

Puede detectarse un estrechamiento del espacio discal en la columna cervical proximal, sin osteofitosis asociada.

Los pacientes con AR progresiva pueden desarrollar una subluxación de la articulación atlóaxoidea. La subluxación lateral de esta articulación rara vez produce una alteración neurológica focal pero puede contribuir a la aparición de cefaleas y cervicalgias. La subluxación de tipo horizontal, con frecuencia combinada con *pannus* de los tejidos blandos adyacentes, puede producir una mielopatía, especialmente en los pacientes con reducción congénita del conducto raquídeo (Fig. 77.32). El signo neurológico más precoz suele ser una hiperreflexia; la evaluación de la marcha y fuerza muscular en pacientes con AR avanzada suele ser difícil por la presencia de dolor y deformidad en las articulaciones periféricas. La subluxación vertical puede conducir a una compresión medular o del tronco encefálico o más ocasionalmente a la compresión o lesión de la arteria vertebral.

La elección de los pacientes que pueden beneficiarse de la estabilización quirúrgica de la articulación subluxada es un reto clínico. La presencia de mielopatía progresiva o la alteración del tronco encefálico suelen ser indicaciones de la cirugía si el estado general del paciente lo permite. El trastorno neurológico secundario a la luxación atlóaxoidea suele aparecer en pacientes que ya están muy castigados por su enfermedad. Muchos pacientes no recuperan la función neurológica tras la estabilización quirúrgica de la subluxación; el objetivo se limita a prevenir un mayor deterioro. La supervivencia a los 5 años de los pacientes en este estadio tardío de la AR es aproximadamente de un 50%.

Los pacientes con AR también pueden presentar subluxaciones a nivel de toda la columna vertebral, especialmente en la región cervical, caudalmente a la articulación atlóaxoidea. Estas subluxaciones pueden producir una compresión medular. Tras la estabilización quirúrgica de la articulación atlóaxoidea puede producirse una progresión de las subluxaciones subaxiales. La paquimeningitis reumatoide es una manifestación tardía infrecuente de la AR. En la duramadre pueden aparecer nódulos reumatoideos focales o una infiltración difu-

sa por células inflamatorias. Ocasionalmente, la afectación focal de la duramadre puede producir una compresión medular, de la cola de caballo o de los pares craneales, o la aparición de una complicación cerebral focal como crisis epilépticas.

## Espondiloartropatías inflamatorias

### Cuadro clínico

Las espondiloartropatías inflamatorias incluyen la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis psoriásica y las artritis de la enfermedad inflamatoria intestinal. La espondilitis anquilosante se caracteriza por la aparición de lumbalgia inflamatoria, rigidez lumbar, sacroileitis y, a medida que va avanzando, aparecen signos radiológicos de sacroileitis y espondilitis (Fig. 77.33). Los síntomas clínicos de la afectación inflamatoria lumbosacra son la lumbalgia (a veces con dolor en las nalgas) de aparición insidiosa, de más de 3 meses de duración, con rigidez matutina predominante que mejora con el ejercicio. La mayoría de pacientes están sintomáticos antes de los 40 años de edad, y afecta con más frecuencia a los hombres. En los pacientes con espondiloartropatía inflamatoria con frecuencia se afectan otros sistemas orgánicos; las manifestaciones incluyen uveítis, lesiones mucocutáneas, artritis periférica, afectación digestiva, cardíaca y entesopatías (las entesis son sitios de unión de un ligamento o tendón a un hueso). Los sindesmófitos, prominencias óseas que se forman donde los ligamentos espinales se unen a los cuerpos vertebrales que se forman en los puntos de inserción de los ligamentos vertebrales con el cuerpo vertebral son una forma de entesopatía. Otros ejemplos de entesopatía en otras localizaciones son el pie (tendinitis aquilea, fascitis plantar, dolor en el talón), dedos de manos o pies (dactilitis o dedos en salchicha) y en la sínfisis pubiana, clavícula y costillas.

La artritis reactiva (antiguamente denominada *síndrome de Reiter*) viene precedida clásicamente por una infección venérea o del tubo digestivo. La triada clínica es la aparición de artritis, conjuntivitis y uretritis, pero muchos pacientes no presentan las tres manifestaciones simultáneamente. La lumbalgia inflamatoria es frecuente en pacientes con artritis reactiva y hasta una cuarta parte de los casos desarrollan signos radiológicos de sacroileitis o espondilitis.

### Patogenia

Las espondiloartropatías inflamatorias se producen por una combinación de factores genéticos y ambientales. En la espondilitis anquilosante, el factor genético es muy claro: aproximadamente un 90% de los pacientes expresan el gen del HLA-B27. Sin embargo, sólo aproximadamente el 5% de los sujetos que expresan este gen desarrollan una espondilitis anquilosante. En el resto de espondiloartropatías, la positividad del HLA-B27 es inferior. En la artritis reactiva, los factores ambientales son muy evidentes; muchos pacientes tienen una infección digestiva o genitourinaria previa producida por microorganismos como *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* o *Chlamydia*. Las células T autoinmunitarias con especificidad histiica intervienen supuestamente en el proceso inflamatorio en lugares como articulaciones, entesis y ojos.

### Complicaciones neurológicas raquídeas

Las complicaciones neurológicas de las espondiloartropatías inflamatorias generalmente no aparecen hasta que la afectación vertebral está clínicamente avanzada, con rigidez vertebral y cifosis y signos radio-



**FIGURA 77.33** Radiografía anteroposterior de la articulación sacroilíaca que muestra una sacroileitis con cierto grado de conservación de la articulación izquiera. (Reproducido con permiso de: Rosenbaum, R.B., Campbell, S.M. y Rosenbaum, J.T. 1996, *Clinical Neurology of Rheumatic Disease*, Butterworth-Heinemann, Boston.)

TABLA 77.7

Complicaciones vertebrales de la espondilitis anquilosante sobre la base de 105 pacientes hospitalizados		
	ALTERACIÓN ANATÓMICA	ALTERACIÓN NEUROLÓGICA
Fractura vertebral	13	7
Destrucción discal y vertebral	4	0
Subluxación atloaxoidea	1	0
Estenosis del conducto raquídeo	2	2

Datos de: Weinstein, P., Karpman, R. R., Gall, E. P., et al. 1982, «Spinal injury, spinal fracture, and spinal stenosis in ankylosing spondylitis», *J Neurosurg*, vol. 37, págs. 609-616. (Reproducido de: Rosenbaum, R. B., Campbell, S. M. y Rosenbaum, J. T. 1996, *Clinical Neurology of Rheumatic Disease*, Butterworth-Heinemann, Boston.)

lógicos de cuadratura de los cuerpos vertebrales y aparición de sindesraófitos. Las complicaciones vertebrales incluyen subluxación atloaxoidea, fracturas y pseudoartrosis vertebrales, destrucción de discos intervertebrales, estenosis del conducto raquídeo, y síndrome de la cola de caballo producido por divertículos en la aracnoides lumbar (Tabla 77.7).

La subluxación de la articulación atloaxoidea es una complicación tardía e infrecuente de la espondiloartropatía inflamatoria. Su diagnóstico y tratamiento son los mismos que en los pacientes con AR y afectación atloaxoidea. La columna anquilosada por las espondilitis es especialmente susceptible de fracturarse, especialmente en la región cervical media. El punto de fractura más frecuente es C6, seguido de C5 y C7. Después de sufrir incluso un traumatismo menor, el paciente con espondilitis avanzada debe someterse a una evaluación radiológica de la columna cervical para detectar fracturas antes de que aparezcan las complicaciones mielopáticas. Mucho más ocasionalmente, los pacientes con anquilosis vertebral espondilítica desarrollan una mielopatía postraumática producida por hematomas epidurales o contusión medular.

La destrucción del disco intervertebral, especialmente en la columna lumbar baja o dorsal alta, es una complicación tardía de la espondilitis (Fig. 77.34). Los cuerpos vertebrales adyacentes también

pueden afectarse. No siempre se identifica un traumatismo desencadenante. La destrucción puede ser asintomática o dolorosa. El dolor aumenta con los movimientos y disminuye en reposo, a diferencia de la lumbalgia inflamatoria clásica. Puede producir una reacción inflamatoria epidural que conduce a una compresión medular.

