemic amyloidosis, *N Engl Med J*, vol. 337, pp. 898-909
- Favereaux, A., Quadrio, I., Vital, C., et al. 2004, Pathologic prion protein spreading in the peripheral nervous system of a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *Arch Neurol*, vol. 61, pp. 747-750
- Fee, D. B., & Fleming, J. O. 2003, Resolution of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-associated central nervous system lesions after treatment with intravenous immunoglobulin, *J Peripher Nerv Syst*, vol. 8, pp. 155-158
- Felice, K. J., Gomez, L. M., Natowicz, M., et al. 2000, Adult-onset MLD: a gene mutation with isolated polyneuropathy, *Neurology*, vol. 55, pp. 1036-1039
- Ferrari, S., Vento, S., Monaco, S., et al. 2006, Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies, *Mayo Clin Proc*, vol. 81, pp. 213-219
- Flachenecker, P. 2006, Epidemiology of neuroimmunological diseases, *J Neurol*, vol. 253, suppl. 5, pp. V/2-8
- Flatters, S. J., & Bennett, G. J. 2006, Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction, *Pain*, vol. 122, pp. 245-257
- Fox, R. J., Galetta, S. L., Mahalingam, R., et al. 2001, Acute, chronic, and recurrent varicella zoster virus neuropathy without zoster rash, *Neurology*, vol. 57, pp. 351-354
- Fox, R. I., Tomwall, J., & Michelson, P. 1999, Current issues in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome, *Curr Opin Rheumatol*, vol. 11, pp. 364-371
- Frederico, P., Zochodne, D. W., Hahn, A. F., et al. 2000, Multifocal motor neuropathy improved by IVIg. Randomized, double-blind placebo-controlled study, *Neurology*, vol. 55, pp. 1256-1262
- The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome 1997, Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome, *Ann Neurol*, vol. 41, pp. 298-306
- Gabem, J. Y., Cambi, F., Tang, X.-M., et al. 1997, Proteolipid protein is necessary in peripheral as well as central myelin, *Neuron*, vol. 19, pp. 205-218
- Gabreëls-Festen, A. A., Hoogendijk, J. E., Meijerink, P. H., et al. 1996, Two divergent types of nerve pathology in patients with different Po mutations in Charcot-Marie-Tooth disease, *Neurology*, vol. 47, pp. 761-765
- Gabriel, C. M., Howard, R., Kinsella, N., et al. 2000, Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 69, pp. 442-446
- Gaist, D., Jeppesen, U., Andersen, M., et al. 2002, Statins and risk of polyneuropathy. A case-control study, *Neurology*, vol. 58, pp. 1333-1337
- Galer, B. S. 1995, Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment, *Neurology*, vol. 45, pp. S17-S25
- Gallassi, G., Ferrari, S., Cobelli, M., et al. 1998, Neuromuscular complications of kidney diseases, *Nephrol Dial Transplant*, vol. 13, pp. 41-47
- Genuth, S., Alberti, K. G., Bennett, P., et al. 2003, Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, vol. 26, pp. 3160-3167
- Gerritsen, A. A. M., de Vet, H. C. W., Scholten, R. J. P. M., et al. 2002, Splinting vs. surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial, *JAMA*, vol. 288, pp. 1245-1251
- Gherardi, R. K., Chrétien, F., Delfau-Larue, M.-H., et al. 1998, Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. An HIV neuropathy, not a lymphoma, *Neurology*, vol. 50, pp. 1041-1044
- Ghosh, A., Littlewood, T., & Donaghy, M. 2002, Cladribine in the treatment of IgM paraproteinemic polyneuropathy, *Neurology*, vol. 59, pp. 1290-1291
- Gibbons, C. H., & Freeman, R. 2005, Autoimmune neuropathy and coeliac disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, pp. 579-581
- Gold-Von Simson, G., & Axelrod, F. B. 2006, Familial dysautonomia: update and recent advances, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, vol. 36, pp. 218-237
- Gooch, C. L., & Weimer, L. H. 2007, The electrodiagnosis of neuropathy: basic principles and common pitfalls, *Neurol Clin*, vol. 25, pp. 1-28
- Goransson, L. G., Herigstad, A., Tjensvoll, A. B., et al. 2006, Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome: a population-based study, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 1612-1615
- Gordon, P. H., & Wilbourn, A. J. 2001, Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome, *Arch Neurol*, vol. 58, pp. 913-917
- Gorsor, K. C., & Ropper, A. H. 2006, Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 77, pp. 354-358

- Gorson, K. C., Ropper, A. H., Clark, B. D., et al. 1998, Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a, *Neurology*, vol. 50, pp. 84-87
- Govoni, V., & Granieri, E. 2001, Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome, *Curr Opin Neurol*, vol. 14, pp. 605-613
