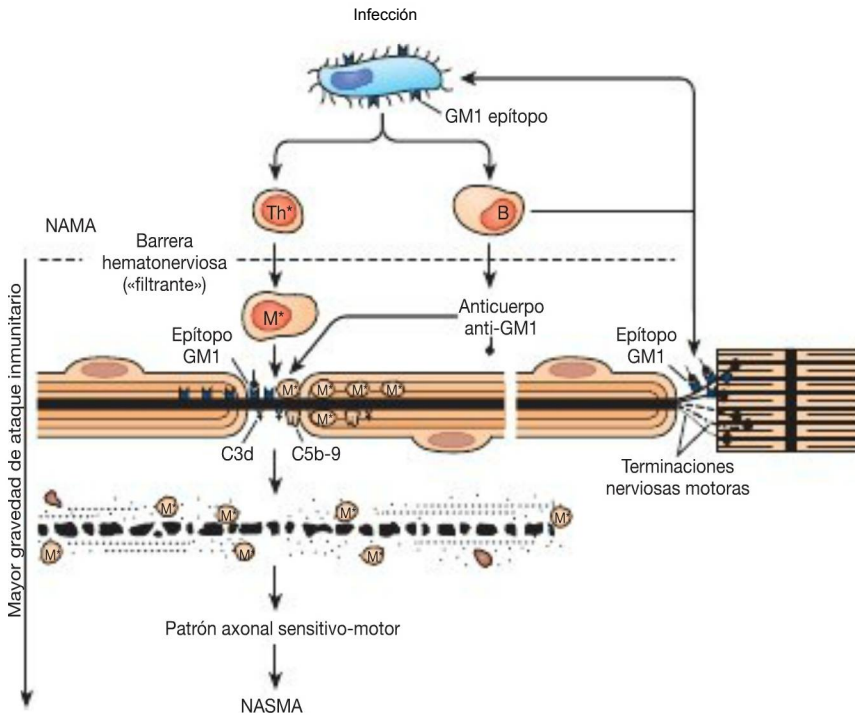


FIGURA 80.20 Lesión

inmunitaria de las fibras nerviosas en la neuropatía axonal motora aguda (AMAN). El mimetismo molecular de los epítopos similares a GM₁, común a lipopolisacáridos de la membrana de ciertas cepas de *Campylobacter jejuni* y las membranas axonales puede generar una respuesta autoinmunitaria. Los componentes activados del complemento (C3d, C5b-9) e inmunoglobulinas se han encontrado en los nodos de Ranvier y entre el axolema de las fibras motoras. Los macrófagos (M*) son reclutados y dirigidos contra los nodos e invaden el espacio periaxonal, lo que lleva a una degeneración walleriana. La ausencia de la barrera sangre-nervio en las terminales nerviosas motoras puede hacer a estos axones vulnerables a anticuerpos circulantes GM₁, AMSAN: neuropatía axonal sensitivomotora aguda; B: células B. (Adaptada de: Bosch, E. P. 1998, «Guillain-Barré syndrome: an update of acute immune-mediated polyradiculoneuropathies», *Neurologist*, vol. 4, págs. 211-226.)



www.medilibros.com

En pacientes inmovilizados debe emplearse de forma sistemática la compresión de las pantorrillas y administrar heparina subcutánea o heparina de bajo peso molecular para disminuir el riesgo de trombosis venosa y de embolia pulmonar. Casi la mitad de los pacientes con SGB ingresados en UCI desarrollan infección del tracto urinario y pulmonar, por lo que tanto la prevención como el tratamiento rápido de las infecciones nosocomiales son aspectos importantes en su cuidado. La fisioterapia torácica y la succión oral frecuente evitan el desarrollo de atelectasias en pacientes con alteración del reflejo de la tos y la inspiración profunda. Es esencial el cuidado de la piel, ojos, boca, intestino y vejiga por parte de personal entrenado y con turnos regulares. La queratitis por exposición en pacientes con parálisis facial bilateral puede evitarse usando lágrimas artificiales y cubriendo los ojos durante la noche con parches. La parálisis inducida por presión en los nervios cubital o peroneal puede evitarse si se presta especial atención a la posición y al acolchamiento. La terapia física debe iniciarse tempranamente, ya que previene las contracturas, la inmovilización articular y la estasis venosa. El apoyo psicológico y la constante información tranquilizadora sobre la potencial mejoría son importantes para mantener el estado de ánimo de los pacientes y de los miembros de la familia. En la fase de recuperación, la terapia física y la rehabilitación en manos de personal entrenado aceleran la mejoría.

Entre las intervenciones terapéuticas específicas que pueden disminuir los efectos lesivos de los autoanticuerpos tanto la plasmaféresis como las dosis altas de inmunoglobulinas administradas por vía intravenosa (IgIV) han demostrado ser igual de efectivas. Seis estudios controlados aleatorizados que incluyeron a más de 600 pacientes han establecido el beneficio de la plasmaféresis en casos agudos de SGB acelerando el tiempo hasta la mejoría (Lehmann et al, 2006).

La plasmaféresis terapéutica está recomendada para pacientes con debilidad de moderada a grave (definida como la necesidad de utilizar medidas de apoyo y/u otras para caminar). Los beneficios son evidentes si la plasmaféresis se inicia dentro de las 2 semanas del comienzo de la enfermedad. El programa recomendado de empleo de plasmaféresis incluye una serie de cinco recambios (40-50 ml/kg) con una máquina de flujo continuo en días alternos usando solución salina y albúmina como líquidos de reemplazo. El efecto de la plasmaféresis en pacientes con una afectación leve y el número óptimo de recambios se estudiaron en el estudio del French Cooperative Group on Plasma Exchange (1997). Los pacientes con una afectación leve se beneficiaron con dos sesiones de plasmaféresis. Los pacientes con enfermedad moderada o grave requirieron cuatro recambios. Una revisión Cochrane confirmó el valor de la plasmaféresis sobre el tratamiento de apoyo en acelerar la mejoría en los pacientes con SGB cuando se inicia en los 30 días siguientes al comienzo de la enfermedad (Raphael et al, 2002). Las recaídas relacionadas con el tratamiento ocurren dentro de las 3 semanas después del tratamiento en aproximadamente el 10% de los pacientes. La plasmaféresis debe realizarse sólo en centros con experiencia en técnicas de recambio en pacientes con enfermedad crítica. Las complicaciones más serias están relacionadas con problemas de acceso venoso; entre ellas se incluyen la formación de hematomas en las localizaciones de los pinchazos, neumotórax tras la inserción de vías centrales y septicemia relacionada con el empleo de catéteres. La septicemia, la hemorragia activa y la inestabilidad cardiovascular grave son contraindicaciones para realizar la plasmaféresis. La filtración del LCR, una nueva técnica de tratamiento, se ha comparado con la plasmaféresis. Aunque no se han detectado diferencias en el pronóstico, el tamaño de la

muestra era muy reducido para poder extraer conclusiones sobre el valor de la filtración del LCR.

Tres estudios aleatorizados que compararon la IgIV con la plasmaféresis demostraron el beneficio de la infusión diaria de inmunoglobulinas (0,4 g/kg/día) durante 5 días administradas dentro de las primeras 2 semanas de la enfermedad (Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group, 1997). Ambas modalidades de tratamiento fueron igual de efectivas y la utilización de ambos tratamientos de forma simultánea no fue superior. Estos hallazgos se confirmaron en otra revisión sistemática Cochrane (Hughes et al, 2001b). Los anticuerpos antiidiotipo de la IgTV con capacidad para unirse y neutralizar los anticuerpos patogénicos son el mecanismo de acción propuesto. Efectos adversos menores como cefaleas, mialgias y artralgias, síntomas gripales, fiebre y reacciones vasomotoras pueden aparecer cuando la inmunoglobulina se administra de forma rápida. Las complicaciones más serias, como anafilaxia en individuos con déficit de IgA que desarrollan anticuerpos anti-IgA después del primer curso de una infusión de IgIV con IgA, meningitis aséptica, insuficiencia cardíaca congestiva, complicaciones trombóticas (derrame cerebral e infarto de miocardio) e insuficiencia renal transitoria, se han descrito en raras ocasiones (Brannagan, 2002). Existe un mayor grado de complicaciones vasculares, en particular de derrame cerebral y de trombosis coronaria, en pacientes tratados con inmunoglobulina i.v. a dosis de 1,0 g/kg/día durante 2 días que en los pacientes que reciben la dosis estándar de 0,4 g/kg/día durante 5 días, por lo que se recomienda emplear el esquema de 5 días. Para prevenir el dolor de cabeza secundario a una ligera meningitis estéril, el paciente debe recibir paracetamol a dosis de 500-1.000 g e ibuprofeno a dosis de 600 mg una hora antes de cada infusión, y la dosis puede repetirse 6 horas más tarde si el paciente ha

presentado cefaleas. Las IgTV son el tratamiento de elección para el SGB agudo porque son fáciles de administrar (Figura 80.21). Sin embargo, no se ha establecido la dosis óptima efectiva. En los pacientes en quienes no puede realizarse plasmaféresis seis infusiones diarias de 0,4 g/kg son superiores a la infusión durante 3 días (Raphael et al, 2001). En pacientes con hiperviscosidad, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica o déficit congénito de IgA se recomienda realizar la plasmaféresis. Con plasmaféresis e IgIV, en hasta el 6-16% de los pacientes pueden encontrarse uno o más episodios de deterioro después de una mejoría inicial o de una estabilización después del tratamiento, descritos como «fluctuaciones relacionadas con el tratamiento». Esto puede plantear problemas médicos en cuanto al tratamiento y la diferenciación de los pacientes que desarrollan una PDCI de inicio más rápido (Ruts et al, 2005).

Los corticosteroides no pueden recomendarse, ya que dos estudios aleatorizados controlados, uno con dosis convencionales de prednisona y otro con altas dosis de metilprednisona intravenosa, no encontraron beneficios. En otro estudio la combinación de IgIV con metilprednisona no pudo demostrar una ventaja significativa sobre la IgIV sola. En una reciente revisión Cochrane se ha confirmado que los corticosteroides no producen un beneficio o una lesión significativos (Hughes et al, 2006). En pacientes pediátricos con SGB, la IgIV parece tener una eficacia similar a la observada en los adultos (Korinthenberg et al, 2005).