El síndrome de la cola de caballo con dolor en la extremidad, de evolución insidiosa, pérdida de sensibilidad y de la fuerza de la extremidad y con disfunción esfinteriana, es una complicación tardía de la espondiloartropatía inflamatoria. Las técnicas de imagen (RM, TC, mielografía) muestran divertículos en la aracnoides lumbosacra posterior (Fig. 77.35). Aunque la aracnoiditis interviene en la aparición de este síndrome, la presencia de divertículos es el elemento diferenciador con la mayoría de casos de aracnoiditis adhesiva crónica.

Otras complicaciones más infrecuentes de la espondiloartropatía incluyen la monorradiculopatía lumbar secundaria a hernia discal u osteófitos, la estenosis del conducto raquídeo y, desde que se utilizó la radioterapia vertebral para tratar la espondilitis, el sarcoma de cola de caballo radioinducido.

**Complicaciones neurológicas extrarraquídeas**

Las complicaciones extrarraquídeas infrecuentes de las espondiloartropatías inflamatorias son la plexopatía braquial o el síndrome del túnel tarsiano. En casos avanzados de espondilitis suelen aparecer una pérdida de fuerza y atrofia proximales, a veces con aumentos leves de las concentraciones séricas de creatinina, dato indicativo de miopatía inflamatoria. En pacientes con artritis psoriásica, la miopatía a veces es dolorosa. Se han descrito varios casos en la literatura que detallan secuelas neurológicas infrecuentes en pacientes con artritis reactiva (Tabla 77.8).

**Alteraciones de laboratorio**

Los pacientes con espondiloartropatías inflamatorias a veces presentan un ligero aumento de las concentraciones de proteínas del LCR con valores normales de glucosa y de recuento celular. También pueden presentar alteraciones inesperadas en los potenciales evocados somatosensitivos, auditivos y visuales.

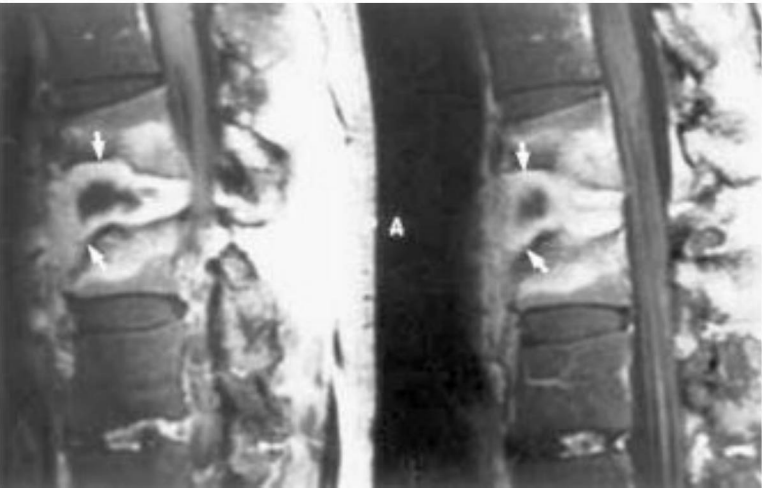


FIGURA 77.34 Resonancia magnética que muestra destrucción discal y vertebral (flechas) en un paciente con espondilitis anquilosante. Existe una fractura crónica en la columna dorsal baja, que además está rígida por la anquilosis ósea. Se ha producido una hipermovilidad crónica en este segmento único no anquilosado, causando la aparición de tejido fibroso exuberante. El tejido fibroso capta contraste en la imagen potenciada en T1 obtenida tras la administración de gadolinio. Esta imagen puede confundirse con una espondilitis Infecciosa (v. Fig. 77.30) si no se detecta la presencia de una columna vertebral en forma de bambú en la radiografía simple. (Cortesía de Erik Gaensler.)

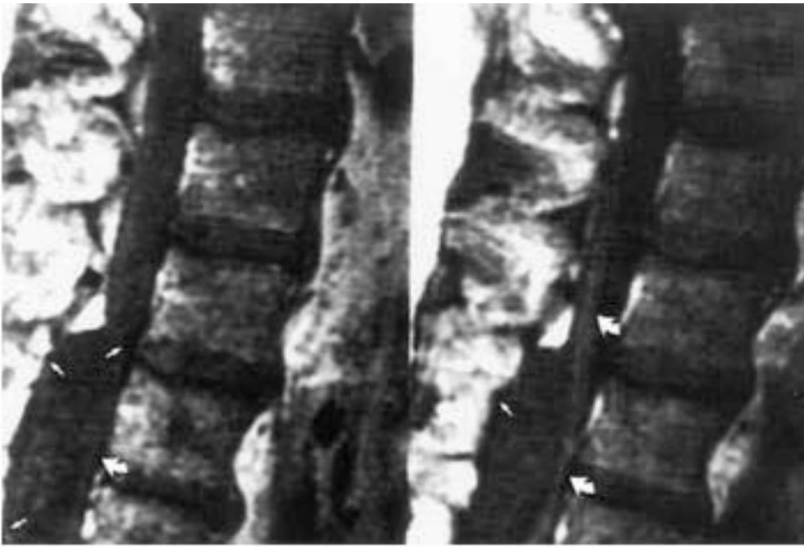


FIGURA 77.35 Resonancia

magnética de la columna lumbar que muestra un divertículo aracnoideo posterior en un paciente con espondilitis anquilosante. El conducto raquídeo está expandido a nivel de D12-L1 por una masa con señal de intensidad equivalente a la del LCR en estas imágenes potenciadas en T1. La isointensidad con el LCR sugiere la presencia de un quiste aracnoideo, y las flechas pequeñas delimitan su borde interno. Las flechas curvas señalan los nervios de la cola de caballo desplazados en dirección anterior. (Cortesía de Erik Gaensler.)

### Posibles asociaciones con la esclerosis múltiple

Se han descrito casos y publicado una pequeña serie de pacientes que relacionan la aparición de esclerosis múltiple y espondilitis anquilosante en el mismo paciente, pero no hay datos suficientes para determinar si existe una verdadera asociación entre ambas patologías. Su evaluación es complicada ya que las dos pueden causar mielopatía, pérdida visual transitoria (iritis frente a neuritis óptica) o alteraciones de los potenciales evocados.

### LIPOMATOSIS EPIDURAL

Se trata de un cúmulo no neoplásico de tejido adiposo en el espacio epidural de la columna dorsal o lumbar, que puede ser idiopático pero con mayor frecuencia es una complicación relacionada con un exceso crónico de corticosteroides, obesidad o hipotiroidismo (Koch et al, 2000). El paciente característico ha recibido corticosteroides durante más de 6 meses, es obeso y presenta un síndrome cushingoide; la radiografía de la columna muestra característicamente una osteo-

porosis difusa. Los criterios diagnósticos incluyen: 1) antecedentes de compresión medular segmentaria o radicular; 2) grosor de la grasa epidural superior a 7 mm en la zona de compresión, y 3) un índice de masa corporal superior a 27,5 kg/m<sup>2</sup> (Fig. 77.36). Este tejido compresivo puede reducirse cuando se disminuyen las dosis de corticosteroides, pero la compresión del tejido nervioso puede ser lo suficientemente grave como para precisar una laminectomía.

### MENINGITIS CRÓNICA

La mayoría de casos de meningitis crónica están producidos por una infección (v. Capítulo 57), neoplasia o sarcoidosis (v. Capítulo 53A). En el diagnóstico diferencial extenso se incluye el síndrome de Behcet, la vasculitis aislada del sistema nervioso central, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la granulomatosis de Wegener. Existen otros síndromes meningíticos recidivantes o crónicos que merecen una atención especial.