- Graf, W. D., Chance, P. E., Lensch, M. W., et al. 1996, Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A, *Cancer*, vol. 77, pp. 1356-1362
- Grant, I. A., Hunder, G. G., Homburger, H. A., et al. 1997, Peripheral neuropathy associated with sicca complex, *Neurology*, vol. 48, pp. 855-862
- Graus, F., Keime-Guibert, F., Reñe, R., et al. 2001, Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients, *Brain*, vol. 124, pp. 1138-1148
- Griffin, J. W., Li, C. Y., Ho, T. W., et al. 1996, Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome, *Ann Neurol*, vol. 39, pp. 17-28
- Grosskopf, J., Mazzola, J., Wan, Y., et al. 2006, A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy, *Acta Neurol Scand*, vol. 114, pp. 177-180
- Gruen, J. P., Mitchell, W., & Kline, D. G. 1998, Resection and graft repair for localized hypertrophic neuropathy, *Neurosurgery*, vol. 43, pp. 78-83
- Gutierrez, A., England, J. D., Sumner, A. J., et al. 2000, Unusual electrophysiological findings in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease, *Muscle Nerve*, vol. 23, pp. 182-188
- Guyton, J. R. 2006, Benefit versus risk in statin treatment, *Am J Cardiol*, vol. 97, pp. 95c-97c
- Haanpää M., Hakkinen V., & Nurmikko T. 1997, Motor involvement in acute herpes zoster, *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 1433-1438
- Haber, P., DeStefano, F., Angulo, F. J., et al. 2004, Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination, *JAMA*, vol. 292, pp. 2478-2481
- Hadjivassiliou, M., Grünewald, R. A., & Davies-Jones, G. A. B. 2002, Gluten sensitivity as a neurological illness, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 72, pp. 560-563
- Hadjivassiliou, M., Grünewald, R. A., Kandler, R. H., et al. 2006, Neuropathy associated with gluten sensitivity, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 77, pp. 1262-1266
- Hafer-Macko, C. E., Sheikh, K. A., Li, C. Y., et al. 1996, Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Ann Neurol*, vol. 39, pp. 625-635
- Hahn, A. F., Bolton, C. F., Pillay, N., et al. 1996a, Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study, *Brain*, vol. 119, pp. 1055-1066
- Hahn, A. F., Bolton, C. F., Zochodne, D., et al. 1996b, Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study, *Brain*, vol. 119, pp. 1067-1077
- Haim, A., Pritsch, T., Ben-Galim, P., et al. 2006, Meralgia paresthetica: A retrospective analysis of 79 patients evaluated and treated according to a standard algorithm, *Acta Orthop*, vol. 77, pp. 482-486
- Harati, Y., Gooch, C., Swenson, M., et al. 1998, Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy, *Neurology*, vol. 50, pp. 1842-1846
- Harati, Y. 2007, Diabetic neuropathies: Unanswered questions, *Neurol Clin*, vol. 25, pp. 303-317
- Harding, A. E. 1995, From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins, *Brain*, vol. 118, pp. 809-818
- Hart, I. K., Maddison, P., Newsom-Davis, J., et al. 2002, Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability, *Brain*, vol. 125, pp. 1887-1895
- Hartung, H. P., Willison, H. J., & Kieseier, B. C. 2002, Acute immunoinflammatory neuropathy: Update on Guillain-Barré syndrome, *Curr Opin Neurol*, vol. 15, pp. 571-577
- Hattori, N., Ichimura, M., Nagamatsu, M., et al. 1999, Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy, *Brain*, vol. 122, pp. 427-439
- Herrmann, D. N., Ferguson, M. L., & Logigian, E. L. 2002, Conduction slowing in diabetic distal polyneuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 26, pp. 232-237
- Herrmann, D. N., & Griffin, J. W. 2002, Intermediate filaments. A common thread in neuromuscular disorders, *Neurology*, vol. 58, pp. 1141-1143
- Hirano, M., Marti, R., Casali, C., et al. 2006, Allogeneic stem cell transplantation corrects biochemical derangements in MNGIE, *Neurology*, vol. 24, pp. 1458-1460
- Ho, T. W., Li, C. Y., Cornblath, D. R., et al. 1997, Patterns of recovery in Guillain-Barré syndromes, *Neurology*, vol. 48, pp. 695-700
- Ho, T. W., Mishu, B., Li, C. Y., et al. 1995, Guillain-Barré syndrome in northern China: relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies, *Brain*, vol. 118, pp. 597-605
- Hoff, J. M., Gilhus, N. E., & Daltveit, A. K. 2005, Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease, *Neurology*, vol. 64, pp. 459-462
- Hoffman-Snyder, C., Smith, B. E., Ross, M. A., et al. 2006, Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 1075-1079
- Horrobin, D. F. 1997, Essential fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes, *Diabetes*, vol. 46, pp. S90-S93