Curso y pronóstico

Por definición, los pacientes alcanzan su déficit máximo dentro de las 4 semanas de comienzo; si la enfermedad progresa durante más tiem-

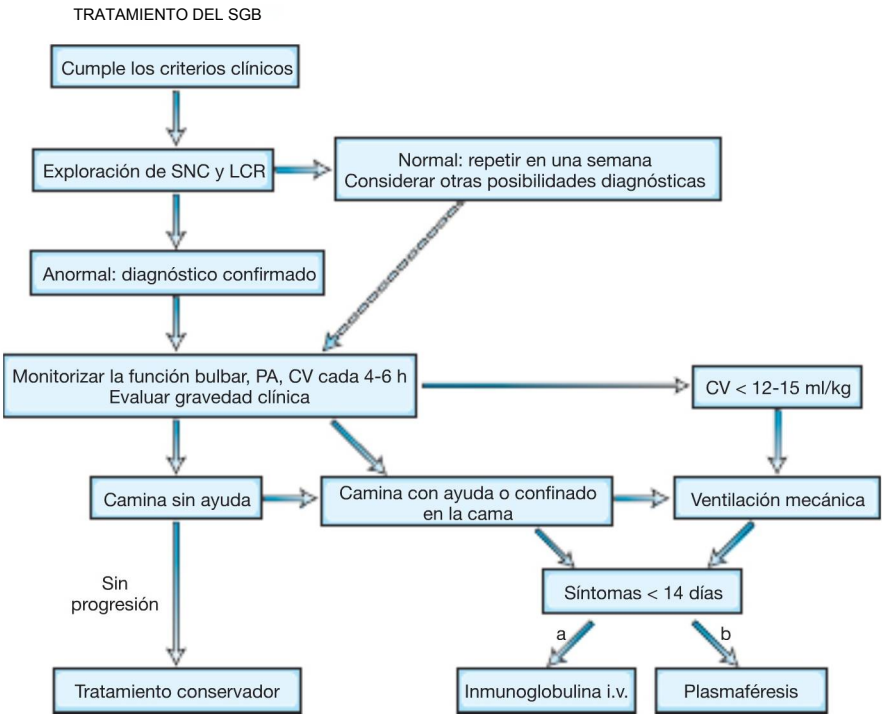


FIGURA 80.21 Algoritmo

para la toma de decisiones en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré. Tanto la inmunoglobulina intravenosa (a) como la plasmaféresis (b) son igual de efectivas. La inmunoglobulina i.v. es el tratamiento de elección debido a la facilidad de su administración. CV: capacidad vital forzada; LCR: líquido cefalorraquídeo; NCS: estudios de conducción nerviosa; PA: presión arterial. (Adaptada de: Bosch, E. P. 1998, «Guillain-Barré syndrome: An update of acute immune-mediated polyradiculoneuropathies», *Neurologist*, vol. 4, págs. 211-226.)

po se clasifica como subaguda (menos de 2 meses) o PDCI (más de 2 meses). Alrededor del 2% de los pacientes inicialmente diagnosticados de SGB tuvieron un curso más prolongado similar a la PDCI (Odaka et al, 2003). Hasta el 30% de los pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria y requieren asistencia ventilatoria, y el 2-5% fallece a causa de las complicaciones. Después de que la progresión se detiene, los pacientes entran en una fase de meseta de 2-4 semanas o más antes de empezar la fase de recuperación. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan, hasta un 20% de los casos continúan teniendo debilidad motora después de un año. Aproximadamente el 70% de los pacientes completa su recuperación en 12 meses y el 82% en 24 meses. Hasta un 5% de los pacientes puede presentar una recurrencia durante su recuperación. El North American Guillain-Barré Syndrome Study Group describió que los factores de mal pronóstico que se asociaban con menos de un 20% de probabilidad de caminar de forma independiente a los 6 meses fueron la edad avanzada (> 60 años), la utilización de soporte ventilatorio, la rápida progresión (alcanzar el déficit máximo en menos de 7 días) y las bajas amplitudes en el CMAP distales (un 20% por debajo del límite de lo normal o menos). El pronóstico global del SGB también se ve influido por la edad del paciente, por la gravedad de la enfermedad en su punto máximo, y por si los tratamientos inmunomoduladores se inician pronto. Complicaciones como la isquemia hipóxica aguda y los episodios infecciosos son causas probables de un peor pronóstico.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica inflamatoria

Existen algunas similitudes entre la CIDP y la forma aguda del AIDP o SGB. Ambas alteraciones poseen características clínicas similares, comparten la disociación albuminocitológica del LCR, tienen alteraciones patológicas de desmielinización multifocal inflamatoria y similares características de la conducción del nervio que reflejan la desmielinización. Se sospecha una base autoinmune para ambas alteraciones, aunque las evidencias que la apoyan todavía continúan estando incompletas (Hughes et al, 2006a). Las mayores diferencias entre las dos condiciones son el curso en el tiempo y la respuesta a los corticosteroides. La CIDP presenta un curso clínico más prolongado, pocas veces se asocia con infecciones precedentes, tiene una asociación con antígenos linfocitarios humanos y responde a la terapia con corticosteroides. Pueden verse dos patrones de evolución temporal en la CIDP. Más del 60% de los pacientes presentan un curso continuo o lentamente progresivo durante meses o años, mientras un tercio de los pacientes presenta un curso con recaídas y recuperación parcial o total entre las recurrencias. La edad de comienzo puede influir en el curso de la enfermedad. En una serie extensa, la edad de comienzo fue menor (media de 29 años) en aquellos casos que tenían un curso con recaídas que en los pacientes que presentaban un curso crónico progresivo (media de 51 años). Una historia de infecciones anteriores se encuentra en menos del 10%. Por contra, el embarazo se asocia con un número significativo de recaídas, que se producen sobre todo en el tercer trimestre y en el período del posparto inmediato. Factores genéticos ligados a los antígenos linfocitarios humanos pueden influir en la susceptibilidad para presentar CIDP.

La prevalencia de CIDP es de 1-2 casos por 100.000 personas (Lunn et al, 1999). Aunque la cifra exacta de la prevalencia no ha podido obtenerse en Estados Unidos, la CIDP representa el 13-20% de todas las neuropatías inicialmente sin diagnosticar de pacientes remitidos a los centros especializados en enfermedades neuromusculares. La sustancial variabilidad clínica, patológica y electrofisiológica

de la CIDP explica muchos de los problemas diagnósticos encontrados en la práctica clínica, incluidos el subdiagnóstico o el supradiagnóstico que se observan de manera habitual en esta enfermedad. El diagnóstico inexacto puede llevar a meses, e incluso a años, de tratamientos caros, ineficaces y potencialmente lesivos.

Manifestaciones clínicas

La CIDP es una enfermedad crónica que siempre causa cierto grado de discapacidad, incluso con las terapias inmunomoduladoras más eficaces (Lewis, 2007). Se presenta en todas las edades, con un pico de incidencia entre la quinta y la sexta décadas de la vida. Las manifestaciones al principio son muy variables. La mayoría de los pacientes presenta una afectación simétrica motora y sensitiva, aunque algunos casos pueden tener de forma predominante una afectación motora (Rotta et al, 2000). Para completar los criterios diagnósticos para CIDP, la debilidad debe estar presente al menos durante 2 meses. La debilidad proximal de los miembros es casi tan grave como la debilidad distal de los miembros, lo que indica una dependencia de la neuropatía independiente de la longitud. De hecho, la presencia de debilidad de los músculos proximales distingue esta neuropatía de la mayoría de los demás procesos. Ambos miembros superiores e inferiores se ven afectados, aunque las piernas con mayor gravedad. La atrofia muscular pocas veces es importante. Estos signos clínicos son claves útiles para distinguir a los pacientes con CIDP de los pacientes que presentan neuropatías axonales. La hiporreflexia generalizada o la arreflexia son constantes. Con frecuencia se producen síntomas sensitivos de distribución «en guante y calcetín» (adormecimiento u hormigueo) que implican la afectación de fibras gruesas; sin embargo, el dolor no es habitual. Los niños difieren de los adultos por un comienzo más abrupto y por alteraciones de la marcha más importantes. Otros hallazgos enumerados en orden de frecuencia son temblor postural o de los brazos, alargamiento de los nervios periféricos, parestesia y debilidad facial o bulbar. Pocas veces se observa una insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica o una disfunción autónoma. El agrandamiento masivo de las raíces de los nervios causando mielopatía o estenosis lumbar sintomática, o la pérdida de visión causada por un pseudotumor cerebral progresivo, son características clínicas inusuales (Midroni y Dyck, 1996).

Las variantes clínicas atípicas con diferente distribución de la debilidad y de los déficits sensitivos conducen a una distribución multifocal de la debilidad y de los déficits sensitivos. Esta forma multifocal de CIDP inicialmente identificada por Lewis y Sumner (de ahí la expresión *variante de Lewis y Sumner*) también se conoce con el acrónimo de *MADSAM* (neuropatía sensitiva y motora desmielinizante multifocal adquirida). Los estudios electrofisiológicos demuestran la presencia de un bloqueo focal o de un enlentecimiento importante de la conducción nerviosa que distingue esta neuropatía desmielinizante multifocal de las mononeuropatías múltiples vasculíticas más comunes. A diferencia de las neuropatías motoras multifocales, los pacientes con esta variante multifocal de CIDP tienen una afectación clínica y electrofisiológica en los nervios sensitivos y motores, un aumento de las proteínas del LCR y una buena respuesta a los corticosteroides. Algunos pacientes que cumplen los criterios diagnósticos para CIDP presentan sólo una afectación distal de los miembros inferiores (neuropatía desmielinizante simétrica distal adquirida). Cerca de los dos tercios de estos pacientes tienen gammopatías monoclonales IgM, y aunque se ha comunicado que tenían mala respuesta al tratamiento inmunomodulador, algunos pacientes responden de forma favorable a la IgIV. En ocasiones, la CIDP puede asociarse con una alteración del SNC desmielinizante

multifocal y con evolución en recaídas similar a la esclerosis múltiple, con desmielinización confirmada del SNC por potenciales evocados visuales y somatosensitivos anormales y por la RM cerebral (Falcone et al, 2006). Se ha descrito la afectación selectiva de raíces nerviosas sensitivas, denominada *polirradiculopatía sensitiva inmunitaria crónica*. Estos pacientes presentan un síndrome atáxico sensitivo en estudios de conducción motora y sensitiva normales. La afectación de las raíces nerviosas sensitivas viene sugerida por respuestas evocadas somatosensitivas anormales, dilatación de raíces lumbares en la RM y proteínas elevadas en el LCR. En casos seleccionados, la biopsia de raíces nerviosas confirma la existencia de desmielinización segmentaria, bulbos de cebolla e inflamación endoneural (Sinnreich et al, 2004). Estos pacientes han tenido una respuesta positiva a la IgIV. Un síndrome semejante a la CIDP puede desarrollarse en determinados casos de neuropatía hereditaria. Estos pacientes suelen tener antecedentes familiares de alteraciones óseas como pies cavos y dedos «en martillo» a edades tempranas, pero posteriormente desarrollan un deterioro subagudo con debilidad muscular proximal e incremento de las proteínas del LCR. Los síntomas de aparición reciente pueden responder al tratamiento con corticoides, por lo que se denomina también *neuropatía sensitiva y motora hereditaria con respuesta a la prednisona*.

Es importante recordar que la CIDP es un síndrome con numerosas causas. Las polirradiculoneuropatías desmielinizantes adquiridas que cumplen criterios diagnósticos para CIDP pueden asociarse con la infección por VIH-1, lupus eritematoso sistémico, gammopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) y discrasias de células plasmáticas (macroglobulinemia, mieloma osteosclerótico, síndrome de POEMS, enfermedad de Castleman), hepatitis crónica activa, enfermedad inflamatoria intestinal y linfoma de Hodgkin. Comparados con los sujetos afectados de CIDP idiopática, los pacientes con gammopatía monoclonal tienden a ser de mayor edad, tienen un curso más prolongado pero una afectación menos grave en el momento de la presentación, y una peor respuesta al tratamiento inmunomodulador.

Se afirma que la CIDP es 10 veces más frecuente en pacientes con diabetes dependiente e independiente de insulina y estos pacientes responden al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (Sharma et al, 2002a). En ocasiones algunos pacientes con melanoma maligno o pacientes que recibieron lisados de melanoma como terapia de vacunación desarrollan CIDP. La asociación entre melanoma y CIDP puede explicarse por mimetismo molecular ya que ambos, el melanoma y las células de Schwann, derivan de los tejidos de las crestas neurales y comparten antígenos glucolípidos comunes (Weiss et al, 1998). Es necesario utilizar estudios apropiados de laboratorio para diferenciar estas polirradiculoneuropatías de la CIDP idiopática sin enfermedad concurrente.