### Aracnoiditis adhesiva crónica

La inflamación crónica focal o difusa de la duramadre puede causar síntomas neurológicos producidos por inflamación, adhesión y distorsión de las raíces nerviosas o de la médula espinal. Esta patología se denomina *aracnoiditis espinal crónica* o *aracnoiditis adhesiva crónica*. Sin embargo, el proceso suele abarcar todas las capas menígeas, y en sus estadios crónicos tiene un predominio fibrótico sobre el inflamatorio. La calcificación menígea (aracnoiditis osificante) es un hallazgo tardío ocasional. El cuadro clínico es un síndrome de la cola de caballo doloroso progresivamente ascendente, seguido de una mielopatía ascendente a medida que la aracnoiditis avanza por la médula espinal. El fallecimiento del paciente se produce en 3-10 años por úlceras de decúbito, sepsis urológica y otras complicaciones de paraplejía grave.

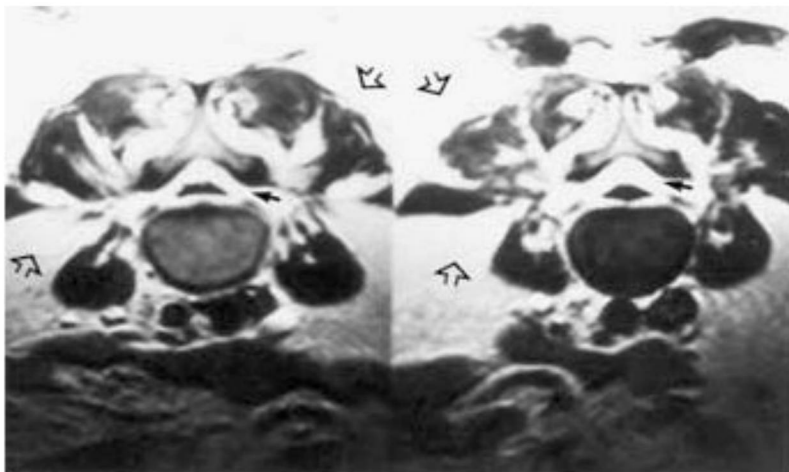
La aracnoiditis adhesiva en ocasiones aparece como complicación de una serie de lesiones quirúrgicas o médicas del saco tecal (Tabla 77.9). La aracnoiditis focal es especialmente frecuente en la cola

TABLA 77.8

#### Ejemplos de complicaciones neurológicas de la artritis reactiva

- Mielitis transversa aguda
- Disfunción del tronco encefálico
- Encefalitis
- Amiotrofia neurálgica
- Cambios de personalidad
- Crisis epilépticas
- Neuropatía motora ascendente unilateral

Reproducido con permiso de: Rosenbaum, R. B., Campbell, S. M. y Rosenbaum, J. T. 1996. *Clinical Neurology of Rheumatic Disease*, Butterworth-Heinemann, Boston.



**FIGURA 77.36** Resonancia magnética que muestra una lipomatosis epidural.

Las imágenes potenciadas en T1 muestran un acusado aumento de la grasa (*flechas*) dentro del conducto raquídeo, comprimiendo el saco tecal que se encuentra bastante reducido. Obsérvese que el paciente es obeso, con un gran volumen de tejido adiposo en el retroperitoneo y en el espacio paravertebral posterior (*flechas transparentes*). (Cortesía de Erik Gaensler.)

**TABLA 77.9**

#### Causas de aracnoiditis adhesiva

Mielografía, especialmente con la utilización de contrastes de base oleosa  
 Cirugía raquídea  
 Espondilitis anquilosante  
 Exposición intratecal o epidural a productos químicos (p. ej., anestesia raquídea, corticoesteroides)  
 Infección granulomatosa (p. ej., tuberculosis)  
 Rotura de quiste dermolde o epidermoide

de caballo tras cirugía del disco lumbar o mielografía, especialmente cuando se utilizan contrastes de base oleosa. Los síntomas incluyen dolor local o radicular, parestesia radicular, y menos frecuentemente otros hallazgos más graves de oligoradiculopatía como pérdida de la función motora o disfunción esfinteriana. El diagnóstico suele realizarse por RM vertebral, que muestra distorsión de las raíces nerviosas, nódulos en el espacio subaracnoideo, remansamiento del líquido cefalorraquídeo y zonas de hiperintensidad. Las raíces nerviosas pueden agruparse en la periferia del saco tecal, habitualmente alrededor de una zona de cirugía previa o bien en el centro del saco, con frecuencia en áreas de estenosis raquídea. La extensión de los hallazgos de la RM se correlaciona mal con la gravedad de la disfunción radicular clínica. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar una elevación de las proteínas en el LCR y una pleocitosis mononuclear entre leve y moderada. A veces se intenta hacer el desbridamiento quirúrgico de la aracnoiditis, pero no suele dar buenos resultados y puede empeorar el déficit neurológico. A veces se intenta la administración epidural o intratecal de corticoesteroides, pero no hay constancia de su eficacia, y se han descrito casos de aracnoiditis secundaria a su administración. Por tanto, la mayoría de tratamientos tienen como objetivo controlar el dolor, salvo en los pocos pacientes que presentan déficits neurológicos progresivos.

La aracnoiditis medular es menos frecuente que la de la cola de caballo. Puede aparecer después del tratamiento aparentemente satisfactorio de una meningitis granulomatosa o después de una infección

vertebral o epidural, y puede producir una mielopatía. La aracnoiditis, especialmente de la unión craneocervical, puede causar siringomielia.

### Meningitis recidivante

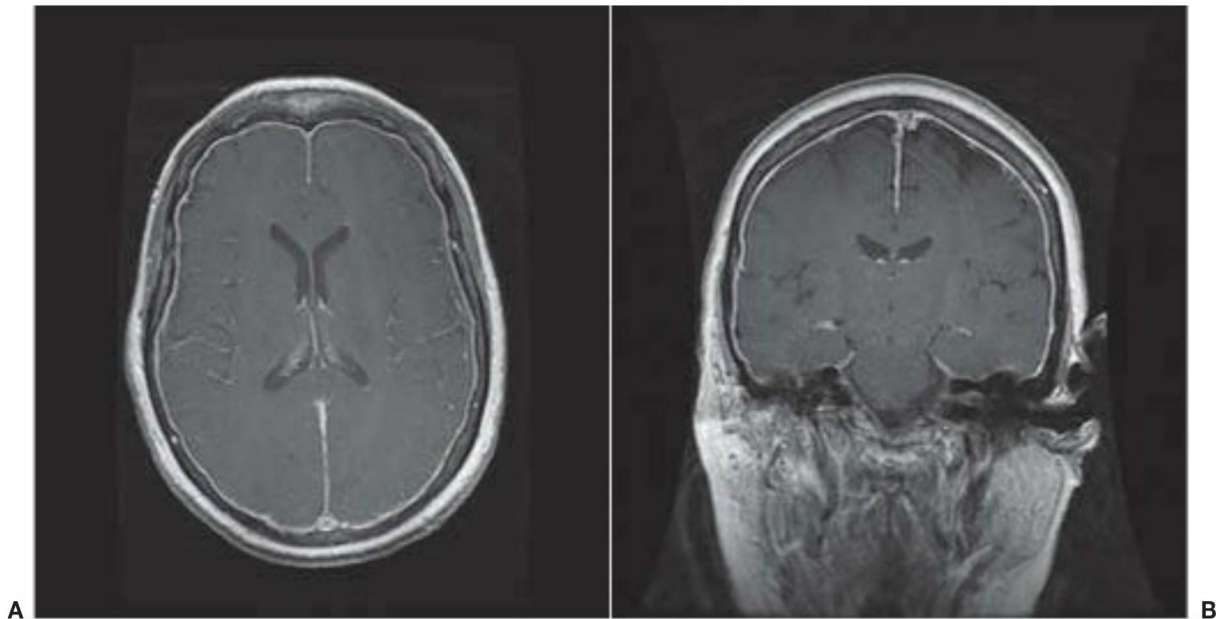
Los pacientes con episodios recidivantes de meningitis bacteriana aguda deben estudiarse para detectar la existencia de extravasación o fistula de LCR en la duramadre, infecciones parameningeas e inmunodeficiencia (v. Capítulo 57B). También puede estar producida por irritación química secundaria a extravasación procedente de tumores dermoides o craneofaringiomas. La meningitis de origen farmacológico, frecuentemente debida a una reacción idiosincrásica a los antiinflamatorios no esteroideos, puede recidivar con la exposición farmacológica repetida. Ocasionalmente, la meningitis recidivante puede ser una complicación de enfermedades inflamatorias sistémicas como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, enfermedad de Lyme, fiebre mediterránea familiar o sarcoidosis.