- Houlden, H., King, R., Blake, J., et al. 2006, Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSAN I), *Brain*, vol. 129, pp. 411-425
- Houlden, H., King, R. H. M., Hashemi-Nejad, A., et al. 2001a, A novel TRK A (*NTRK1*) mutation associated with hereditary sensory and autonomic neuropathy type V, *Ann Neurol*, vol. 49, pp. 521-525
- Houlden, H., King, R. H. M., Wood, N. W., et al. 2001b, Mutations in the 5' region of the myotubularin-related protein 2 (MTMR2) gene in autosomal recessive hereditary neuropathy with focally folded myelin, *Brain*, vol. 124, pp. 907-915
- Hu, W., Dehmel, T., Pirhonen, J., et al. 2006, Interleukin 23 in acute inflammatory demyelination of the peripheral nerve, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 658-664
- Hughes, P. R. 2001, 79th ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy. 14-15 April 2000, Hilversum, The Netherlands, *Neuromuscul Disord*, vol. 11, pp. 309-314
- Hughes, R. A., Allen, D., Makowska, A., et al. 2006a, Pathogenesis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *J Peripher Nerv Syst*, vol. 11, pp. 30-46
- Hughes, R., Bensa, S., Willison, H., et al. 2001a, Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Ann Neurol*, vol. 50, pp. 195-201
- Hughes, R. A., Charlton, J., Latinovic, R., et al. 2006b, No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000, *Arch Intern Med*, vol. 26, pp. 1301-1304
- Hughes, R. A., Raphael, J. C., Swan, A. V., et al. 2001b, Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2, pp. CD002063
- Hughes, R. A., Swan, A. V., Van Koningsveld, R., et al. 2006, Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2, CD001446
- Hulgan, T., Haas, D. W., Haines, J. L., et al. 2005, Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an adult AIDS clinical trials group study, *AIDS*, vol. 19, pp. 1341-1349
- Hund, E., Linke, R. P., Willig, F., et al. 2001, Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment, *Neurology*, vol. 56, pp. 431-435
- Iani, C., Tisone, G., Loberti, M., et al. 1999, Clinical and neurophysiological evidence of polyneuropathy in liver transplant candidates: preliminary report, *Transplant Proc*, vol. 31, pp. 404-405
- Ikeda, S.-I., Nakazato, M., Ando, Y., et al. 2002, Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity, *Neurology*, vol. 58, pp. 1001-1007
- Ikeda, S. 2007, Is familial amyloid polyneuropathy rare? DNA testing is changing the concept of this disease, *Neurology*, vol. 69, pp. 627-628
- Indo, Y. 2002, Genetics of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) or hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. Clinical, biological and molecular aspects of mutations in TRKA(NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor, *Clin Auton Res*, vol. 1, pp. 120-132
- Infante, J., Garcia, A., Combarros, O., et al. 2001, Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion, *Muscle Nerve*, vol. 24, pp. 1149-1155
- Ionasescu, V., Ionasescu, R., & Searby, C. 1996a, Correlation between Connexin 32 gene mutations and clinical phenotype in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy, *Am J Med Genet*, vol. 63, pp. 486-491
- Ionasescu, V., Searby, C., Sheffield, V. C., et al. 1996b, Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth axonal neuropathy mapped on chromosome 7p (CMT2D), *Hum Mol Genet*, vol. 5, pp. 1373-1375
- Ishida, C., Okino, S., Kitamoto, T., et al. 2005, Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft associated Creutzfeldt-

- Jakob disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, pp. 325-329
- Izatt, L., Nemeth, A. H., Meesag, A., et al. 2004, Autosomal recessive spinocerebellar ataxia and peripheral neuropathy with raised alpha-fetoprotein, *J Neurol*, vol. 251, pp. 805-812
- Jaccard, A., Royer, B., Bordessoule, D., et al. 2002, High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome, *Blood*, vol. 99, pp. 3057-3059
- Jackson, C. E., Amato, A. A., & Barohn, R. J. 1996, Isolated vitamin E deficiency, *Muscle Nerve*, vol. 19, pp. 1161-1165
- Jacobs, B. C., van Doorn, R. A., & Schmitz, P. I. M. 1996, *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome, *Ann Neurol*, vol. 40, pp. 181-187
- Jagannath, S., Durie, B. G., Wolf, J., et al. 2005, Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma, *Br J Hematol*, vol. 129, pp. 776-783
- Jamali, R., & Mohseni, S. 2006, Differential neuropathies in hyperglycemic and hypoglycemic diabetic rats, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 65, pp. 1118-1125
- Jeffcoate, W. J., Game, F., & Cavanagh, R. R. 2005, The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes, *Lancet*, vol. 366, pp. 2058-2061