Estudios de laboratorio

El diagnóstico de CIDP se apoya en un perfil de laboratorio que incluye los estudios electrofisiológicos, LCR y hallazgos en la biopsia del nervio (Tabla 80.22). El patrón de alteraciones de la conducción nerviosa que apoya de forma importante la desmielinización multifocal adquirida incluye: 1) reducción no uniforme de las velocidades de conducción motoras por debajo del 70% de lo normal en, al menos, dos nervios motores; 2) bloqueo parcial de la conducción (amplitud de los CMAP o área < 50-70% distal; diferentes autores recomiendan distintos umbrales para el diagnóstico del bloqueo de la conducción) o dispersión temporal anormal en al menos un nervio motor; 3) latencias distales prolongadas en, como mínimo, dos nervios motores,

TABLA 80.22

Criterios diagnósticos de la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica

- I. Criterios clínicos obligados
 - Debilidad muscular progresiva o recidivante durante 2 meses o más
 - Debilidad proximal y distal simétrica en miembros superiores e inferiores
 - Hiporreflexia o arreflexia
- II. Criterios de laboratorio obligados
 - Estudios de conducción nerviosa característicos de desmielinización (conducción motora nerviosa < 70% del límite inferior normal)
 - Concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo > 45 mg/dl y células < 10/pl
 - Biopsia de nervio safeno con características de desmielinización y remielinización, pérdida de fibras mielínicas e inflamación perivascular
- III. Criterios mandatorios de exclusión
 - Evidencia de una enfermedad sistémica relevante o una exposición a toxinas
 - Historia familiar de neuropatía
 - Hallazgos en la biopsia del nervio incompatibles con el diagnóstico
- IV. Categorías diagnósticas
 - A. Definitiva: cumple todos los criterios de Inclusión y exclusión y todos los de laboratorio
 - B. Probable: cumple los criterios clínicos de Inclusión y exclusión y 2 de los 3 criterios de laboratorio
 - C. Posible: cumple los criterios clínicos de inclusión y exclusión y 1 de los 3 criterios de laboratorio

Adaptada de: Cornblath, D. R., Asbury, A. K., Albers, J. W., et al. 1991, «Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)», *Neurology*, vol. 41, págs. 617-618.

y 4) ausencia o latencias prolongadas de ondas F en, al menos, dos nervios motores. Sólo el 60% de los pacientes con CIDP cumplen estos criterios. Se han propuesto criterios electrofisiológicos menos restrictivos (Nicolas et al, 2002). En el 95% de los casos la concentración de proteínas del LCR es superior a 45 mg/dl y no es infrecuente encontrar valores superiores a 100 mg/dl. La pleocitosis del LCR es rara, excepto en los casos de CIDP asociada con el VIH. Los anticuerpos antimielina dirigidos contra MPZ (Po) se han encontrado en una pequeña proporción de pacientes (Yan et al, 2001). La RM puede demostrar un refuerzo del contraste con gadolinio en las raíces lumbares, lo cual proporciona una evidencia radiológica de la alteración de la barrera sangre-nervio (Bertorini et al, 1995; Fig. 80.22).

El recuento de las células sanguíneas, el grado de volumen de sedimentación globular y las pruebas bioquímicas sistemáticas son importantes para excluir la existencia de alteraciones sistémicas. La inmunoelectroforesis sérica y urinaria por inmunofijación, el estudio del esqueleto óseo, o ambos, son necesarios para detectar una gammopatía monoclonal asociada o un mieloma osteosclerótico subyacente aún desconocido.

Las alteraciones que se encuentran en las muestras de las biopsias de nervio safeno no representan por completo los procesos patológicos que tienen lugar en las raíces motoras o en los segmentos más proximales de los nervios. En una extensa serie de biopsias, las características de desmielinización se vieron sólo en un 48% de los

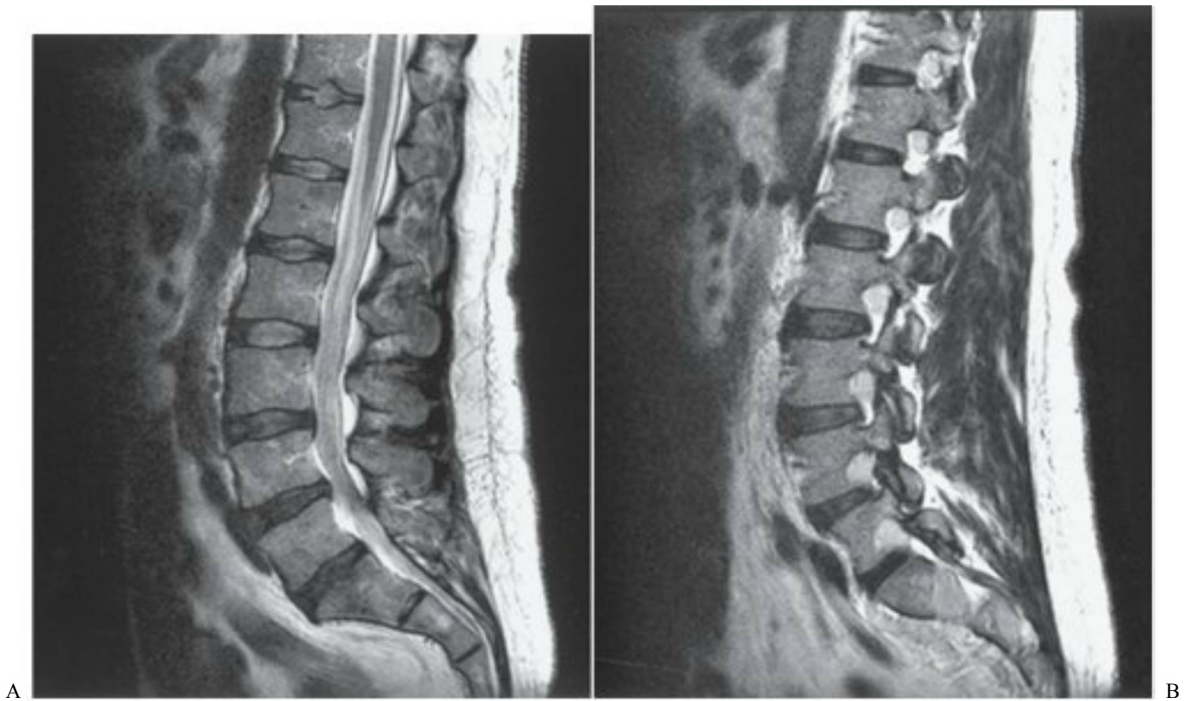


FIGURA 80.22 Imágenes de RM de un corte sagital lumbar potenciada en T2 posterior a la administración de gadolinio: agrandamiento difuso de la cola de caballo con refuerzo anormal del contraste en un paciente con PDCI (A). La hipertrofia de las raíces nerviosas se aprecia mejor en las imágenes parasagitales (B).

casos; el 21% tenían cambios predominantemente axonales, el 13% presentaban un patrón mixto de desmielinización y cambios axonales, y el 18% fueron normales. El valor de la biopsia del nervio como una herramienta de diagnóstico sistemático para CIDP ha sido cuestionado. En un estudio de 64 pacientes con esta enfermedad se analizó el valor de los hallazgos de la biopsia del nervio safeno junto con otros criterios clínicos y de laboratorio. En el análisis con un modelo de regresión logística multivariada sólo la alta concentración de proteínas en el LCR (> 100 mg/dl) y los estudios de conducción nerviosa que concordaban con la presencia de desmielinización fueron importantes predictores de CIDP y no pudo demostrarse un valor predictivo independiente de la biopsia del nervio safeno (Molenaar et al, 1998). De todas maneras, la biopsia de nervio safeno, cuando se procesa de manera adecuada para secciones de semitina y preparados de fibras nerviosas separadas, es útil para colaborar en la confirmación del diagnóstico y excluir otras causas de neuropatías. Habitualmente se describen una reducción moderada de las fibras mielínicas, edema endoneural y subperineural, desmielinización segmentaria y remielinización. Las formaciones «en bulbos de cebolla», un signo indicativo de episodios repetidos de desmielinización segmentaria y remielinización, dependiendo de la cronicidad del trastorno en el momento de hacer la biopsia, pueden estar ausentes o ser abundantes. Las células inflamatorias mononucleares endoneurales y epineurales, cuando están presentes, son un signo útil para el diagnóstico. Puede facilitarse la detección de infiltrados inflamatorios empleando marcadores inmunohistoquímicos. Un estudio demostró la presencia de

células T epineurales agrupadas perivascularmente e infiltración endoneural de macrófagos y células T. La biopsia pocas veces es totalmente normal.

Tratamiento

Corticoides, la plasmáferesis y las IgIV han demostrado ser efectivas en la CIDP y por ello constituyen los pilares del tratamiento. El uso de corticoides está apoyado por una evidencia leve limitada a un solo estudio controlado aleatorizado. Se comienza con una dosis diaria única de prednisona por vía oral de 60-80 mg (1,0-1,5 mg/kg para niños). La mejoría suele presentarse dentro de los 2 meses siguientes, y al tercer mes el 88% de los pacientes ha mejorado. Al aparecer esta mejoría, la dosis se administra a días alternos. La dosis inicial se administra en días alternos y se reduce 10 mg por semana; las dosis altas en días alternos deben mantenerse hasta alcanzar la remisión o la fase de meseta. Más del 50% de los pacientes alcanza este punto a los 6 meses. Después de alcanzar el máximo beneficio, puede disminuirse de forma lenta la prednisona (p. ej., 10 mg/mes seguidos por disminuciones de 5 mg cuando se alcanza la dosis de 50 mg en días alternos). La mejoría clínica del paciente valorada de forma individual y el perfil de efectos adversos sirven como guía para considerar la rapidez con la que deben disminuirse las dosis. Algunos pacientes son muy sensibles a la reducción de la dosis de corticosteroides, y en estos casos el fármaco debe disminuirse de manera lenta para impedir que se produzcan recaídas graves. Los pacientes pueden nece-

sitar dosis de prednisona relativamente altas a dosis alternas (de 10 a 30 mg) durante años para suprimir la actividad de la enfermedad. El empleo prolongado de prednisona causa efectos adversos significativos. Entre las complicaciones más frecuentes a largo plazo se incluyen la osteoporosis, que puede ocasionar fracturas vertebrales compresivas, la diabetes y el desarrollo de cataratas hipertensivas. Los pacientes deberían ser controlados periódicamente para detectar el desarrollo de cataratas, incremento de la presión intraocular, hipertensión, obesidad troncal, hiperglucemia, necrosis aséptica de huesos, úlcera péptica o infecciones. Para evitar otros efectos secundarios todos los pacientes deberían recibir de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones y una dieta baja en sodio (2 g) e hidratos de carbono. Debe monitorizarse la densidad ósea y considerarse el aporte de suplementos de calcio y vitamina D a fin de limitar la aparición de osteoporosis. En los pacientes que ya la presentan, los bisfosfonatos orales o la calcitonina nasal pueden ser beneficiosos.

Debido a los crecientes efectos secundarios de la prednisona oral a largo plazo, puede usarse un tratamiento alternativo con dosis altas e intermitentes de metilprednisolona intravenosa. Los efectos beneficiosos de este método para el tratamiento inicial y a largo plazo son iguales a los de la prednisona y la IgIV, y el perfil de efectos secundarios y el coste del tratamiento son menores (Lopate et al, 2005).

Tres estudios controlados han confirmado el beneficio de la plasmáfesis para tratar la CIDP tanto de curso crónico progresivo como la que se presenta con recaídas. Diez sesiones de plasmáfesis realizadas en 4 semanas dieron como resultado una mejoría sustancial, aunque transitoria, en el 80% de los pacientes (Hahn et al, 1996a). La mejoría empieza a los pocos días del comienzo del tratamiento, pero casi el 70% de los pacientes que responden a éste recaen dentro de los 14 días después de finalizadas las sesiones de plasmáfesis. El programa óptimo de plasmáfesis no se ha establecido, y probablemente varía de un paciente a otro. El esquema empleado con más frecuencia consiste en tres recambios por semana (50 ml/kg cada uno) durante las primeras 2 semanas, seguido por dos recambios por semana desde la tercera hasta la sexta semanas. Posteriormente, la frecuencia de las sesiones se repetirá de acuerdo con la respuesta clínica. La plasmáfesis sólo debería realizarse en centros médicos con expertos especializados en ella. Los pacientes deben tener un acceso vascular seguro, inconveniente que puede salvarse con la colocación de un catéter venoso central, aunque esta intervención conlleva el riesgo de neumotórax, hematoma, lesión del plexo braquial o infecciones importantes. La plasmáfesis puede mantenerse meses y hasta años. La mayoría de los pacientes que necesitan plasmáfesis prolongada requieren que se añada prednisona para mantener un beneficio prolongado y estable.