La meningitis de Mollaret es otra forma de meningitis aséptica recidivante. Los episodios son autolimitados, con una duración de pocos días. El líquido cefalorraquídeo muestra una pleocitosis mixta; a veces también aparecen células grandes de tipo macrófágico (células de Mollaret). Algunos casos están producidos por una infección por virus del herpes, pero no siempre se identifica un organismo causal.

### Paquimeningitis

La paquimeningitis es un trastorno infrecuente, visible por RM como un engrosamiento de la duramadre realizada con gadolinio (Fig. 77.37) (Kupersmith et al. 2004). El diagnóstico diferencial es extenso (Tabla 77.10). La presión baja del LCR por causas como punción poslumbar o hipotensión intracraneal idiopática también pueden causar un realce dual en la RM: cuando la presión del LCR es baja, el realce normalmente es difuso y uniforme, mientras que la paquimeningitis puede causar áreas de realce irregular, difuso o localizado. La paquimeningitis hipertrófica idiopática se refiere a casos en los que los cultivos, la serología y la biopsia de la duramadre no muestran ninguna causa como infección, tumor o enfermedad inflamatoria sistémica. Estos pacientes pueden manifestar cefalea, neuropatías craneales, ataxia o crisis. El LCR puede mostrar proteínas altas o pleocitosis linfocítica,





**FIGURA 77.37** Realce dural. Imágenes axial y coronal potenciadas en T1 después de la infusión de gadolinio. En este caso de paquimeningitis, el patrón de realce es fino y difuso; en otros casos se observa un engrasamiento más localizado o irregular.

TABLA 77.10

**Causas de engrasamiento y captación anormal de la duramadre en RM con gadolinio**

Paquimeningitis medular o craneal idiopática  
 Hipotensión intracraneal  
 Espontánea  
 Posdrenaje de LCR  
 Infecciones  
 Enfermedad de Lyme  
 Sífilis  
*Mycobacterium tuberculosis*  
 Infecciones fúngicas  
 Cisticercosis  
 HTLV-1 (Virus linfotrópico de células T humanas tipo 1)  
 Otitis externa necrosante maligna por *Pseudomonas*  
 Enfermedades sistémicas autoinmunitarias/vasculíticas  
 Granulomatosis de Wegener  
 Artritis reumatoide  
 Sarcoidosis  
 Enfermedad de Behget  
 Síndrome de Sjögren  
 Arteritis de la temporal  
 Tumores  
 Carcinomatosis dural  
 Metástasis en cráneo adyacente  
 Linfoma  
 Meningioma  
 Traumatismos

TABLA 77.11

**Causas de uveítis y meningitis combinadas**

Epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda  
 Necrosis retiniana aguda  
 Síndrome de Behget  
 Infección por virus linfotrópico de células T humano de tipo 1  
 Infección en huésped inmunodeprimido  
 Vasculitis aislada del sistema nervioso central  
 Enfermedad de Lyme  
 Linfoma primario del sistema nervioso central  
 Sarcoidosis  
 Sífilis  
 Lupus eritematoso sistémico  
 Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

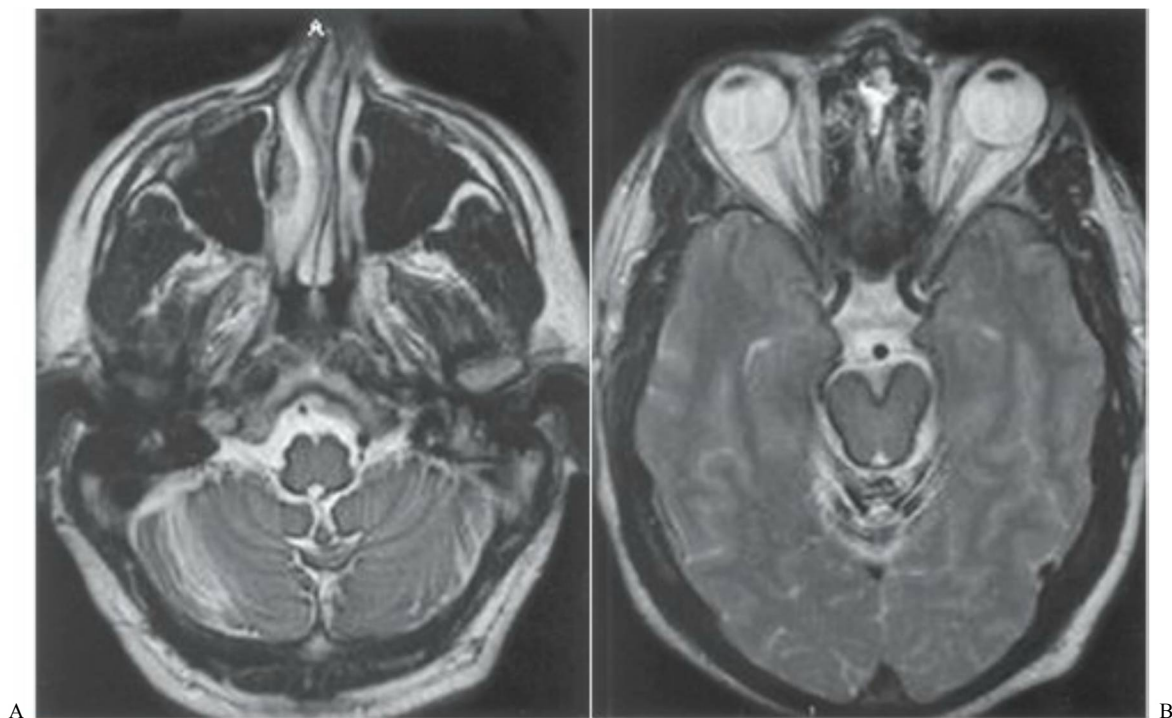
Reproducido con permiso de: Rosenbaum, R. B., Campbell, S. M. y Rosenbaum, J. T. 1996, *Clinical Neurology of Rheumatic Disease*, Butterworth-Heinemann, Boston.

pero es estéril. La biopsia dural muestra pequeños linfocitos maduros, células plasmáticas e histiocitos epitelioides. Los pacientes pueden mejorar después del tratamiento con corticosteroides, a veces, suplementados con fármacos como azatioprina y metotrexato.

### Síndromes de uveomeningitis

La combinación de meningitis crónica o recidivante y uveítis presenta un diagnóstico diferencial específico (Tabla 77.11). Con frecuencia la caracterización oftalmológica de la uveítis puede limitar el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la uveítis del síndrome de Vogt-

Adaptado de: Kupersmith, M. J., Martín, V., Heller, G., et al. 2004, «Idiopathic hypertrophic pachymeningitis», *Neurology*, vol. 62, págs. 686-694.



**FIGURA 77.38** a-b, Resonancia magnética potenciada en T2 que muestra la existencia de un delgado anillo hipointenso que rodea la médula y el mesencéfalo y que indica la presencia de depósitos de hemosiderina junto a las leptomeninges. (Cortesía de Jim Anderson, Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon.)

Koyanagi-Harada es bilateral y con frecuencia produce elevación retiniana y cambios pigmentarios de la misma. Este síndrome también produce alteraciones cutáneas y del cuero cabelludo como vitiligo, poliosis y alopecia focal.