- Jin, K., Takeda, A., Shiga, Y., et al. 2006, CSF tau protein: a new prognostic marker for Guillain-Barré syndrome, *Neurology*, vol. 67, pp. 1470-1472
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. 2006, 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, *J Peripher Nerv Syst*, vol. 11, pp. 1-8
- Jordanova, A., DeJonghe, P., Boerkoel, C. F., et al. 2003, Mutations in the neurofilament light chain gene (*NEFL*) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease, *Brain*, vol. 126, pp. 590-597
- Kamholz, J., Menichella, D., Jani, A., et al. 2000, Charcot-Marie-Tooth disease type 1. Molecular pathogenesis to gene therapy, *Brain*, vol. 123, pp. 222-233
- Karadimas, C. L., Vu, T. H., Holve, S. A., et al. 2006, Navajo neurohepatopathy is caused by a mutation in the MPV17 gene, *Am J Hum Genet*, vol. 79, pp. 544-548
- Katz, J. N., Losina, E., Amick, B. C., et al. 2001a, Predictors of outcomes of carpal tunnel release, *Arthritis Rheum*, vol. 44, pp. 1184-1193
- Katz, J. S., Saperstein, D. S., Gronseth, G., et al. 2000, Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy, *Neurology*, vol. 54, pp. 615-620
- Katz, J. S., Saperstein, D. S., Wolfe, G., et al. 2001b, Cervicobrachial involvement in diabetic radiculoplexopathy, *Muscle Nerve*, vol. 24, pp. 794-798
- Katz, J. S., Wolfe, G. I., Bryan, W. W., et al. 1997, Electrophysiologic findings in multifocal motor neuropathy, *Neurology*, vol. 48, pp. 700-707
- Kaufmann, P., Pascual, J. M., Anziska, Y., et al. 2006, Nerve conduction abnormalities in patients with MELAS and the A3243G mutation, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 746-748
- Kennedy, W. R. 2004, Unmyelinated nerves, challenges, and opportunities: skin biopsy and beyond, *Suppl Clin Neurophysiol*, vol. 57, pp. 8-14
- Kelly, J. J., & Karcher, D. S. 2005, Lymphoma and peripheral neuropathy: A clinical review, *Muscle Nerve*, vol. 31, pp. 301-313
- Keswani, S. C., Pardo, C. A., Cherry, C. L., et al. 2002, HIV-associated sensory neuropathies, *AIDS*, vol. 16, pp. 2105-2117
- Kho, D., Carmichael, S. W., & Spinner, R. J. 1996, Ulnar nerve anatomy and compression, *Orthop Clin North Am*, vol. 27, pp. 317-338
- Kieseier, B. C., Hartung, H. P., & Wiendl, M. 2006a, Immune circuitry in the peripheral nervous system, *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp. 437-445
- Kieseier, B. C., Hartung, H. P., Wiendl, M. 2006b, The inflamed peripheral nervous system: update on immune therapies, *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp. 433-436
- Kim, D. H., & Kline, D. G. 1996, Management and results of peroneal nerve lesions, *Neurosurgery*, vol. 39, pp. 312-320
- King, P. H., Petersen, N. E., Rakhra, R., & Schreiber, W. E. 2002, Porphyria presenting with bilateral radial motor neuropathy: Evidence of a novel gene mutation, *Neurology*, vol. 58, pp. 1118-1121
- Kissel, J. T. 1998, Autoantibody testing in the evaluation of peripheral neuropathy, *Semin Neurol*, vol. 18, pp. 83-94
- Kissel, J. T., & Mendell, J. R. 1995, Neuropathies associated with monoclonal gammopathies, *Neuromuscul Disord*, vol. 6, pp. 3-18
- Kiwaki, T., Umehara, F., Arimura, Y., et al. 2003, The clinical and pathological features of peripheral neuropathy accompanied with HTLV-I associated myelopathy, *J Neurol Sci*, vol. 206, pp. 17-21
- Klein, C. J., Cunningham, J. M., & Atkinson, E. J., et al. 2003, The gene for hereditary motor and sensory neuropathy type 2C maps to 12q24, *Neurol*, vol. 60, pp. 1151-1156
- Klein, C. J. 2007, The inherited neuropathies, *Neurol Clin*, vol. 25, pp. 173-207
- Koffman, B. M., Greenfield, L. J., Ali, I. I., et al. 2006, Neurologic complications after surgery for obesity, *Muscle Nerve*, vol. 33, pp. 166-176
- Koike, H., & Sobue, G. 2006, Alcoholic neuropathy, *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp. 481-486
- Korinthenberg, R., Schessl, J., Kirschner, J., & Monting, J. S. 2005, Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial, *Pediatrics*, vol. 116, pp. 8-14
- Koualske, K., Holavanahalli, R., & Helm, P. 2001, Neuropathy after burn injury, *J Burn Care Rehabil*, vol. 22, pp. 353-357
- Krendel, D. A., Costigan, D. A., & Hopkins, L. C., 1995, Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus, *Arch Neurol*, vol. 52, pp. 1053-1061
- Krishnan, A. V., Goldstein, D., Friedlander, M., et al. 2005, Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 32, pp. 51-60