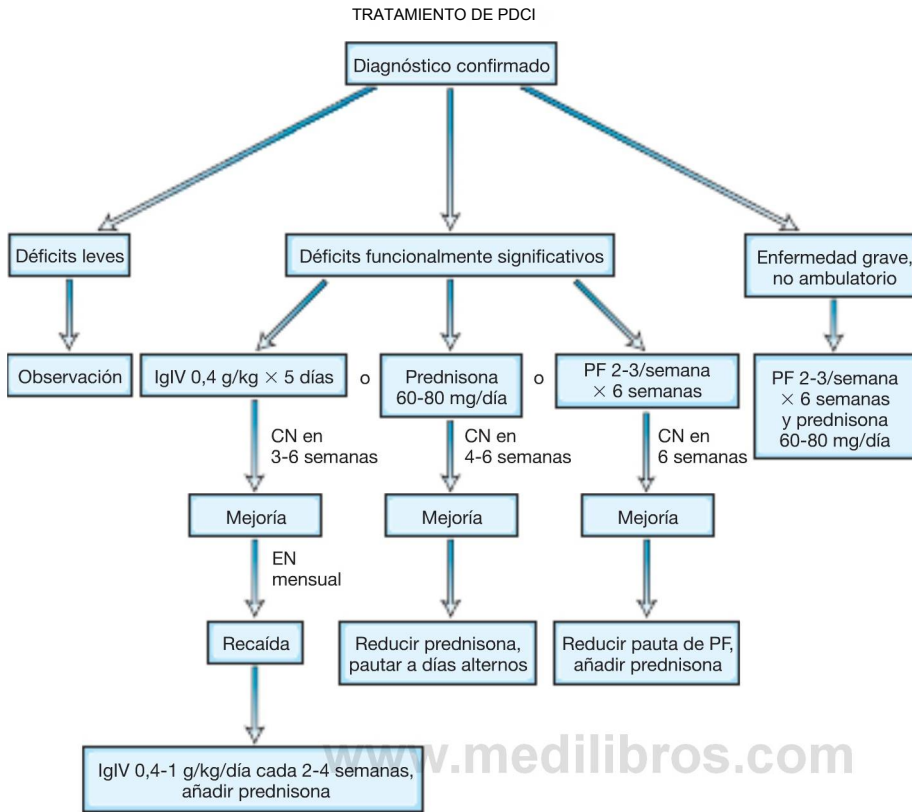
La revisión sistemática de la base de datos Cochrane que incluyó seis estudios controlados confirmó el beneficio de IgIV a altas dosis comparada con placebo en la CIDP (Van Shaik et al, 2003). Un estudio doble ciego controlado con placebo en el que se empleaba IgIV a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos demostró una significativa mejoría del 63% en pacientes tanto de la variante crónica progresiva como de la que evoluciona en recaídas. La mejoría se presentó desde etapas tan tempranas como la primera semana de tratamiento, aunque el máximo beneficio se alcanzó a las 6 semanas (Hahn et al, 1996b). Aquellos pacientes que responden a las series iniciales de infusiones pueden requerir infusiones de mantenimiento a dosis diarias únicas de 0,4-1,0 g/kg y durante intervalos que dependen de la respuesta del paciente a la enfermedad. El efecto beneficioso de la IgIV se confirmó en un estudio prospectivo que comparó IgIV (0,4 g/kg por semana durante 3 semanas, seguido de 0,2 g/kg

semanales en las siguientes 3 semanas) con plasmáfesis. Ambos tratamientos fueron igual de eficaces, aunque su efecto tuvo una duración limitada. La mayoría de los pacientes requirió tratamientos intermitentes continuos para mantener la mejoría. Un estudio abierto de intervención cruzada comparó IgIV (2 g/kg durante 1 o 2 días) con prednisolona oral (60 mg durante 2 semanas seguidos de una pauta descendente durante 4 semanas). Ambos grupos presentaron mejoría cuando fueron evaluados a las 2 y a las 6 semanas, aunque la IgIV presentó una tendencia algo superior a la prednisolona oral (Hughes et al, 2001a). También se ha demostrado el beneficio de la IgIV empleada como tratamiento inicial de la CIDP (Mendell et al, 2001). En este estudio controlado aleatorizado se utilizó IgIV (1 g/kg en los días 1, 2 y 21) en pacientes que no habían sido tratados por su CIDP. A las 6 semanas, el 79% de los pacientes presentó una respuesta favorable, y la mejoría se obtuvo dentro de las 2 semanas siguientes. Debido a los altos niveles de efectividad y a la baja incidencia de efectos adversos, la IgIV supone un tratamiento de primera elección adecuado aunque costoso. La IgIV también mejora las anomalías del SNC en los raros casos de CIDP asociados con desmielinización central (Fee y Fleming, 2003). La dosis terapéutica de IgIV se ha establecido de manera empírica en 2 g/kg, aunque no pudo establecerse la dosis óptima de forma definitiva, ya que cada estudio utilizó dosis y regímenes de infusión diferentes. En pacientes ancianos o con afectación de la función renal o cardiovascular, o quienes tienen alta viscosidad en el suero, debe emplearse de forma estándar el esquema de 0,4 g/kg durante 5 días. En general, las reacciones adversas del tratamiento con IgIV son menores y ocurren en menos del 10% de los pacientes (Brannagan, 2002; Wittstock y Zettl, 2006). Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen ataques de migraña y meningitis aséptica, escalofríos, náuseas y mialgias. Estas reacciones pueden controlarse con la disminución de la velocidad de infusión (< 200 ml/h) o administrando antes de la infusión paracetamol e ibuprofeno (v. anteriormente). Para las manifestaciones alérgicas, como los habones, observadas en el 6% de los pacientes, puede usarse la difenhidramina. Entre los episodios trombóticos se incluyen derrames cerebrales, infarto de miocardio, oclusión venosa retiniana y trombosis venosa profunda, que pueden ocurrir en ocasiones en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y aumento de la viscosidad del suero, en particular cuando reciben dosis superiores a 0,4 g/kg/día. Los pacientes con enfermedad renal preexistente, sobre todo los ancianos, y los pacientes diabéticos y con hipovolemia tienen riesgo de desarrollar necrosis tubular aguda renal. Esta complicación se asoció con presentaciones de IgIV que contenían altas concentraciones de sacarosa. La monitorización de forma estrecha de la función renal, la corrección de la hipovolemia, la interrupción del tratamiento con fármacos nefrotóxicos administrados de forma concomitante, y el uso de productos sin sacarosa son medidas que previenen la necrosis tubular renal en pacientes con enfermedad renal. En todos los pacientes debería determinarse antes de realizar la infusión la concentración de inmunoglobulina A sérica (IgA), ya que los pacientes con valores muy bajos de IgA pueden presentar reacciones alérgicas o anafilácticas durante las infusiones posteriores, aunque las pautas actuales cuestionan que sea necesario tomar esta precaución.

En la práctica clínica, el tratamiento con IgIV, plasmáfesis o prednisolona debería limitarse a los pacientes con déficits neuropáticos de suficiente magnitud que justifique el riesgo y el coste del tratamiento (Fig. 80.23). Hoy día existe una mayor tendencia a utilizar la IgIV como tratamiento de primera línea. La dosis ideal de IgIV en pacientes con CIDP no está establecida, pero la mayoría de los pacientes reciben un curso inicial de IgIV de 2 g/kg durante 2-5 días. Un aspecto esencial

FIGURA 80.23

Algoritmo para la toma de decisiones en el tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. CN: control neurológico; IgIV: Inmunoglobulina Intravenosa; PF: plasmaféresis.



en el tratamiento de la CIDP es la evaluación inicial de los pacientes y durante las visitas de seguimiento posteriores al tratamiento utilizando medidas objetivas y validadas para determinar la gravedad de los déficits neuropáticos. Posteriormente, a las 3-6 semanas de tratamiento inicial, los pacientes que han respondido al tratamiento deben ser sometidos a monitorización a intervalos mensuales. Si se detecta un deterioro clínico posterior, los pacientes deben ser vueltos a tratar con infusiones únicas de IgIV (0,4-1,0 g/kg), en función de la gravedad de la recaída. El intervalo entre las siguientes infusiones se determina por la duración esperada del beneficio clínico. En los pacientes con déficits residuales, dosis reducidas o moderadas de prednisona pueden proporcionar un beneficio añadido. Los pacientes que no responden al tratamiento con IgIV pueden ser tratados con plasmaféresis o con corticoides. En los pacientes con una grave afectación tratados en regímenes no ambulatorios se emplea plasmaféresis en combinación con prednisona, dada la ligera mejor respuesta con este tratamiento. La ausencia total de respuesta terapéutica a estos tratamientos inmunomoduladores debería llevar a replantear el diagnóstico.

En los pacientes con CIDP que son refractarios a la prednisona, plasmaféresis e IgIV deben considerarse formas alternativas de tratamiento inmunosupresor, aunque en ningún caso la eficacia de estos fármacos se ha demostrado con estudios controlados. La azatioprina (2-3 mg/kg/día) o el micofenolato mofetilo (1.000 mg dos veces al día) se utilizan frecuentemente como agentes adyuvantes para disminuir el

uso de corticoides en el tratamiento a largo plazo de los pacientes. El empleo debe limitarse a pacientes con inadecuada respuesta a los corticosteroides o a los pacientes que requieren altas dosis de mantenimiento con efectos adversos inaceptables. Entre otras intervenciones inmunitarias (Kieseier et al, 2006b) se incluyen la administración de ciclosporina A (5 mg/kg en dos dosis al día), 10-15 mg/semanales de metotrexato oral, infusiones mensuales de ciclofosfamida (1 g/m² al mes durante 3-6 meses) e interferón- α (3 MU subcutáneas tres veces a la semana durante 6 semanas). Debe seguir estudiándose el papel de anticuerpos monoclonales como rituximab o alemtuzumab en la CIDP y su perfil de efectos secundarios a largo plazo.

Las causas más comunes de fracaso del tratamiento son diagnóstico incorrecto, dosis y duración inadecuada del tratamiento y los efectos negativos de la enfermedad concomitante y subyacente.

Pronóstico

Frente al buen pronóstico de los pacientes con SGB, la CIDP tiende a asociarse con una prolongada incapacidad neurológica y con menos probabilidad de presentar remisiones espontáneas. Aunque el 95% de los pacientes con CIDP presentan una mejoría inicial siguiendo la terapia inmunosupresora, el grado de recaídas es alto y el grado de mejoría, modesto. A pesar de la respuesta inicial, sólo el 40% de los pacientes de un estudio continuó en remisión parcial

o completa sin requerir medicación. Se considera que la recuperación incompleta es secundaria a la presencia y al grado de pérdida axonal. Esto se comprobó en un estudio sistemático que comparó la evolución clínica y los hallazgos de las biopsias. En una serie de 83 pacientes evaluados a un promedio de 6 años después del comienzo, el 56% había presentado una buena evolución, el 24% presentaron deterioro clínico o falta de respuesta a todos los tratamientos, y un 11% falleció a causa de complicaciones de la enfermedad. La pérdida axonal en la biopsia del nervio se correlacionó con un peor pronóstico (Bouchard et al, 1999).

Neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción

La neuropatía motora multifocal, con una prevalencia de 1-2 casos por cada 100.000 personas, es una neuropatía motora inmunitaria tratable, pero incurable, con similitudes clínicas superficiales respecto a la enfermedad del tipo de la motoneurona inferior. Sin embargo, aún no se ha establecido si la neuropatía motora multifocal es una entidad nosológica diferente o simplemente una variante motora multifocal de la CIDP.