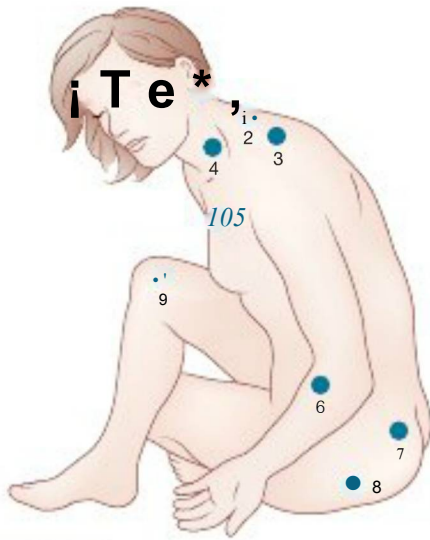
### Hemosiderosis superficial

La hemosiderosis superficial es un trastorno infrecuente que causa una ataxia cerebelosa lentamente progresiva, especialmente de la marcha, y sordera neurosensorial, con frecuencia combinadas con manifestaciones de mielopatía como espasticidad, hiperreflexia y reflejo cutaneo-plantar extensor, trastorno de la vejiga urinaria o signos sensitivos (Kumar et al, 2006). Rasgos menos frecuentes incluyen la aparición de demencia, anosmia o anisocoria, y en menos ocasiones, parálisis motora extraocular, cervicalgia y raquialgia, ciática bilateral o signos de la motoneurona inferior (5-10% cada uno). La afectación es más frecuente en los hombres. El diagnóstico puede pasar desapercibido clínicamente, pero los hallazgos neuroradiológicos son llamativos. La RM muestra un anillo oscuro alrededor de las estructuras de la fosa posterior y de la médula espinal, y con menor frecuencia de ambos hemisferios cerebrales en las imágenes potenciadas en T2 (Fig. 77.38). Estas alteraciones de la señal paramagnética representan el depósito de hemosiderina en la superficie cerebral. El tejido nervioso adyacente se atrofia, con acumulación de ferritina en la microglia y en las células de Bergmann del cerebelo. La siderosis superficial es supuestamente secundaria a una extravasación de sangre recidivante o crónica en el es-

pacio subaracnoideo. Se ha descrito tras una hemisferectomía, traumatismo craneal o medular, y asociada a aneurismas intracraneales, malformaciones arteriovenosas y tumores espinales que sangran de forma recidivante o crónica. El análisis del LCR normalmente muestra xantocromía, hematíes o hiperproteínorraquia, sin embargo no todos los pacientes presentan una fuente de sangrado identificable. El tratamiento se basa en la identificación y supresión de la fuente de hemorragia; el tratamiento quelante no parece ser eficaz.

### FIBROMIALGIA

La fibromialgia, un síndrome definido por la existencia de un dolor musculoesquelético o en los tejidos blandos difuso y con múltiples puntos dolorosos, forma parte del diagnóstico diferencial de muchos pacientes con dolor raquídeo. Los criterios de clasificación del American College of Rheumatology para el diagnóstico definen el dolor *difuso* cuando es bilateral, por encima y por debajo de la cintura y axial. Para cumplir los criterios de clasificación, el paciente debe presentar dolor a la presión digital en 11 o más de los 18 puntos específicos establecidos (Fig. 77.39), aunque se ha cuestionado ampliamente la validez de estos puntos sensibles como criterios diagnósticos. De forma característica, los pacientes presentan múltiples síntomas que incluyen cansancio, rigidez, sueño no reparador, cefaleas y cambios afectivos. Los pacientes pueden presentar muchos síntomas de importancia neurológica como pérdida de fuerza, parestesias y mareos.



**FIGURA 77.39** Puntos de localización del dolor o sensibles en la fibromialgia. Los nueve puntos de dolor bilaterales recomendados por el American College of Rheumatology Criteria Committee en 1990 para el diagnóstico de fibromialgia son: (1) Inserción de los músculos de la nuca en el occipucio; (2) borde superior de la porción media del trapecio; (3) inserciones musculares en el borde medial superior de la escápula; (4) caras anteriores de los espacios intertransversos de C5, C7; (5) espacio de la segunda costilla aproximadamente a unos 3 cm del borde externo; (6) inserciones musculares en la porción lateral del epicóndilo, aproximadamente 2 cm por debajo de la prominencia ósea; (7) cuadrante superior y externo de los músculos glúteos; (8) inserciones musculares posteriores en el trocánter mayor, y (9) paquete graso medial de la rodilla proximal a la interlínea articular. En el síndrome de fibromialgia característico aparecen un total de 11 o más puntos dolorosos junto con antecedentes de dolor difuso. (Reproducido con permiso de: Bennett, R. M. 1997, «The fibromyalgia syndrome: Myofascial pain and the chronic fatigue syndrome», en *Textbook of Rheumatology*, 5.ª ed., eds. W. N. Kelley, E. D. Harris, Jr., S. Ruddy, et al, WB Saunders, Philadelphia.)

Sin embargo, la exploración neurológica es normal, salvo que presenten otra patología neurológica independiente. Las pruebas neurológicas diagnósticas, como las técnicas de neuroimagen, la biopsia muscular o los estudios electrodiagnósticos, son normales o muestran alteraciones mínimas e inespecíficas.

Se desconoce la causa en la mayoría de casos de fibromialgia. Factores conductuales y biológicos contribuyen al cuadro clínico del síndrome (Crofford y Clauw, 2002). La investigación neurocientífica sobre la patogenia de la fibromialgia ha examinado la función muscular, del sueño, neuroendocrina y el procesamiento del dolor central, incluida la realización de estudios funcionales de neuroimagen (Bradley et al, 2002). Los síntomas y signos de la fibromialgia pueden aparecer junto con una enfermedad autoinmunitaria, como el lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades sistémicas, como el hipotiroidismo. El traumatismo focal puede producir dolor autolimitado y localizado en el tejido miofascial. El papel patogénico del traumatismo y la lesión o estrés laborales es controvertido. El trata-

miento incluye el establecimiento de una relación médico-paciente de apoyo, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la duloxetina, la gabapentina, la pregabalina, el ejercicio aeróbico y evitar la inactividad (Crofford et al, 2005; Rooks, 2007). Pequeños estudios controlados a corto plazo han sugerido que algunos pacientes se benefician de la acupuntura.

## Bibliografía

- Armón, C., Argoff, C. E., Samuels, J., et al. 2007, Assessment: use of epidural steroid injections to treat radicular lumbosacral pain: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 68, pp. 723-729
- Attal, N., Parker, R., Tadié, M., et al. 2004, Effects of surgery on the sensory deficits of syringomyelia and predictors of outcome: a long term prospective study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 75, pp. 1025-1030
- Batzdorf, U. 2005, Primary spinal syringomyelia, *J Neurosurg Spine*, vol. 3, pp. 429-435
- Berven, S., Bradford, D. S. 2002, Neuromuscular scoliosis: causes of deformity and principles for evaluation and management, *Semin Neurol*, vol. 22, pp. 167-178
- Binder, D. K., Schmidt, M. H., & Weinstein, P. R. 2002, Lumbar spinal stenosis, *Semin Neurol*, vol. 22, pp. 157-165
- Bogdanov, E. I., Heiss, J. D., Mendelovich, E. G., et al. 2004, Clinical and neuroimaging features of "idiopathic" syringomyelia, *Neurology*, vol. 62, pp. 791-794
- Botto, L. D., Moore, C. A., Khoury, M. J., & Erickson, J. D. 1999, Neural-tube defects, *N Engl J Med*, vol. 341, pp. 1509-1519
- Bradley, L. A., McKendree-Smith, N. L., Alarcon, G. S., & Cianfrini, L. R. 2002, Is fibromyalgia a neurologic disease? *Curr Pain Headache Rep*, vol. 6, pp. 106-114
- Bulsara, K. R., Velez, D. A., & Villavicencio, A. 2006, Rotational vertebral artery insufficiency resulting from cervical spondylolysis: case report and review of the literature, *Surg Neurol*, vol. 65, pp. 625-627
- Carette, S., & Fehlings, M. G. 2005, Cervical radiculopathy, *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 392-399
- Carroll, A. M., & Brackenridge, P. 2005, Post-traumatic syringomyelia. A review of the cases presenting in a regional spine injuries unit in the north-east of England over a 5-year period, *Spine*, vol. 30, pp. 1206-1210
- Chen, Y.-J., Tan, T.-S., Chen, W.-H., et al. 2006, Intradural cement leakage. A devastatingly rare complication of vertebroplasty, *Spine*, vol. 31, pp. 379-382
- Crofford, L., & Clauw, D. 2002, Fibromyalgia: Where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? *Arthritis Rheum*, vol. 46, pp. 1136-1138
- Crofford, L. H., Rowbotham, M. C., Mease, P. J., et al. 2005, Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum*, vol. 52, pp. 1264-1273
- Curry, W. T. Jr., Hoh, B. L., Amin-Hanjani, S., & Eskandar, E. N. 2005, Spinal epidural abscess: clinical presentation, management, and outcome, *Surg Neurol*, vol. 63, pp. 364-371
- David, J. R., Chamberlin, E., & Blackhurst, D. W. 2004, Indications for magnetic resonance imaging in presumed adolescent idiopathic scoliosis, *J Bone Joint Surg Am*, vol. 86, pp. 2187-2195
- Diamond, T. H., Bryant, C., Browne, L., & Clark, W. A. 2006, Clinical outcomes after acute osteoporotic vertebral fractures: a 2-year non-randomised trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy, *Med J Aust*, vol. 184, pp. 113-117
- Di Lorenzo, N., & Cacciola, F. 2005, Adult syringomyelia, *J Neurosurg Sci*, vol. 49, pp. 65-72
- Do, H. M. 2000, Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients for percutaneous vertebroplasty, *Top Magn Reson Imaging*, vol. 11, pp. 234-244
- Drake, J. M. 2006, Occult tethered cord syndrome: not an indication for surgery, *J Neurosurg*, vol. 104, suppl. Pediatrics, pp. 305-308
- Fouyas, I. P., Statham, P. F. X., & Sandercock, P. A. G. 2002, Cochrane review on the role of surgery in cervical spondylolytic radiculomyelopathy, *Spine*, vol. 27, pp. 736-747