- Krivit, W., Shapiro, E. G., & Peters, C., et al. 1998, Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy, *N Engl J Med*, vol. 338, pp. 1119-1127
- Kuhlenbäumer, G., Young, P., Oberwittler, C., et al. 2002, Giant axonal neuropathy (GAN): case report and two novel mutations in the gigaxonin gene, *Neurology*, vol. 58, pp. 1273-1276
- Kumar, N. 2007, Nutritional neuropathies, *Neurol Clin*, vol. 25, pp. 209-255
- Kuwabara, S., Misawa, S., Kanai, K., et al. 2006, Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome, *Neurology*, vol. 66, pp. 105-107
- Kuzminski, A. M., Del Giacco, E. J., Allen, R. H., et al. 1998, Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin, *Blood*, vol. 92, pp. 1191-1198
- Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., et al. 2002, A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance, *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 564-569
- Kwan, J. 2007, Paraproteinemic neuropathy, *Neurol Clin*, vol. 25, pp. 47-69
- Lachmann, H. J., Booth, D. R., Booth, S. E., et al. 2002, Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis, *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 1786-1791
- Lacomis, D. 2002, Small-fiber neuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 26, pp. 173-188
- Lacomis, D., Giuliani, M. J., Van Cott, A., & Kramer, D. J. 1996, Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects, *Ann Neurol*, vol. 40, pp. 645-654
- Lafreniere, R. G., MacDonald, M. L., Dube, M. P., et al. 2004, Identification of a novel gene (HSN2) causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II through the Study of Canadian Genetic Isolates, *Am J Hum Genet*, vol. 74, pp. 1064-1073
- Laing, P. 1998, The development and complications of diabetic foot ulcers, *Am J Surg*, vol. 176, pp. 11S-19S
- Langford, C. A. 2003, Vasculitis, *J Allergy Clin Immunol*, vol. 111S, pp. S602-S612
- Langouche, L., Vanhorebeek, I., Vlasselaers, D., et al. 2005, Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients, *J Clin Invest*, vol. 115, pp. 2277-2286
- Lawn, N. D., Fletcher, D. D., Henderson, R. D., et al. 2001, Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome, *Arch Neurol*, vol. 58, pp. 893-898
- Lee, J. J., & Swain, S. M. 2006, Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 1633-1642
- Lehmann, H. C., Hartung, H. P., Hetzel, G. R., et al. 2006, Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 1066-1071
- Leis, A. A., Stokic, D. S., & Olivier, J. 2005, Statins and polyneuropathy: setting the record straight, *Muscle Nerve*, vol. 32, pp. 428-430
- Leite, A. C., Silva, M. T., Alamy, A. H., et al. 2004, Peripheral neuropathy in HTLV-I infected individuals without tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy, *J Neurol*, vol. 251, pp. 877-881

- Lenßen, P. P. A., Gabreëls-Festen, A. A. W. M., Valentijn, L. J., et al. 1998, Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation, *Brain*, vol. 121, pp. 1451-1458
- Lewis, R. A., Sumner, A. J., & Shy, M. E. 2000, Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: A reappraisal in the era of molecular diagnosis, *Muscle Nerve*, vol. 23, pp. 1472-1487
- Lewis, R. A. 2000, The challenge of CMTX and Connexin 32 mutations, *Muscle Nerve*, vol. 23, pp. 147-149
- Lewis, R. 2007, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Neurol Clin*, vol. 25, pp. 71-87
- Li, J., Loeb, J. A., Shy, M. E., et al. 2003, Acute segmental motor syndrome (ASMS): a neuromuscular presentation of West Nile virus infection, *Neurology*, vol. 60, p. A160
- Locatelli, E. R., Laureno, R., Ballard, P., et al. 1999, MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy, *Can J Neurol Sci*, vol. 26, pp. 60-63
- Logigian, E. L. 1997, Peripheral nervous system Lyme borreliosis, *Semin Neurol*, vol. 17, pp. 25-30
- Logina, I., & Donaghy, M. 1999, Diphtheritic polyneuropathy: a clinical study and comparison with Guillain-Barré syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 67, pp. 433-438
- London, Z. & Albers, J. W. 2007, Toxic neuropathies associated with pharmaceutical and industrial agents, *Neurol Clin*, vol. 25, pp. 257-276
- Lopate, G., Pestronk, A., Al-Lozi, M., et al. 2005, Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone, *Arch Neurol*, vol. 62, pp. 249-254
- Lopate, G., Pestronk, A., Al-Lozi, M., et al. 2006, Peripheral neuropathy in an outpatient cohort of patients with Sjögren's syndrome, *Muscle Nerve*, vol. 33, pp. 672-676
- Low, P. A. 2002, Autonomic neuropathies, *Curr Opin Neurol*, vol. 15, pp. 605-609
- Lucchinetti, C. F., Kimmell, D. W., & Lennon, V. A. 1998, Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies, *Neurology*, vol. 50, pp. 652-657