Manifestaciones clínicas

La neuropatía motora multifocal es más común en hombres y principalmente afecta a adultos jóvenes; dos tercios de los individuos afectados tienen 45 años o menos. Raramente se produce en la infancia (Moroni et al. 2006). Se han propuesto varios criterios diagnósticos para esta neuropatía (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2006; Olney et al, 2003). Estos criterios comparten las siguientes características: los pacientes presentan en meses o años debilidad distal de los miembros predominantemente progresiva y asimétrica, y con menos frecuencia atrofia, con una llamativa predilección por las extremidades superiores, y en especial las manos, sin signos de motoneurona superior. Las formas de presentación más frecuentes son la caída de la muñeca, la debilidad para agarrar o la caída de los pies. A pesar de una profunda debilidad, la masa muscular está bien conservada al inicio. Los calambres musculares y las fasciculaciones son habituales. Una profunda debilidad muscular con volumen normal o una debilidad focal en la distribución de los nervios individuales mayores en vez de un patrón de afectación del segmento espinal son claves que deberían alertar al clínico para sospechar esta alteración. La afectación del nervio craneal es poco frecuente, pero se han descrito raras afectaciones de los nervios oculares, facial, hipogloso y frénico, causando este último una insuficiencia respiratoria. Los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes y los signos de motoneurona superior, ausentes. No se ha descrito la existencia de disfunción autónoma. Las parestias transitorias menores suelen ser comunicadas de forma habitual por estos pacientes, pero los déficits

sensitivos objetivos suelen estar ausentes en general o pueden afectar áreas irregulares y pequeñas de los miembros distales. El curso es lento o, con menor frecuencia, lentamente progresivo durante un período de meses a años (Nobile-Orazio et al, 2005), sin que haya una progresión hacia una inmovilidad generalizada.

Estudios de laboratorio

El diagnóstico depende de estudios electrofisiológicos que demuestran el persistente bloqueo de la conducción motora focal, definido como una reducción del 50% en la amplitud o el área de la respuesta evocada del músculo estimulado proximalmente en comparación con la respuesta estimulada distalmente en uno o más nervios motores en sitios no propensos a compresión (v. Capítulo 35B). El grado de reducción de la amplitud o el área de la respuesta evocada muscular y el grado de dispersión temporal aceptable necesarios para el diagnóstico de un bloqueo de la conducción siguen siendo objeto de controversia (Chaudry y Swash, 2006). En nervios sin bloqueo de la conducción pueden encontrarse otros signos de desmielinización, como retraso de conducción motora, dispersión temporal y latencias motoras distales y de onda F prolongadas. Cuando estas anomalías son importantes, debe considerarse claramente la posibilidad de que exista una PDCI o un síndrome de Lewis-Sommer (neuropatía sensitiva y motora desmielinizante adquirida multifocal). Lo que hace a la neuropatía multifocal motora única es el bloqueo confinado a los axones motores. Los SNAP y la conducción sensitiva están conservados (Fig. 80.24). Una reducción anormal de la amplitud con la estimulación proximal puede presentarse en ocasiones en otros procesos patológicos; el bloqueo transitorio de la conducción puede ocurrir en las vasculitis neuropáticas durante el estadio temprano de la degeneración walleriana. A pesar de la aceptación general del bloqueo de la conducción como criterio diagnóstico de la NMM, algunos investigadores describen a pacientes con una presentación fenotípica similar que carecen de bloqueos de la conducción, pero que responden igual de bien al tratamiento (Delmont et al, 2006). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el bloqueo de la conducción puede variar de manera significativa entre los pacientes y a lo largo del tiempo. La habilidad del técnico de electromiografía y la colaboración de los pacientes son básicas para demostrar la dificultad de detectar bloqueos de la conducción y para evitar el diagnóstico erróneo de otras enfermedades. No se ha explicado de manera satisfactoria la vulnerabilidad selectiva de las fibras motoras.

En 1993, Kaji et al comunicaron el caso de un paciente con debilidad motora pura de los brazos y bloqueo proximal de la conducción que presentaba en la biopsia de una rama de un nervio motor adyacente al sitio del bloqueo focal de la conducción axones desmielinizados aislados y pequeños bulbos de cebolla sin cambios inflamatorios. En otro estudio, con biopsias fasciculares de nervios en el lugar del bloqueo de la conducción de nervios mixtos del brazo superior (Taylor et al, 2004), se hallaron signos mínimos de inflamación, pero

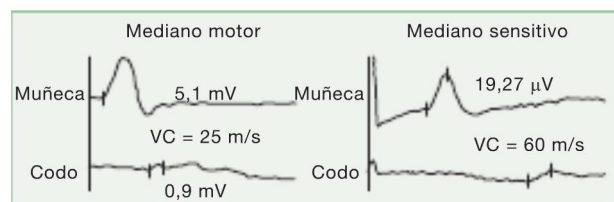


FIGURA 80.24 Bloqueo parcial de la conducción motora del nervio mediano. El compuesto muscular del potencial de acción (CMAP) fue detectado del músculo abductor *pollicis brevis*. La estimulación supramáxima en el codo produjo una caída del 80% en la amplitud de los CMAP del nervio mediano comparada con la estimulación en la muñeca. La conducción sensitiva a lo largo del mismo segmento nervioso estaba preservada. VC: velocidad de conducción. (Cortesía del Dr. J. C. Stevens.)

una pérdida de fibras multifocal sin desmielinización, remielinización o cambios hipertróficos. En la EMG con aguja de los músculos clínicamente débiles siempre se observan signos de denervación, en especial en la enfermedad avanzada, lo que refleja la presencia de una pérdida axonal aún mal explicada. Las fasciculaciones son habituales y también pueden verse mioquimias. Las proteínas del LCR con frecuencia se encuentran dentro de los límites normales, aunque pueda hallarse un aumento moderado (< 100 mg/dl) hasta en un tercio de los pacientes. En la biopsia de nervio safeno con frecuencia se observan sutiles cambios patológicos de desmielinización y remielinización muy similares a los observados en la CIDR aunque de menor intensidad. Estas anomalías morfológicas indican que los nervios sensitivos están afectados en este trastorno a pesar de la ausencia de hallazgos clínicos o electrofisiológicos. Sin embargo, no es necesario realizar biopsias sistemáticas del nervio, pero pueden ser útiles para detectar otras causas. La RM del plexo braquial o del plexo lumbosacro (Van Es et al, 1997) o ecografía (Beekman et al, 2005) puede ser de ayuda al demostrar aumento focal e incremento de la intensidad de las señales de los troncos nerviosos afectados.

Sigue la controversia sobre la posible relación entre los anticuerpos anti-gangliósidos y los síndromes adquiridos de motoneurona inferior y las neuropatías motoras multifocales. Entre los gangliósidos, el GMj se encuentra en forma abundante sobre la superficie exterior de las membranas neuronales, donde potenciales sitios de unión podrían servir como blancos antigénicos. Altos títulos de anticuerpos IgM anti-GM₁ pueden hallarse en más del 80% de los pacientes con neuropatía motora multifocal y bloqueo de la conducción. Estos anticuerpos pueden presentarse en altos títulos con baja frecuencia ($< 15\%$) en la esclerosis lateral amiotrófica y en variantes del SGB incluida la AMAN y la forma axonal de SGB asociada con la infección por *C. jejuni*, y raramente ($< 5\%$) en otras neuropatías periféricas o en alteraciones autoinmunitarias no neurológicas. Estas observaciones, junto con los resultados contradictorios obtenidos de estudios experimentales sobre el papel patogénico de los anticuerpos anti-GM₁, indican que estos anticuerpos no son específicos ni necesarios para el diagnóstico de la NMM, pero pueden considerarse como un marcador de la enfermedad. Se necesitan más estudios para saber si estos anticuerpos son un epifenómeno secundario a la lesión nerviosa o tienen un papel inmunopatógeno directo de lesión nerviosa. De forma similar, aún no se ha demostrado el papel de la infección por *C. jejuni* en la neuropatía multifocal, a pesar de que se han comunicado casos anecdóticos de esta asociación (Terenghi et al, 2002).

El diagnóstico diferencial de la debilidad progresiva y atrofia de los miembros sin síntomas motores está prácticamente limitado a la enfermedad de la motoneurona, incluyendo la esclerosis lateral amio-

trófica y su forma de motoneurona inferior, la atrofia muscular progresiva, enfermedad de la motoneurona bibraquial, amiotrofia monomélica benigna, CIDR síndrome de Lewis-Summer y NMM, y NHPP (Tabla 80.23). Otras condiciones que deben ser consideradas incluyen el síndrome pospolio, las neuropatías motoras inducidas por plomo o dapsona, la neuropatía motora hereditaria y la deficiencia de hexosaminidasa A.

Tratamiento

La identificación de pacientes con neuropatía motora multifocal es importante porque muchos de estos pacientes pueden ser tratados. Frente a lo que ocurre con la CIDP, la prednisona o la plasmaféresis en esta enfermedad no ha demostrado beneficio o éste ha sido muy limitado e incluso pueden empeorar la enfermedad en algunos pacientes. El uso de IgIV es hoy día el tratamiento preferido porque la ciclofosfamida administrada a dosis altas, que previamente habían demostrado ser efectivas, es un fármaco poco atractivo para tratar una alteración crónica, con escasa mortalidad. La IgIV (0,4 g/kg de peso corporal/día durante 5 días consecutivos) ha demostrado ser efectiva hasta en el 70% de los pacientes en ensayos abiertos no controlados y cuatro ensayos aleatorizados, controlados, doble ciego con un total de 45 pacientes (van Schaik et al, 2005). La mejoría comienza dentro de las 3 semanas del tratamiento, pero se mantiene sólo algunas semanas a meses. La respuesta beneficiosa inicial puede ser bastante impresionante. El comienzo en la juventud, un bajo número de regiones de los miembros afectadas, el alto título de los anticuerpos GM₁, los bloqueos definitivos de la conducción y el aumento de las amplitudes distales de los CMAP se asocian con una respuesta favorable. Aunque un tercio de los pacientes pueden notar remisiones prolongadas de más de 12 meses, la mayoría necesitan infusiones repetidas de IgIV o quizás un tratamiento inmunodepresor adicional. La mayoría de los pacientes requiere infusiones de mantenimiento durante años, y con el paso de los años, los intervalos entre las infusiones pueden ser progresivamente más cortos. Basándose en estas observaciones, es apropiado iniciar el tratamiento con IgIV y continuar con las infusiones (0,4 g/kg cada 1-8 semanas) en pacientes que presentan una respuesta funcional significativa. La dosis y la frecuencia de la dosis de mantenimiento de IgIV deben individualizarse en cada caso, intentando administrar la dosis siguiente en un momento anterior a la aparición de recaída. El descenso de la eficacia de la IgIV con el tiempo se atribuye a la degeneración axonal progresiva y mal conocida o al desarrollo de nuevos bloqueos de la conducción (Van Asseldonk et al, 2006). No se ha establecido el valor de dosis más altas de IgIV de mantenimiento (2 g/kg al mes). En un informe (Terenghi et al, 2004) se refería que este trata-

TABLA 80.23 Diagnóstico diferencial de la neuropatía motora multifocal

CARACTERÍSTICAS	NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL	CIDP	ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA
Debilidad de la motoneurona inferior	Distal o proximal, asimétrica	Proximal y distal, habitualmente simétrica	Progresiva
Signos de la motoneurona superior	Ausentes	Ausentes	Presentes
Pérdida sensitiva	Ausente	Presente	Ausente
Bloqueo de la conducción motora	100%	Frecuente	Raro y transitorio
Conducción sensitiva	SNAP normal	SNAP bajos o ausentes	SNAP normal
Proteínas del líquido cefalorraquídeo	Normales (70%)	Elevadas	Normales
Anticuerpos anti-GM ₁	80%	Ausente	$< 15\%$

CIDP: polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica Inflamatoria; SNAP: potencial de acción nervioso sensitivo.