- Garland, E. M., & Robertson, D. 2001, Chiari I malformations a cause of orthostatic intolerance symptoms: a media myth? *Am J Med*, vol. 111, pp. 546-552
- Goel, A., Bhatjiwale, M., & Desai, K. 1998, Basilar invagination: a study based on 190 surgically treated patients, *J Neurosurg*, vol. 88, pp. 962-968
- Haughton, V. M., Korosec, F. R., Medow, J. E., et al. 2003, Peak systolic and diastolic CSF velocity in the foramen magnum in adult patients with Chiari I malformations and in normal control participants, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 24, pp. 169-176
- Hayes, M., Parker, G., Ell, J., & Sillence, D. 1999, Basilar impression complicating osteogenesis imperfecta type IV: the clinical and neuroradiological findings in four cases, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 66, pp. 357-364
- Koch, C. A., Doppman, J. L., Patronas, N. J., et al. 2000, Do glucocorticoids cause spinal epidural lipomatosis? When endocrinology and spinal surgery meet, *Trends Endocrinol Metab*, vol. 11, pp. 86-90
- Kumar, N., Cohen-Gadol, A. A., Wright, R. A., et al. 2006, Superficial siderosis, *Neurology*, vol. 66, pp. 1144-1152
- Kupersmith, M. J., Martin, V., Heller, G., et al. 2004, Idiopathic hypertrophic pachymeningitis, *Neurology*, vol. 62, pp. 686-694
- Marini, J. C. 2001, Genetic risk factors for lumbar disk disease, *JAMA*, vol. 285, pp. 1886-1888
- Meadows, J., Kraut, M., Guameri, M., et al. 2000, Asymptomatic Chiari type I malformations identified on magnetic resonance imaging, *J Neurosurg*, vol. 92, pp. 920-926
- Menzes, A. H. 1997, Craniovertebral junction anomalies: diagnosis and treatment, *Semin Pediatr Neurol*, vol. 4, pp. 209-223
- Michelson, D. J., & Ashwal, S. 2004, Tethered cord syndrome in childhood: diagnostic features and relationship to congenital abnormalities, *Neurol Res*, vol. 26, pp. 745-753
- Milhorat, T. H., Chou, M. W., Trinidad, E. M., et al. 1999, Chiari I malformation redefined: clinical and radiologic findings for 364 symptomatic patients, *Neurosurgery*, vol. 44, pp. 1005-1017
- Najjar, M. W., Baesa, S. S., & Lingawi, S. S. 2004, Idiopathic spinal cord herniation: a new theory of pathogenesis, *Surg Neurol*, vol. 62, pp. 161-171
- Nardin, R. A., Patel, M. R., Gudas, T. F., et al. 1999, Electromyography and magnetic resonance imaging in the evaluation of radiculopathy, *Muscle Nerve*, vol. 22, pp. 151-155
- Poncelet, A. 1999, The neurologic complications of Paget's disease, *J Bone Miner Res*, vol. 14, suppl. 2, pp. 88-91
- Raubenheimer, P. J., Taylor, A. G., & Soule, S. G. 2002, Paget's disease complicated by hydrocephalus and syringomyelia, *Br J Neurosurg*, vol. 16, pp. 513-516
- Rauch, R., & Glorieux, F. H. 2005, Osteogenesis imperfecta, *Lancet*, vol. 363, pp. 1377-1385
- Rooks, D. S. 2007, Fibromyalgia treatment update, *Curr Opin Rheumatol*, vol. 19, pp. 111-117
- Royal, S. A., Tubbs, R. S., D'Antonio, M. G., et al. 2002, Investigations into the association between cervicomedullary neuroschisis and mirror movements in patients with Klippel-Feil syndrome, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 23, pp. 724-729
- Selden, N. R. 2006, Occult tethered cord syndrome: the case for surgery, *J Neurosurg*, vol. 104, suppl. Pediatrics, pp. 302-304
- Solovieva, S., Lohiniva, J., Leino-Arjas, P., et al. 2006, Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1 $\beta$  gene polymorphisms, *Eur Spine J*, vol. 15, pp. 613-619
- Stevenson, K. L. 2004, Chiari type II malformation: past, present, and future, *Neurosurg Focus*, vol. 16, p. E5
- Steward, C. G. 2003, Neurological aspects of osteopetrosis, *Neuropathol Appl Neurobiol*, vol. 29, pp. 87-97
- Tubbs, R. S., & Oakes, W. J. 2004, Treatment and management of the Chiari II malformation: an evidence-based review of the literature, *Childs Nerv Syst*, vol. 20, pp. 375-381
- Vanichkachorn, J. S., & Vaccaro, A. R. 2000, Thoracic disk disease: Diagnosis and treatment, *J Am Acad Orthop Surg*, vol. 8, pp. 159-169
- van Tulder, M. W., Koes, B., Seitsalo, S., & Malmivaara, A. 2005, Outcome of invasive treatment modalities on back pain and sciatica: An evidence-based review, *Eur Spine J*, vol. 15, suppl., pp. 82-92
- Vitarbo, E., Sheth, R. N., & Levi, A. D. 2007, Open-door expansile cervical laminoplasty, *Neurosurgery*, vol. 60, 1 suppl. 1, pp. S154-S159
- Yamada, S., Won, D. J., Siddiqi, J., Yamada, S. M. 2004, Tethered cord syndrome: overview of diagnosis and treatment, *Neurol Res*, vol. 26, pp. 719-721



# ENFERMEDADES DE LAS MOTONEURONAS SUPERIORES E INFERIORES

Brian Murray e Hiroshi Mitsumoto

## Enfermedades de las motoneuronas superiores 2199

- Neuroanatomía de las motoneuronas superiores 2199
- Signos y síntomas de las enfermedades de las motoneuronas superiores 2200
- Pruebas de laboratorio en las enfermedades de las motoneuronas superiores 2201
- Esclerosis lateral primaria 2202
- Paraplejía espástica hereditaria 2203
- Virus linfotrópico-T humano tipo 1 asociado a mielopatía o paraparesia espástica tropical 2204
- Adrenomieloneuropatía 2204
- Excitotoxinas vegetales 2205

## Enfermedades de las motoneuronas inferiores 2205

- Neuroanatomía de las motoneuronas inferiores 2205
- Signos y síntomas de las enfermedades de las motoneuronas inferiores 2206
- Pruebas de laboratorio de las enfermedades de las motoneuronas inferiores 2206
- Poliomielitis aguda 2207
- Síndrome pospoliomielítico/atrofia muscular pospoliomielítica progresiva 2208
- Virus del Nilo Occidental 2209
- Neuropatía motora multifocal 2210
- Amiotrofia focal benigna 2210