- Lunn, M. P. T., Manji, H., Choudhary, P. P., et al. 1999, Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 66, pp. 677-680
- Lupski, J. R. 1998, Molecular genetics of peripheral neuropathies, in *Molecular Neurology*, edited by J. D. Martin, Scientific American, New York
- Lupski, J. R. 2000, Recessive Charcot-Marie-Tooth disease, *Ann Neurol*, vol. 47, pp. 6-8
- Mahadevan, A., Gayathri, N., Taly, A. B., et al. 2001, Vasculitic neuropathy in HIV infection: a clinicopathological study, *Neurol India*, vol. 49, pp. 277-283
- Marrosu, M. G., Vaccargiu, S., Marrosu, G., et al. 1998, Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene, *Neurology*, vol. 50, pp. 1397-1401
- Martinello, F., Fardin, P., Ottina, M., et al. 1998, Supplemental therapy in isolated vitamin E deficiency improves the peripheral neuropathy and prevents the progression of ataxia, *J Neurol Sci*, vol. 156, pp. 177-179
- McKenney, J. M., Davidson, M. H., Jacobson, T. A., et al. 2006, Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force, *Am J Cardiol*, vol. 97, pp. 89c-94c
- Mendell, J. R., Barohn, R. J., Freimer, M. L., et al. 2001, Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Neurology*, vol. 56, pp. 445-449
- Mendell, J. R., & Sahenk, Z. 2003, Painful sensory neuropathy, *N Engl J Med*, vol. 348, pp. 1243-1255
- Mersiyanova, I. V., Perepelov, A. V., Polyakov, A. V., et al. 2000, A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene, *Am J Hum Genet*, vol. 67, pp. 37-46
- Midroni, G., & Dyck, P. J. 1996, Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Unusual clinical features and therapeutic responses, *Neurology*, vol. 46, pp. 1202-1212
- Mileshkin, L., Stark, R., Day, B., et al. 2006, Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 4507-4514
- Minde, J., Toolanen, G., Andersson, T., et al. 2004, Familial insensitivity to pain (HSAN V) and a mutation in the NG2B gene. A neurophysiological and pathological study, *Muscle Nerve*, vol. 30, pp. 752-760
- Mirza, M. A., & King, E. T. 1996, Newer techniques of carpal tunnel release, *Orthop Clin North Am*, vol. 27, pp. 355-371
- Molenaar, D. S. M., Vermeulen, M., & de Haan, R. 1998, Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 64, pp. 84-89
- Morgenstem, L. B., Viscoli, C. M., Keman, W. N., et al. 1997, Use of Ephedra-containing products and risk for hemorrhagic stroke, *Brain*, vol. 120, pp. 1485-1508
- Mori, K., Iijima, M., Koike, H., et al. 2005, The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy, *Brain*, vol. 128, pp. 2518-2534
- Mori, K., Koike, H., Misu, K., et al. 2001, Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory neuronal involvement and clinical severity in neuropathy associated with Sjögren's syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 71, pp. 488-492
- Moroni, I., Bugiani, M., Ciano, C., et al. 2006, Childhood-onset multifocal motor neuropathy with conduction blocks, *Neurology*, vol. 66, pp. 922-924
- Moser, H. W. 1997, Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy, *Brain*, vol. 120, pp. 1485-1508
- Moulin, D. E., Hagen, N., Feasby, T. E., et al. 1997, Pain in Guillain-Barré syndrome, *Neurology*, vol. 48, pp. 328-331
- Mouton, P., Tardieu, S., Gouider, R., et al. 1999, Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion, *Neurology*, vol. 52, pp. 1440-1446
- Murru, M. R., Vannelli, A., Marrosu, G., et al. 2006, A novel Cx32 mutation causes X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with brainstem involvement and brain magnetic resonance spectroscopy abnormalities, *Neurol Sci*, vol. 27, pp. 18-23
- Mygland, A., Skarpaas, T., & Ljostad, U. 2006, Chronic polyneuropathy and Lyme disease, *Eur J Neurol*, vol. 13, pp. 1213-1215
- Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., et al. 2005, Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome, *Ann Rheum Dis*, vol. 64, pp. 510-511
- Nathan, P. A., Keniston, R. C., Myers, L. D., et al. 1998, Natural history of median nerve conduction in industry: relationship to symptoms and carpal tunnel syndrome in 558 hands over 11 years, *Muscle Nerve*, vol. 21, pp. 711-721
- National Diabetes Information Clearinghouse. National Diabetes Statistics. NIH Publication No.06-3892. 2005. Available at <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm#7>
- Navarro, X., Sutherland, D. E., & Kennedy, W. R. 1997, Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy, *Ann Neurol*, vol. 42, pp. 727-736