miento podría reducir el número de bloqueos de la conducción, favorecer la reinervación y prevenir la degeneración axonal. Algunos estudios no controlados han indicado que la ciclofosfamida oral o el interferón P pueden reducir la frecuencia y la dosis de las infusiones. Para los pacientes que no responden al tratamiento, está indicada la ciclofosfamida intravenosa en función del grado de discapacidad y de la comprensión por parte del paciente de la intensidad de los efectos adversos potenciales, como depresión de médula ósea, lesión gonadal, cistitis hemorrágica y aumento a largo plazo del riesgo de cáncer. Pestronk et al (1994) comunicaron que la ciclofosfamida intravenosa mensual (1 g/m²) durante 6-8 meses, precedida en cada infusión por dos recambios plasmáticos, puede ser un tratamiento efectivo. Sin embargo, por los problemas de los efectos secundarios a largo plazo, un grupo de expertos no la recomendó (Hughes, 2001a). Como una alternativa a la ciclofosfamida, con el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de superficie CD20 de las células B, se han observado resultados contradictorios (Pestronk et al, 2003; Rojas-García et al, 2003; Ruegg et al, 2004). No existen datos suficientes que apoyen el empleo de otros fármacos como azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina o interferones. El micofenilato como tratamiento adjunto no cambió el curso de la enfermedad (Piepers, 2007). Se necesitan estrategias terapéuticas nuevas para desarrollar un tratamiento de la NMM eficaz, más económico y, posiblemente curativo, a más largo plazo.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS ASOCIADAS CON PROTEÍNAS MONOCLONALES

Gammopatía monoclonal de significado incierto

En los pacientes sometidos a una evaluación por una neuropatía crónica de causa desconocida debería investigarse la presencia de proteínas monoclonales (proteína M) (Kwan, 2007). Una proteína monoclonal se produce por una única clona de células plasmáticas y en general está compuesta por cuatro polipéptidos: dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras. El tipo de proteína M se denomina de acuerdo con la clase de cadena pesada (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) y el tipo de cadena ligera, sol Aproximadamente el 10% de los pacientes con neuropatía periférica idiopática tienen una gammopatía monoclonal asociada, lo que supone un aumento de seis veces con respecto a la población general de la misma edad. La relación fisiopatológica entre la proteína M y la neuropatía a menudo es oscura, pero algunas proteínas M poseen propiedades de anticuerpos dirigidos contra componentes de la mielina o el axolema. El hallazgo de una proteína M en pacientes con neuropatía puede llevar al descubrimiento de enfermedades subyacentes como la amiloidosis primaria, el mieloma múltiple o el mieloma osteosclerótico, la macroglobulinemia, la crioglobulinemia, la enfermedad de Castleman, un linfoma o enfermedades linfoproliferativas malignas. En dos tercios de los pacientes con una proteína monoclonal no existe una enfermedad subyacente, y se describen como portadores de MGUS (gammopatía monoclonal de significado incierto, *monoclonal gammopathy of unknown significance*) (Rajkumar et al, 2006). Esta expresión ha reemplazado a la de *gammopatía monoclonal benigna* ya que más de un cuarto de los pacientes desarrollan una discrasia maligna de células plasmáticas durante el seguimiento a largo plazo. El riesgo de progresión de la MGUS a un trastorno proliferativo de células plasmáticas maligno es de aproximadamente el 1% por año (Kyle et al, 2002). Los rasgos característicos que distinguen la MGUS de otras discrasias de células del plasma se exponen en la Tabla 80.24.

TABLA 80.24

Hallazgos característicos en la gammopatía monoclonal de significado incierto

Tipo monoclonal común	IgM, IgG, IgA
Cadenas ligeras comunes	K
Cantidad	< 3 g/dl
Cadenas ligeras en orina	Raras
Células plasmáticas en médula ósea	<5%
Lesiones esqueléticas	Ausentes
Hemograma completo	Normal
Organomegalia, linfadenopatía	Ausente

Ig: Inmunoglobulina.

La electroforesis sistemática de proteínas séricas carece de la sensibilidad requerida para detectar proteínas M pequeñas. Es necesario realizar una inmunoelectroforesis o inmunofijación para detectar pequeñas cantidades de proteínas M. confirmar la naturaleza monoclonal y clasificar los tipos de cadenas pesadas y de cadenas ligeras. El estudio de la orina detecta la excreción de cadenas livianas (proteína de Bence-Jones) que frecuentemente acompañan al mieloma múltiple o a la amiloidosis. En todos los pacientes con neuropatía y proteína M asociada, como así también a los pacientes en quienes se sospecha amiloidosis o mieloma, debería solicitarse la realización de un estudio de orina de 24 horas para detectar la presencia de proteína de Bence-Jones. Una vez que se detecta una proteína M, debe llevarse a cabo un recuento diferencial de células sanguíneas completo, deben cuantificarse las inmunoglobulinas, y está indicada una inspección radiológica de los huesos del esqueleto para detectar lesiones de hueso escleróticas o líticas causadas por un mieloma. Si el pico monoclonal excede los 1,5 g/dl, deberían realizarse un aspirado de médula ósea y biopsia para diferenciar una discrasia maligna de células plasmáticas de una MGUS. Deberían solicitarse biopsias de recto, grasa o de nervios cutáneos para confirmar un diagnóstico indicativo de amiloidosis (Kissel y Mendell, 1995).

Casi un 5% de los pacientes con MGUS presentan una polineuropatía asociada. La frecuencia de IgM monoclonal está sobrerrepresentada en pacientes con neuropatía (60% IgM, 30% IgG y 10% IgA) en comparación con pacientes que sólo tienen MGUS. La clase de cadena ligera generalmente es κ, frente a lo que se observa en los pacientes con mieloma osteosclerótico o amiloidosis (Ropper y Gorson, 1998).

Manifestaciones clínicas

En general, la presentación clínica de las neuropatías asociadas con diferentes clases de cadenas pesadas las hace indistinguibles. Los síntomas comienzan tardíamente en la edad adulta, con una media de edad de comienzo en la sexta década de la vida. Aparecen de forma insidiosa y progresan lentamente durante meses a años. Son más frecuentes en hombres. La forma de presentación más común es una polineuropatía sensitivomotora simétrica distal. Los nervios craneales y las funciones autónomas se encuentran preservadas. La alteración sensitiva puede ser predominante con afectación variable del tacto fino, pinchazos, vibración y sentido de la posición. Los reflejos musculares de estiramiento están siempre disminuidos o ausentes. Los miembros inferiores se ven afectados tempranamente y en mayor grado que los superiores. En casi la mitad de los pacientes aparece una

polirradiculoneuropatía que comparte características clínicas y de laboratorio con la CIDP. Los pacientes con CIDP y MGUS tienden a ser de mayor edad, además de presentar un curso más indolente con menos hallazgos motores que sensitivos, aunque con un peor pronóstico funcional a largo plazo frente al grupo de pacientes con CIDP idiopática sin proteína M (Simmons et al, 1995). La proteína M en estos pacientes con frecuencia es de tipo IgG. Puede encontrarse una neuropatía predominante sensitiva hasta en un 20% de los pacientes. La marcha atáxica y el temblor postural de miembros superiores pueden ser importantes, sobre todo en pacientes con MGUS IgM.

Pruebas de laboratorio

En los estudios electrofisiológicos se observan evidencias de desmielinización o, con más frecuencia, de desmielinización asociada con degeneración axonal. El enlentecimiento de las velocidades de conducción nerviosa motoras en grados de desmielinización es más común en pacientes con MGUS IgM, quienes presentan una predisposición a la desmielinización distal. Los SNAP se encuentran reducidos en su amplitud o no se registran. En el EMG se observa denervación. Un reducido número de pacientes, en general con MGUS IgG, presentan características habituales de neuropatía axonal pura. Cuando se considera la frecuencia de MGUS en pacientes ancianos, la relación entre MGUS y este tipo de neuropatía está menos clara (Notermans et al, 1996a). Es habitual el incremento de las proteínas en el LCR, a veces a concentraciones superiores a 100 mg/dl.

En como mínimo el 50% de los pacientes con neuropatía MGUS IgM la proteína monoclonal IgM tiene hiperrreactividad frente a las glucoproteínas asociadas a la mielina (MAG) (Steck et al, 2006). La MAG es una glucoproteína que representa sólo el 1 % de la mielina del nervio periférico. Ésta se concentra en las membranas de células de Schwann periaxiales, los nudos paranodales de mielina, y en las áreas de mielina no compactada, donde actúa como proteína asociada al citoesqueleto y desempeña un papel como molécula de adhesión para la interacción entre las células de Schwann y los axones. Ratones *knockout* que no expresan actividad MAG poseen axones significativamente más pequeños que los ratones normales, dato indicativo del importante papel que desempeña la MAG en el mantenimiento adecuado de la estructura y de la función de los axones. Los anticuerpos anti-MAG tienen una reacción cruzada con otros componentes del nervio periférico, incluyendo varios complejos de glucoesfingolípidos, PMP-22, y la proteína P₀ de la mielina. Está poco claro qué reactividad específica está relacionada con la neuropatía. La actividad de los anticuerpos para MAG puede ser detectada por técnicas de Western blot y de enzimoimmunoanálisis, y puede demostrarse por tinción inmunohistoquímica de los nervios. En los estudios de inmunofluorescencia se observa que IgM con actividad anti-MAG se une a las regiones periféricas y periaxiales de las fibras mielinizadas que corresponden a la distribución de MAG. En cuanto a su ultraestructura, la mielina lamelar tiene una ampliación de periodicidad (mielina fusionada), lo que se considera el marco patológico de los anticuerpos anti-MAG (Fig. 80.25). Una unión no constante de proteínas monoclonales a las fibras de mielina se ve en las muestras de biopsia de nervio de pacientes con MGUS IgG e IgA. En los hallazgos de biopsias de nervio safeno de pacientes con proteína M de las tres clases de inmunoglobulinas se observan pérdida de fibras nerviosas, desmielinización segmentaria y degeneración axonal.

Aproximadamente el 15% de los pacientes con neuropatía MGUS-IgM tienen autoanticuerpos dirigidos contra gangliósidos, y los casos con anticuerpos IgM contra GD_{1b} y GQ_{1b} se han asociado con neuro-



FIGURA 80.25 Imagen de microscopía electrónica de fibras con división de mielina. En el panel superior, en la fibra mielinica sobre la izquierda se observa la división de las láminas de mielina en la línea infraperíodo, mientras que la fibra nerviosa de la derecha tiene la mielina compactada en forma normal (X 15.000). El panel inferior ilustra un exceso de mielina similar (X20.000). Los hallazgos son característicos de depósitos de anticuerpos antimielina-asociados con glucoproteína en la vaina de mielina. (Reproducida con permiso de: Mendell, J. R., Barohn, R. J., Bosch, E. R, et al. 1994, «Continuum-peripheral neuropathy», *Am Acad Neurol*, vol. 1, pág. 42.)

patías sensitivas atáxicas (Eurelings et al, 2001). Los pacientes que tienen anticuerpos disialosilgangliósido IgM y crioaglutininas presentan una neuropatía atáxica sensitiva crónica, arreflexia y oftalmoplejía recidivante o fija. Este raro síndrome clínico se ha descrito bajo el acrónimo de CANOMAD: chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, Ig-M monoclonal protein, cold agglutinins and ifisialosyl antibodies [neuropatía crónica atáxica, oftalmoplejía, proteína IgM monoclonal, crioaglutininas y anticuerpos disialosil] (Willison et al, 2001).

El mecanismo subyacente de la lesión de las fibras nerviosas en la neuropatía MGUS continúa siendo desconocido, aunque se sospecha una etiología mediada inmunológicamente. La actividad patogénica de los anticuerpos IgM dirigidos contra MAG y otros glucoesfingolípidos está mejor establecida que para otros antígenos o para anticuerpos IgG e IgA. Por otro lado, la falta de correlación entre el depósito de anticuerpos anti-MAG y el grado de lesión patológica al nervio y la mala correlación entre la cantidad de proteína M en suero y la gravedad del aumento de la neuropatía cuestiona esta conexión causal.