## Atrofia muscular espinal 2211

- Enfermedad de Kennedy (neuronopatía bulboespinal recesiva ligada al cromosoma X) 2216
- Atrofia muscular progresiva 2218
- Neuronopatías motoras subagudas en las enfermedades infoproliferativas 2219
- Síndrome de las motoneuronas inferiores postirradiación 2219
- Enfermedades de las motoneuronas superiores e inferiores 2219
- Esclerosis lateral amiotrófica 2219
- Esclerosis lateral amiotrófica familiar 2230
- Complejo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-demenia (esclerosis lateral amiotrófica del Pacífico Occidental) 2232
- Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph) 2232
- Deficiencia de hexosaminidasa A del adulto 2232
- Síndrome de Allgrove (síndrome de las 4 A) 2232
- Demenia frontotemporal autosómica dominante con enfermedad de las motoneuronas 2233
- Enfermedad por inclusiones de poliglucosanos del adulto 2233
- Enfermedad paraneoplásica de las motoneuronas 2233
- Trastorno de la motoneurona asociado al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 2234

Es importante que el médico diferencie entre el término *enfermedad de la motoneurona* (EMN) y *enfermedades de la motoneurona* (EMNS). El primer término, acuñado por Brain en 1969, se refiere a un trastorno específico de las motoneuronas superiores e inferiores, conocido también como *esclerosis lateral amiotrófica* (ELA). El segundo término se refiere a una familia más extensa de trastornos que pueden afectar al sistema de motoneuronas superiores y/o inferiores, además de los sistemas no motores. Dentro de esta familia heterogénea se incluyen trastornos familiares y esporádicos, inflamatorios e inmunitarios y otros de causa aún no determinada. Si bien muchas son entidades distintas, algunas, como la esclerosis lateral primaria y la atrofia muscular progresiva (AMP), pueden ser variaciones de un único trastorno multisistémico que afecta predominantemente a las motoneuronas. En este capítulo revisamos las causas, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de las motoneuronas, según hayan afectado a las motoneuronas superiores (MNS), las motoneuronas inferiores (MNI) o ambas a la vez, MNS y MNI.

## ENFERMEDADES DE LAS MOTONEURONAS SUPERIORES

### Neuroanatomía de las motoneuronas superiores

La MNS es una motoneurona cuyo cuerpo celular está situado en la corteza motora del cerebro, y el axón forma el haz o fascículo corticoespinal y corticobulbar. Esto las diferencia de las MNI, que están situadas en los núcleos motores del tronco cerebral y en el asta anterior de la médula espinal, y que inervan directamente los músculos esqueléticos. Las MNS quedan por encima de las MNI y ejercen un control supranuclear directo o indirecto sobre las MNI (Tabla 78.1).

### Corteza motora

En la corteza cerebral, las MNS están localizadas en la corteza *motora primaria* (área 4 de Brodmann) y en las *áreas premotoras* (área 6 de Brodmann), subdivididas a su vez en *área motora suplementaria*

**TABLA 78.1**

**Motoneuronas superiores y sus fascículos descendentes**

Áreas motoras
Motoneuronas primarias (células piramidales gigantes de Betz y motoneuronas circundantes)
Áreas premotoras (área motora complementaria y corteza premotora)
Fascículos corticoespiniales y corticobulbares
Fascículos piramidales laterales
Fascículos piramidales ventrales (no cruzados)
Control del tronco encefálico
Fascículos vestibuloespiniales
Fascículos reticuloespiniales
Fascículos tectoespinales
Control motor límbico

(a veces conocida como *corteza motora secundaria*) y *corteza premotora*, respectivamente. Las *células de Betz* (neuronas piramidales gigantes) forman un grupo definido de grandes motoneuronas en la capa 5 de la corteza motora primaria, y representan solamente una pequeña porción de todas las motoneuronas primarias con sus axones en los fascículos corticoespiniales. Motoneuronas individuales en la corteza motora primaria inician y controlan la contracción de pequeños grupos de músculos esqueléticos subordinados a movimientos individuales. El conjunto del área motora de la corteza cerebral controla los niveles más altos de los movimientos musculares voluntarios, incluyendo la planificación motora y la programación del movimiento muscular.

**Fascículos corticoespinal y corticobulbar.** Los axones de las áreas motoras forman los fascículos corticoespinal y corticobulbar. Los axones que emergen de las neuronas en la corteza motora primaria constituyen solamente un tercio de todo el fascículo corticoespinal y corticobulbar. Entre ellos, los axones de las células de Betz constituyen del 3 al 5% del fascículo, y las fibras restantes de la corteza motora primaria emergen de otras neuronas de la capa 5 de la corteza motora primaria. Otro tercio de los axones de estos haces proceden del área 6 de Brodmann, que comprende la corteza motora suplementaria y la corteza lateral premotora. El tercio restante procede de la corteza sensitiva somática (áreas 1, 2 y 3) y de la región del lóbulo temporal adyacente. El fascículo corticobulbar se proyecta bilateralmente hasta las motoneuronas de los nervios craneales V, VII, IX, X y XII. La mayor parte de las fibras corticoespiniales (75-90%) se entrecruzan en el bulbo inferior (decusación de las pirámides) y forman el fascículo corticoespinal lateral del cordón espinal lateral (los fascículos piramidales). Las fibras restantes descienden por el haz corticoespinal ventral del mismo lado. El haz corticoespinal lateral se proyecta hacia las motoneuronas del mismo lado y sus neuronas intermedias, las cuales controlan la contracción de los músculos de las extremidades, mientras que el haz corticoespinal anterior finaliza bilateralmente en neuronas intermedias motoras ventromediales, las cuales controlan los músculos axiales y posturales. Estos axones corticoespiniales proporcionan un *input* excitatorio glutamatérgico directo a las motoneuronas alfa.

**Control del tronco encefálico.** En un sentido amplio, se pueden considerar varios núcleos del tronco encefálico formando parte del sistema de MNS porque ejercen una influencia supranuclear sobre la

población de MNI de la médula espinal. Las proyecciones del tronco encefálico hacia las MNI de la médula espinal son extraordinariamente complejas. Las fibras originadas en los núcleos vestibulares inferiores y mediales espinales descienden por el fascículo vestibuloespinal medial y terminan ambas en las motoneuronas torácicas y cervicales y neuronas intermedias. Excitan a las motoneuronas del mismo lado, pero inhiben a las neuronas contralaterales. Los fascículos vestibuloespiniales laterales se originan en los núcleos vestibulares laterales (núcleos de Deiter), activan las motoneuronas extensoras e inhiben las motoneuronas flexoras en las extremidades superiores e inferiores.

La formación reticular del tronco encefálico también influye extraordinariamente en las motoneuronas espinales, ejerciendo una extensa información aferente inhibitoria polisináptica sobre las motoneuronas extensoras e información aferente excitatoria en las motoneuronas flexoras. Los fascículos reticuloespiniales modulan varias acciones reflejas durante los movimientos continuos. La formación reticular del tronco encefálico está sometida a un control supranuclear de la corteza motora a través de las vías reticuloespiniales corticales, que actúan como un inhibidor mayor de los reflejos espinales y de la actividad. Por consiguiente, una lesión de las vías corticoreticulares puede desinhibir el control reticuloespinal de las MNI. El fascículo tectoespinal se origina en el tubérculo cuadrigémino superior y controla el movimiento de los ojos y la cabeza. El tono muscular se puede alterar por variaciones en el equilibrio existente entre los impulsos aferentes inhibidores (a través del fascículo reticuloespinal dorsal) y los impulsos aferentes facilitadores (por mediación del fascículo reticuloespinal medial, y en alguna medida por el fascículo vestibuloespinal), que actúan sobre los receptores de estiramiento muscular.