- Nelis, E., Erdem, S., Van den Berg, P. Y. K., et al. 2002, Mutations in *GDAP1*. Autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy, *Neurology*, vol. 59, pp. 1865-1872
- Nemec, G., Ventura, A., Stefano, M., et al. 2006, Looking for celiac disease: diagnostic accuracy of two rapid commercial assays, *Am J Gastroenterol*, vol. 101, pp. 1597-1600
- Nemni, R., Sanvito, L., Quattrini, A., et al. 2003, Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 74, pp. 1267-1271
- New, P. Z., Jackson, C. E., Rinaldi, D., et al. 1996, Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere), *Neurology*, vol. 46, pp. 108-111
- Nicholson, A., Yeung, L., & Corbett, A. 1998, Efficient neurophysiologic selection of X-linked Charcot-Marie-Tooth families. Ten novel mutations, *Neurology*, vol. 51, pp. 1412-1416
- Nicolas, G., Maisonneuve, T., Le Forestier, N., et al. 2002, Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 25, pp. 26-30
- Nicoll, M. W., Barron, J. R., Watson, B. V., et al. 2001, Wartenberg's migrant sensory neuritis, *Muscle Nerve*, vol. 24, pp. 438-443
- Nobile-Orazio, E. 2001, Multifocal motor neuropathy, *J Neuroimmunol*, vol. 115, pp. 4-18
- Nobile-Orazio, E., Cappellari, A., Priori, A., 2005, Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies, *Muscle Nerve*, vol. 31, pp. 663-680



- Nobile-Orazio, E., Meucci, N., Baldini, L., et al. 2000, Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immunotherapies, *Brain*, vol. 123, pp. 710-717
- Notermans, N. C., Lokhorst, H. M., Franssen, H., et al. 1996b, Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment or polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance, *Neurology*, vol. 47, pp. 1227-1233
- Notermans, N. C., Wokke, J. H. J., van den Berg, L. H., et al. 1996a, Chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Comparison of patients with and without monoclonal gammopathy, *Brain*, vol. 119, pp. 421-427
- Odabasi, Z., Parrot, J. H., Reddy, V. V. B., et al. 2001, Neurolymphomatosis associated with muscle and cerebral involvement caused by natural killer cell lymphoma: a case report and review of literature, *J Periph Nerv Syst*, vol. 6, pp. 197-203
- Odaka, M., Yuki, N., & Hirata, K. 2003, Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barré syndrome, *J Neurol*, vol. 250, pp. 913-916
- Oei, M. E., Kraft, G. H., & Sarnat, H. B. 2002, Intravascular lymphomatosis, *Muscle Nerve*, vol. 25, pp. 742-746
- Oh, S. J. 1997, Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system, *Neurol Clin*, vol. 15, pp. 849-863
- Oh, S. J., LaGanke, C., & Claussen, G. C. 2001, Sensory Guillain-Barré syndrome, *Neurology*, vol. 56, pp. 82-86
- Olney, R. K. 1998, Neuropathies associated with connective tissue disease, *Semin Neurol*, vol. 18, pp. 63-72
- Olney, R. K., Lewis, R. A., Putnam, T. D., et al. 2003, Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 27, pp. 117-121
- Openshaw, H. 1997, Peripheral neuropathy after bone marrow transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 3, pp. 202-209
- Osterman, A. L., Whitman, M., & Porta, L. D. 2002, Nonoperative carpal tunnel treatment, *Hand Clin*, vol. 18, pp. 279-289
- Padua, L., Aprile, I., Saponara, C., et al. 2001, Multiperspective assessment of peripheral nerve involvement in diabetic patients, *Eur Neurol*, vol. 45, pp. 214-221
- Papanicolaou, G. D., McCabe, S. J., & Firrell, J. 2001, The prevalence and characteristics of nerve compression symptoms in the general population, *J Hand Surg*, vol. 26, pp. 460-466
- Partanen, J., Niskanen, L., Lehtinen, J., et al. 1995, Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, vol. 333, pp. 89-94
- Paulson, H. L., Garbem, J. Y., Hoban, T. F., et al. 2002, Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease, *Ann Neurol*, vol. 52, pp. 429-434
- Pestronk, A., Florence, J., Miller, T., et al. 2003, Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 74, pp. 485-489
- Petersen, J. A., Jones, G., Worthington, C., et al. 2006, Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity, *Ann Neurol*, vol. 59, pp. 816-824
- Petzold, A., Hinds, N., Murray, N. M., et al. 2006, CSF neurofilament levels: a potential prognostic marker in Guillain-Barré syndrome, *Neurology*, vol. 67, pp. 1071-1073
- Piepers, S., Van den Berg-Vos, R., Van der Pol, W. L., et al. 2007, Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial, *Brain*, vol. 130, pp. 2004-2010
- Plante-Bordeneuve, V., Ferreira, A., Lahu, T., et al. 2007, Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP), *Neurology*, vol. 69, pp. 693-698
- Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. 1997, Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome, *Lancet*, vol. 349, pp. 225-230
- Plasmatti, R., Pastorelli, F., Cavo, M., et al. 2007, Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide: a prospective study, *Neurology*, vol. 69, pp. 573-581
- Pleasure, D. 2007, Dwindling indications for sural nerve biopsy, *Arch Neurol*, vol. 64, pp. 935-936
- Plewnia, C., Wallace, C., & Zochodne, D. 1999, Traumatic sciatic neuropathy: a novel cause, local experience, and a review of the literature, *J Trauma Injury Infect Crit Care*, vol. 47, pp. 986-991
- Porter, P., Venkateswaran, B., Stephenson, H., & Wray, C. C. 2002, The influence of age on outcome after operation for the carpal tunnel syndrome: a prospective study, *J Bone Joint Surg*, vol. 84-B, pp. 688-691
- Prodan, C. I., Holland, N. R., Wisdom, P. J., et al. 2002, CNS demyelination associated with copper deficiency and hyperzinemia, *Neurology*, vol. 59, pp. 1453-1456
- Puéchel, X., Said, G., Hilliquin, P., et al. 1995, Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, vol. 38, pp. 1618-1629
- Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., & Kyle, R. A. 2006, Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment, *Mayo Clin Proc*, vol. 81, pp. 693-703
- Rambukkana, A. 2000, How does *Mycobacterium leprae* target the peripheral nervous system? *Trends Microbiol*, vol. 8, pp. 23-28
- Raphael, J. C., Chevret, S., Harboun, M., et al. 2001, Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 71, pp. 235-238
- Raphael, J. C., Chevret, S., Hughes, R. A., et al. 2002, Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD001798
- Rees, J., Gregson, N. A., & Hughes, R. A. C. 1995, Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome and their relationship to *Campylobacter jejuni* infection, *Ann Neurol*, vol. 38, pp. 809-816
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997, *Diabetes Care*, vol. 20, pp. 1183-1197
- Resnick, H. E., Vinik, A. I., Heimovitz, H. K., et al. 2001, Age 85+ years accelerates large-fiber peripheral nerve dysfunction and diabetes contributes even in the oldest-old: the women's health and aging study, *J Gerontol*, vol. 56A, pp. M25-M31
- Richardson, P. G., Briemberg, H., Jagannath, S., et al. 2006, Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 3113-3120
- Ries, M., Clarke, J. T., Whybra, C., et al. 2006, Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease, *Pediatrics*, vol. 118, pp. 924-932
- Rojas-García, R., Gallardo, E., de Andrés, I., et al. 2003, Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab, *Neurology*, vol. 61, pp. 1814-1816
- Ropper, A. H., & Gorson, K. C. 1998, Neuropathies associated with paraproteinemia, *N Engl J Med*, vol. 338, pp. 1601-1607
- Rosenberg, N. R., & Vermeulen, M. 2005, Should coeliac disease be considered in the work up of patients with chronic peripheral neuropathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, pp. 1415-1419
- Rotta, F. T., Sussman, A. T., Bradley, W. G., et al. 2000, The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *J Neurol Sci*, vol. 173, pp. 129-139
- Rowbotham, M. C., Twilling, L., Davies, P. S., et al. 2003, Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain, *N Engl J Med*, vol. 348, pp. 1223-1232
- Rubin, D. I., Kimmel, D. W., & Cascino, T. L. 1998, Outcome of peroneal neuropathies in patients with malignant disease, *Cancer*, vol. 83, pp. 1602-1606
- Ruegg, S. J., Fuhr, P., & Steck, A. J. 2004, Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg, *Neurology*, vol. 63, pp. 2178-2179
- Ruts, L., Van Koningsveld, R., & Van Doorn, P. A. 2005, Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations, *Neurology*, vol. 65, pp. 138-140
- Saarto, T., & Wiffen, P. J. 2005, Antidepressants for neuropathic pain, *Cochrane Database Syst Rev*, CD005454
- Sahenk, Z., Nagaraja, H. N., McCracken, B. S., et al. 2005, NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT 1A mouse models and in patients, *Neurology*, vol. 65, pp. 681-689
- Said, G. 2002, Indications and usefulness of nerve biopsy, *Arch Neurol*, vol. 59, pp. 1532-1535
- Said, G. 2007, Infectious neuropathies, *Neurol Clin*, vol. 25, pp. 115-137
- Said, G., Lacroix, C., Planté-Bordeneuve, V., et al. 2002, Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy. A clinicopathological study of 11 patients, *Brain*, vol. 125, pp. 264-275
- Said, G., Lacroix, C., Planté-Bordeneuve, V., et al. 2005, Clinicopathological aspects of the neuropathy of neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) in