Tratamiento

El tratamiento óptimo de la neuropatía MGUS no se ha establecido, y se han realizado pocos estudios controlados sobre los cuales basar la decisión del tratamiento. La decisión de tratar depende de la gravedad de la neuropatía. Los pacientes con déficits menores y curso

indolente se siguen mejor sin tratamiento. Este punto de vista se basa en la evolución a largo plazo de pacientes con neuropatía MGUS IgM. En un estudio, la alteración neurológica no sólo fue similar en pacientes tratados y no tratados después de un seguimiento medio de 8 años, sino que los tratamientos inmunomoduladores causaron efectos adversos graves en la mitad de los pacientes tratados (Nobile-Orazio et al, 2000). Sin embargo, en general, cuanto más claramente cumpla los criterios de CIDP la neuropatía, mayor será la probabilidad de que los pacientes respondan a las terapias inmunomoduladoras. La mitad de los pacientes tratados con plasmaféresis, IgIV y prednisona, con frecuencia combinados con otros inmunodepresores, tuvieron un beneficio temporal. En un ensayo aleatorizado controlado se demostró el beneficio de la plasmaféresis a corto plazo en los subgrupos de IgG e IgA, pero no IgM. Los pacientes con un cuadro tipo CIDP y gammopatía IgG deben recibir el mismo tratamiento que los pacientes con CIDP sin gammopatía. El papel de dichos tratamientos no está tan claro cuando una neuropatía axonal importante se asocia con proteína M IgG, sobre todo en ancianos. La IgIV (2 g/kg administrada en 1-5 días) puede producir sólo un beneficio parcial y a corto plazo en el 50% de los pacientes con MGUS IgM (Comi et al, 2002).

Los pacientes con neuropatía progresiva incapacitante causada por MGUS IgM con o sin reactividad anti-MAG pueden responder a intervenciones inmunes agresivas con el fin de disminuir las concentraciones de IgM. Esto puede lograrse con ciclos intermitentes de ciclofosfamida oral (300 mg/m² de superficie corporal durante 4 días) en combinación con prednisona (40 mg/m² de superficie corporal por día durante 5 días) administrados en intervalos de 4 semanas durante 6 meses (Notermans et al, 1996b), tratamientos combinados con dos plasmaféresis seguidos de ciclofosfamida intravenosa administrada en forma mensual durante 5-7 meses, o fludarabina, un análogo fluorado de las purinas también usado en el tratamiento del cáncer. La cladribina, otro análogo de las purinas, produjo una remisión prolongada en un paciente con neuropatía IgM (Ghosh et al, 2002). El clorambucilo, con corticosteroides y sin ellos, puede ser eficaz en uno-

dos tercios de los pacientes. No se han establecido los efectos a largo plazo de estos tratamientos, ya que la neuropatía tiene una progresión lenta y el seguimiento de los pacientes ha sido, en general, corto. Sin embargo, los efectos secundarios de estos fármacos a largo plazo pueden ser importantes. El beneficio inicialmente descrito del interferón α podría no confirmarse en un ensayo aleatorizado controlado. No está claro el papel de la IgIV en la neuropatía anti-MAG y los efectos beneficiosos en ensayos cortos fueron mínimos. Se ha demostrado que el rituximab, un anticuerpo monoclonal CD20 quimérico murino-humano dirigido contra las células B, es eficaz en algunos casos de neuropatía anti-MAG en casos anecdóticos y también en un estudio doble ciego, controlado con placebo (Dalakas, 2006). La mejoría se asocia con la reducción de las concentraciones séricas de anticuerpos anti-MAG. También existen casos de un empeoramiento de la neuropatía después del tratamiento. El rituximab se ha aprobado sólo para el tratamiento del linfoma de células B. Los pacientes pueden necesitar ciclos repetidos de tratamiento para mantener la mejoría. Un algoritmo para el tratamiento de la neuropatía MGUS se propone en la Figura 80.26. Los pacientes que presentan un deterioro clínico rápido de su neuropatía a pesar del tratamiento deberían ser reevaluados para investigar la existencia de una potencial enfermedad maligna linfoproliferativa o una amiloidosis subyacente.

Macroglobulinemia de Waldenstrom "

La macroglobulinemia de Waldenstrohm (MW) se caracteriza por la proliferación de células linfoides malignas en la médula ósea y en los ganglios linfáticos que secretan una IgM monoclonal con picos de más de 3 g/dl. La MW suele afectar a hombres de edad avanzada; predominan los síntomas sistémicos de fatiga, anemia, hemorragia e hiperviscosidad. La neuropatía periférica se produce en aproximadamente un tercio de los pacientes con MW y es una polineuropatía crónica, simétrica, de predominio sensitivo, similar a la que se asocia con proteína M IgM de causa no maligna. Entre otras presentaciones se incluyen

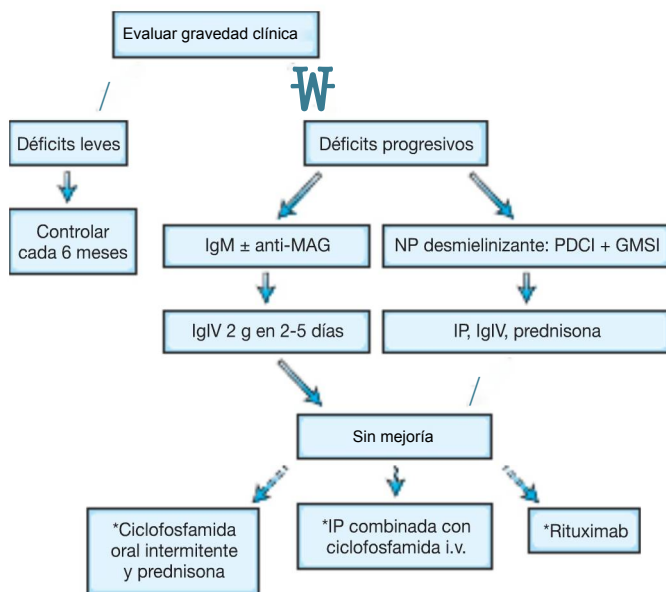


FIGURA 80.26 Algoritmo para la toma de decisiones

en el tratamiento de la neuropatía periférica con gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI). IgIV: inmunoglobulina intravenosa; IP: intercambio de plasma; MAG: mielina asociada con glucoproteína; NP: neuropatía; PDCI: polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica inflamatoria. *Se han notificado algunos informes aislados de mejoría con estos fármacos, pero no hay estudios controlados que justifiquen su utilización.

neuropatías sensitivas puras o motoras puras, mononeuropatías múltiples asociadas con crioglobulinas, y una común neuropatía amiloide. La reactividad anti-MAG se encuentra en casi el 50% de los pacientes con MW con neuropatía. Los pacientes con anticuerpos anti-MAG positivos presentan un enlentecimiento de las VCN motoras y prolongación de las latencias distales que constituyen un patrón de desmielinización. Los hallazgos de la biopsia del nervio son indistinguibles de los que se detectan en la neuropatía MGUS IgM. Los pacientes con polineuropatía desmielinizante pueden responder a rituximab, quimioterapia que incluye fludarabina o cladribina, plasmaféresis, únicos o combinados, pero la respuesta parece ser menos constante que en la neuropatía relacionada con MGUS IgM. El tratamiento con trasplante autólogo de células madre puede inducir respuestas positivas incluso en pacientes resistentes a otros tratamientos.

Mieloma múltiple

La polineuropatía se produce en aproximadamente el 5% de los pacientes con mieloma múltiple. Cuando se realizan con cuidado, un tercio de los pacientes presentan alteraciones en los estudios electrofisiológicos. Las complicaciones neurológicas más frecuentes del mieloma múltiple se relacionan con la compresión de la médula o las raíces medulares por lesiones vertebrales líticas. El dolor óseo difuso, dolor radicular secundario a la afectación de los cuerpos vertebrales, anemia concurrente, insuficiencia renal e hipercalcemia pueden ofrecer las claves para diagnosticar esta enfermedad subyacente. Las manifestaciones clínicas de la neuropatía del mieloma son heterogéneas, pero la mayoría de los pacientes presentan una polineuropatía sensitivomotora leve distal y, con menos frecuencia, una neuropatía sensitiva pura. Además, la amiloidosis AL aparece como complicación del mieloma múltiple en un 30-40% de los casos. Estos pacientes tienen una alta posibilidad de fallecer en los siguientes 2 años posteriores al diagnóstico y en general presentan una neuropatía sensitivomotora más grave. Las distesias dolorosas, la afectación preferencial de las modalidades sensitivas de fibra pequeña, disfunción autónoma y síndrome del túnel carpiano son indicativos de neuropatía amiloide. Las muestras de biopsia de recto, grasa abdominal y nervio safeno pueden obtenerse en pacientes con mieloma con una polineuropatía progresiva para identificar a los pacientes con amiloidosis.

Los estudios de conducción nerviosa y la biopsia del nervio safeno concuerdan con un proceso axonal con pérdida de fibras mielínicas. El tratamiento del mieloma subyacente puede, en ocasiones, mejorar la neuropatía. La talidomida, un agente eficaz en el tratamiento del mieloma múltiple, por sí misma puede causar una neuropatía dependiente de la dosis y la duración (Mileshkin et al, 2006). El bortezomib, un citotóxico usado para el tratamiento del mieloma refractario, también causa una neuropatía periférica.

Mieloma osteosclerótico y síndrome POEMS

El mieloma osteosclerótico ocurre en menos del 3% de los pacientes con mieloma, pero el 85% de estos pacientes presentan una neuropatía periférica asociada. En esta enfermedad, la proliferación de las células plasmáticas se produce como un plasmocitoma único o múltiple que se manifiestan como lesiones óseas escleróticas. La neuropatía del mieloma osteosclerótico difiere de la asociada con el mieloma múltiple en diversos aspectos: esta última ocurre en edades más tempranas y sobre todo en hombres; es desmielinizante; se trata de una neuropatía predominantemente motora con VCN motoras enlentecidas y con un aumento en general mayor de 100 mg/dl en las con-

centraciones de proteínas del LCR; presenta en el 90% de los casos proteína M, y virtualmente siempre está compuesta por cadenas ligeras *i* asociadas con cadenas pesadas IgG e IgA; responde a la irradiación o extracción de un plasmocitoma aislado, y se asocia con manifestaciones sistémicas denominadas síndrome de Crow-Fukase o síndrome POEMS. Este es el acrónimo de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel, lo que facilita el reconocimiento de las características más constantes de este síndrome multisistémico.

La neuropatía del mieloma osteosclerótico posee una sorprendente semejanza con la CIDP con debilidad simétrica proximal y distal con pérdida sensitiva variable. Los nervios craneales no se encuentran afectados, excepto en casos excepcionales de papiledema. Las similitudes electrofisiológicas y clínicas entre esta entidad y la CIDP destacan la necesidad de buscar una proteína M oculta y lesiones óseas escleróticas en todos los pacientes adultos que presentan una neuropatía desmielinizante adquirida.

Las lesiones esqueléticas pueden ser únicas o múltiples y suelen afectar al esqueleto axial; la mayoría comienzan en la columna, pelvis y costillas. Su apariencia radiográfica varía desde una lesión densa de aspecto de marfil a una lesión lítica esclerótica mixta con borde esclerótico (Fig. 80.27). El estudio con isótopos radiactivos es menos sensible que el examen radiológico del esqueleto para detectar las lesiones. La biopsia abierta en general es necesaria para confirmar la presencia de un plasmocitoma aislado.

La mayoría de los pacientes desarrolla una o más manifestaciones multisistémicas del síndrome POEMS. Con frecuencia se presenta hepatosplenomegalia. Las endocrinopatías más comunes son la ginecomastia y la impotencia en hombres, amenorrea secundaria en mujeres, diabetes e hipotiroidismo. Entre las características dermatológicas se incluyen hiperpigmentación, hipertrichosis, engrosamiento difuso de la piel, hemangiomas y lechos ungüales blancos. Otros signos que suelen presentarse son edema con fovea en miembros inferiores, ascitis, derrame pleural y acropaquia. Casi una cuarta parte de los pacientes con síndrome POEMS no presentan lesiones óseas asociadas. Algunos pacientes tienen una enfermedad de Castleman asociada (una forma no maligna de linfadenopatía angiofolicular), y otros presentan una discrasia de células plasmáticas limitada al sistema linforeticular.

La patogenia de este trastorno multiorgánico se conoce de forma incompleta. La displasia de células sanguíneas asociada parece desempeñar un papel crucial, ya que la mejoría clínica es secundaria a la desaparición de las proteínas monoclonales. Las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α , interleucinas y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se han implicado en las manifestaciones multisistémicas. El importante incremento de la concentración sérica de VEGF en el POEMS no se observa en otras neuropatías desmielinizantes. La concentración sérica alta suele disminuir de forma espectacular después del tratamiento satisfactorio, lo que implica el papel importante del VEGF en el desarrollo del síndrome y la neuropatía (Kuwabara et al, 2006).

El potencial tratamiento de este raro síndrome pasa por su reconocimiento. Los pacientes con lesiones únicas deben ser tratados con irradiación tumoral, extirpación quirúrgica completa, o ambas. Los pacientes con lesiones óseas múltiples reciben radiación combinada con prednisona y melfalán. Otra opción para pacientes con lesiones óseas multifocales o infiltración plasmocítica difusa de la médula ósea incluye altas dosis de quimioterapia con apoyo de células madre sanguíneas autólogas (Jaccard et al, 2002). La mejoría sustancial tanto de las características sistémicas como neurológicas puede verse en algunos casos, pero la respuesta puede tardar algunos meses.



FIGURA 80.27 Radiografía de la pelvis en la que se observan una zona densa esclerótica en la parte superior del sacro y dos pequeñas lesiones focales escleróticas en el hueso púbico derecho y en la cabeza femoral izquierda. La biopsia de una lesión a la que podía accederse confirmó que se trataba de un mieloma osteosclerótico.

Crioglobulinemia

La crioglobulinemia es un trastorno caracterizado por la presencia de inmunoglobulinas séricas que precipitan en frío de forma reversible. Según su composición molecular, las crioglobulinas se clasifican en tres grupos: el tipo I son inmunoglobulinas monoclonales que se asocian con mieloma, macroglobulinemia y otros trastornos linfoproliferativos; el tipo II está formado por una mezcla de proteína monoclonal, generalmente IgM-K con actividad de factor reumatoideo, y una IgG policlonal, y el tipo III son inmunoglobulinas IgM policlonales e IgG. Los tipos 2 y 3 suelen conocerse como «crioglobulinas mixtas». La crioglobulinemia mixta puede ocurrir como una alteración primaria sin proceso subyacente conocido, denominada *crioglobulinemia mixta esencial*, o puede ser secundaria a enfermedades autoinmunes y hepatitis crónica por infección por virus C (VHC). La detección de anticuerpos anti-VHC y ARN del VHC en el suero y el crioprecipitado en la mayoría de los pacientes con crioglobulinemia esencial establece de forma clara el papel causal del VHC en la formación de crioglobulinas (Aparitis et al, 1996). La crioglobulinemia mixta es una enfermedad sistémica que se caracteriza por púrpura recurrente de piernas y vasculitis cutánea, que a menudo se precipita por bajas temperaturas, artralgias, afectación renal y neuropatía periférica. La prevalencia comunicada de neuropatía periférica utilizando criterios electrofisiológicos para su confirmación varía entre el 37 y el 57%. La presentación más común es la polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora dolorosa o, menos frecuentemente, la mononeuropatía múltiple (Tembl et al, 1999).

En los estudios electrodiagnósticos se observan cambios axonales con denervación, particularmente en los músculos distales de las piernas. En la mayoría de los casos la biopsia del nervio safeno de-

muestra la existencia de una vasculitis necrosante o de una inflamación perivascular que afecta a los vasos epineurales de pequeño tamaño junto con la pérdida global o multifocal de fibras mielínicas y degeneración axonal aguda. La baja concentración sérica de complemento y el depósito de inmunoglobulinas en las paredes de los vasos afectados indican que los complejos inmunitarios crioprecipitables son los responsables de las manifestaciones de esta enfermedad.

El tratamiento de la neuropatía por crioglobulinas se basa en la opinión de los expertos y en estudios no controlados. Los pacientes con vasculitis probadas por biopsia y déficits neurológicos progresivos requieren, al principio, inmunosupresión con ciclofosfamida oral o intravenosa y corticoides. Se ha recomendado la plasmaféresis para la remoción rápida de crioglobulinas durante las exacerbaciones de déficits neurológicos o glomerulonefritis. Una vez que se logra la remisión clínica se suspende el tratamiento inmunosupresor y se ofrece tratamiento para la hepatitis por VHC subyacente. El tratamiento recomendado para esta infección consiste en interferón pegilado-a-2a con ribavirina durante 6-12 meses.

Amiloidosis primaria sistémica

La amiloidosis sistémica es un trastorno multisistémico ocasionado por el depósito extracelular de proteínas fibrilares insolubles dispuestas en una conformación de hoja plegada- β 3 en diversos órganos y tejidos de todo el organismo (Kwan, 2007). La configuración de hoja plegada-p, que consiste en hebras de polipéptidos formados en zigzag, sería la responsable de la habitual apariencia observada en la tinción de rojo Congo, en la que aparece de color rojo bajo el microscopio de luz normal, y cambia a una coloración verde manzana cuando se observa debajo de la luz polarizada. Varias proteínas no relacionadas

pueden formar fibrillas amiloides y causar formas adquiridas específicas, así como también formas hereditarias de amiloidosis. En la amiloidosis primaria sistémica y en la amiloidosis complicada con mieloma múltiple o MW, el amiloide está compuesto por fragmentos de inmunoglobulinas de cadena ligera de la región aminoterminal variable o, con menos frecuencia, por inmunoglobulinas completas de cadena ligera, y se denomina AL por amiloide de cadena ligera (Falk et al. 1997). En la amiloidosis primaria (AL) la población clonal de células plasmáticas no proliferativas sintetiza polipéptidos de cadena ligera que se depositan en los tejidos como amiloide. Se diagnostican entre 1.200 y 3.200 casos nuevos al año en Estados Unidos. La amiloidosis AL en asociación con mieloma múltiple y MW se distingue de la amiloidosis primaria por la cantidad y la morfología de las células plasmáticas en la médula ósea y la cantidad de proteína M en el suero. Las fibrillas amiloides de los pacientes con neuropatías amiloides familiares están formadas por una de las tres proteínas aberrantes causadas por mutaciones genéticas: transtirretina, apolipoproteína A-I y gelsolina (v. «Polineuropatía amiloide familiar» anteriormente). Las mutaciones en los genes codificadores de fibrinógeno A, apolipoproteína A-II, lisozima y cistatina C se asocian con amiloidosis familiar no neuropática. Las técnicas inmunohistoquímicas en las que se emplean anticuerpos específicos pueden distinguir los diferentes tipos de proteínas amiloidogénicas en el material de biopsia.

Manifestaciones clínicas

La amiloidosis primaria suele aparecer después de los 40 años de edad, con una media de edad de comienzo de 65 años. Los hombres tienen el doble riesgo que las mujeres. Con frecuencia, los síntomas iniciales son fatiga y pérdida de peso, seguidos de síntomas y signos secundarios a la afectación de órganos específicos. Los más habitualmente afectados, ya sea de forma individual o conjunta, son el riñón, el corazón, el hígado y el sistema nervioso autónomo y periférico. No existe afectación del SNC. La neuropatía periférica ocurre en un 15-35% de los pacientes y es el síntoma de presentación en el 10% de los casos. La mayoría de los pacientes comienzan con síntomas renales o cardíacos, siendo la neuropatía periférica una manifestación tardía. La neuropatía comienza con disestesias dolorosas en las piernas y sigue un curso crónico progresivo. El dolor y sensación termalgésica se pierden antes que la sensación del tacto fino y la vibratoria. La debilidad distal simétrica y la pérdida pansensitiva se presentan de manera tardía en el curso de la enfermedad. La mayoría de los pacientes desarrolla síntomas de disfunción autónoma, entre los que se incluyen hipotensión postural, impotencia, trastornos gastrointestinales, alteración de la sudoración y pérdida del control intestinal. Cerca del 25% de los pacientes desarrolla un síndrome del túnel carpiano ocasionado por la infiltración amiloide del retináculo del flexor en la muñeca. También se produce una infiltración de depósitos de amiloide en articulaciones y cartílagos. La asociación de disestesias dolorosas, disfunción autónoma y una historia de síndrome del túnel carpiano debe alertar al clínico de la posibilidad de que exista una amiloidosis. Durante el examen físico son frecuentes el edema con fovea relacionado con la hipoalbuminemia; la púrpura periorbital espontánea causada por infiltración vascular («signo de ojos de mapache»); la macroglosia (un signo que ocurre en el 20% de los pacientes) (Fig. 80.28), y la hepatomegalia. El depósito de amiloide entre las fibras musculares puede causar pseudohipertrofia de los músculos. La amiloidosis renal en ocasiones se manifiesta en forma de proteinuria e insuficiencia renal. La insuficiencia cardíaca congestiva rápidamente progresiva ocasionada por infiltración cardíaca puede verse en un tercio de los pacientes.



FIGURA 80.28 Macroglosia en amiloidosis AL. El agrandamiento de la lengua puede encontrarse en el 20% de los pacientes con amiloidosis AL. (AL: amiloide de cadena ligera.)

Pruebas de laboratorio

En los estudios electrodiagnósticos se observan cambios de neuropatía axonal, con baja amplitud o ausencia de SNAP y CMAP de baja amplitud, pero con preservación de la velocidad de conducción motora. Las latencias motoras medias distales están prolongadas en los pacientes con síndrome del túnel carpiano. El EMG frecuentemente demuestra una denervación activa. Con la inmunofijación de suero o de orina se detecta una proteína monoclonal o cadenas ligeras en el 90% de los pacientes. Las cadenas monoclonales ligeras λ son más comunes que las cadenas ligeras κ (una proporción de λ a κ , de 3 a 1). El estudio cuantitativo de las cadenas ligeras es el método más sensible para detectar concentraciones bajas de proteínas monoclonales. El examen de la médula ósea revela un leve aumento de las células plasmáticas y la dominancia clonal de un isotipo de cadena ligera teñidas con pruebas de inmunohistoquímica.

El diagnóstico se establece por la demostración histológica del depósito de amiloide en los tejidos. La aspiración de grasa abdominal, el aspirado de médula ósea o la biopsia rectal son procedimientos convenientes que conllevan aproximadamente un 80% de resultados positivos. En los pacientes en quienes se sospeche neuropatía amiloide, la biopsia combinada de músculo y nervio safeno es la técnica más sensible y que proporciona una confirmación en el 90% de los casos. Una décima parte de los pacientes con amiloidosis AL carecen de proteínas monoclonales en el suero o en la orina por inmunofijación, y por esta razón es difícil distinguir entre la forma familiar y la amiloidosis secundaria. En la mayoría de estos pacientes puede identificarse una dominancia clonal de células plasmáticas con pruebas inmunocitoquímicas de biopsias de médula ósea, o por identificación positiva de amiloide AL en muestras de tejido empleando técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos marcados específicos para cadenas humanas ligeras. Si no puede obtenerse la confirmación de una clona de células plasmáticas, debería considerarse la amiloidosis familiar aun en ausencia de una historia familiar positiva. En estos pacientes están indicadas las pruebas genéticas moleculares para identificar mutacio-