**Control motor límbico.** El sistema límbico está involucrado en la experiencia emocional y en la expresión, y está relacionado con una amplia variedad de funciones autonómicas, viscerales y endocrinas. Influye en gran medida en las motoneuronas somáticas: el estado emocional y la experiencia del individuo determinan la actividad global de la médula espinal y, asimismo, el sistema motor límbico influye también en la respiración, vómito, deglución, masticación y en los lametones (al menos en los animales de estudio). Además, la generación de signos pseudobulbares en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) está estrechamente relacionada con un control motor límbico anormal, especialmente en la sustancia gris periacueductal y los núcleos retroambiguos. Estos últimos proyectan las motoneuronas somáticas que inervan la faringe y paladar blando, y los músculos intercostales, diafragmáticos, abdominales y, probablemente, los de la laringe. Los síntomas pseudobulbares pueden aparecer cuando se interfiere el control de las MNS sobre estos núcleos motores, y de esta forma el control motor límbico queda desinhibido. Aquí parece existir cierto grado de regulación emocional por parte del cerebelo: el «síndrome afectivo cognitivo cerebeloso» puede aparecer cuando una embolia, tumor o infección interrumpe las conexiones entre el cerebelo y las asociaciones cerebrales y regiones paralímbicas (Schmahmann y Sherman, 1998).

## Signos y síntomas de las enfermedades de las motoneuronas superiores

### Pérdida de habilidad

La pérdida de habilidad es uno de los signos más característicos del deterioro de las MNS. Los movimientos habilidosos voluntarios requieren la activación integrada de muchos circuitos interneuronales

TABLA 78.2

**Signos y síntomas de los trastornos de las motoneuronas superiores**

Pérdida de destreza  
 Pérdida de fuerza muscular (debilidad)  
 Espasticidad  
 Hiperreflexia patológica  
 Reflejos patológicos (signo de Babinski, de Hoffmann, pérdida de reflejos abdominales)  
 Reflejos aumentados en una extremidad atrofica (signo de MNS «probable»)  
 Parálisis pseudobulbar (espasticidad bulbar) (labilidad emocional, sacudida mandibular enérgica, reflejo nauseoso hiperactivo, bostezo forzado, reflejo del hociqueo, reflejo de succión, movimientos lentos de la lengua, disartria espástica)

de la médula espinal; esta integración queda finalmente controlada por las MNS a través del fascículo corticoespinal. La pérdida de habilidad se puede manifestar en forma de rigidez, lentitud o torpeza en la realización de cualquier acción motora que requiera habilidad. Se evalúa pidiéndole al paciente que realice movimientos repetitivos rápidos como el golpeteo con los pies o con los dedos de las manos. Es útil para evaluar los dos lados, ya que muchas enfermedades de las motoneuronas son asimétricas (Tabla 78.2).

**Pérdida de fuerza muscular (debilidad)**

Aunque la fuerza muscular queda reducida, el grado de debilidad muscular en la disfunción de las MNS acostumbra ser leve. Los músculos extensores de las extremidades superiores y los músculos flexores de las extremidades inferiores pueden estar más débiles que sus antagonistas, porque las lesiones de las MNS desinhiben el control de los fascículos vestibuloespinales y reticuloespinales del tronco encefálico.

**Espasticidad**

La espasticidad es la tarjeta de visita de las enfermedades de las MNS. La fisiopatología de la espasticidad es compleja y controvertida; parece reflejar una alteración en la descarga de las motoneuronas alfa y las interneuronas dentro de la médula espinal, juntamente con un aumento de la actividad de las fibras nerviosas grupo II originadas en los husos musculares. Existe un nivel excesivo de aferencias excitatorias hacia las motoneuronas gamma por aumento en las sinapsis de los niveles de neurotransmisores excitadores, como la serotonina, noradrenalina y glutamato. Además, está reducida la inhibición glicinérgica y la neurotransmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Como resultado, se produce un aumento sostenido de la tensión muscular cuando el músculo se alarga. Clínicamente, los músculos presentan una resistencia en forma de «tirón» brusco a mitad de camino de los movimientos pasivos de las extremidades. Sin embargo, cuando se continúa el estiramiento pasivo sostenido, los músculos espásticos liberan rápidamente la tensión y se relajan. Este fenómeno se describe frecuentemente como el «signo de la navaja». En los músculos con espasticidad grave, los movimientos pasivos se vuelven más difíciles, incluso imposibles. Los aumentos sostenidos del tono muscular conducen a un enlentecimiento de las activida-

des motoras. En algunos pacientes con degeneración de las MNS el aumento del tono puede ser mínimo.

**Hiperreflexia patológica y reflejos patológicos**

La hiperreflexia patológica es otra manifestación básica de las enfermedades de las MNS. El signo de Babinski (respuesta extensora plantar) es el más importante en el examen clínico neurológico, y se caracteriza por la extensión del dedo gordo del pie (a menudo acompañada del abanicamiento de los otros dedos) en respuesta al deslizamiento de un objeto romo por el borde externo de la planta del pie del mismo lado, desde el talón hacia arriba. Este signo puede aparecer en una fase más avanzada de la enfermedad.

**Parálisis pseudobulbar (bulbar espástica)**

La parálisis pseudobulbar (o parálisis bulbar espástica) se desarrolla cuando existe una enfermedad que afecta a los fascículos corticobulbares que ejercen el control supranuclear sobre los núcleos motores que controlan el habla, la masticación y la deglución. El prefijo «pseudo» se emplea para distinguir esta contingencia de la «verdadera» parálisis bulbar que aparece por el simple deterioro de las MNI de los núcleos motores del tronco encefálico. En ambas parálisis, bulbar y pseudobulbar, quedan afectadas la articulación, la masticación y la deglución, pero el grado de deterioro en la parálisis pseudobulbar generalmente es más ligero. La risa y el llanto espontáneo o inmotivado caracteriza únicamente a la parálisis pseudobulbar. También se conoce como *labilidad emocional*, *afectividad lábil* o *incontinencia emocional*, y acostumbra ocasionar gran confusión al paciente. Un grupo defensor del paciente ha propuesto un término nuevo, trastorno de expresión emocional involuntaria, para evitar la posible confusión del «pseudo» de *parálisis pseudobulbar* que implica que no es un trastorno verdadero.

**Pruebas de laboratorio en las enfermedades de las motoneuronas superiores**

Se están evaluando numerosas y prometedoras técnicas de imagen y electrofisiológicas en estudios de investigación como potenciales marcadores de afectación de las MNS en la enfermedad neurológica.

**Neuroimagen**

Las imágenes de resonancia magnética (RM) cerebral muchas veces revelan señales de intensidad anormal en los fascículos corticoespinales y corticobulbares cuando descienden desde la franja motora, a través de las cápsulas internas, hasta los pedúnculos cerebrales. En la ELA, los cambios de señal se detectan mejor en imágenes obtenidas por densidad de protones de las cápsulas internas y, probablemente, representan una degeneración walleriana. Sin embargo, estos cambios no parecen ser suficientemente sensibles o específicos, y se continúan realizando esfuerzos para valorar otras técnicas potenciales de RM, que puedan servir de marcadores en las enfermedades de las MNS (Smith, 2002).

**Imágenes de espectroscopia por resonancia magnética**

La espectroscopia por resonancia magnética en densidad de protones (<sup>1</sup>H-MRS) es una técnica de resonancia magnética nuclear, no invasiva, que combina las ventajas de la RM con la información bioquími-

ea in vivo. En los pacientes de ELA con signos de MNS el nivel de N-acetilaspártato (un marcador neuronal) en la corteza sensitiva y motora se encuentra significativamente reducido en relación al nivel de creatina o colina (empleados como patrones internos). Las alteraciones de los niveles de esos metabolitos empleando la <sup>1</sup>H-MRS nos pueden ser útiles para detectar la disfunción precoz de las MNS y controlar la evolución de la ELA y su progresión a lo largo del tiempo (Chan et al, 1999; Kaufmann y Mitsumoto, 2002; Suh y et al, 2002).

Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica electrofisiológica que ha detectado hiperexcitabilidad cortical/alteración de la inhibición, además de degeneración de los haces largos y de las motoneuronas corticales en la ELA. El estímulo es un pulso electromagnético breve, de alta intensidad, generado a partir de una serie de condensadores y que se descarga a través de una bobina que se aplica en el cuero cabelludo sobre la corteza motora, y la respuesta evocada se mide en el músculo esquelético. Se están investigando varias técnicas diferentes, como EMT de un pulso, medición del período silente cortical, EMT de pulsos pareados y EMT repetitiva. Globalmente, esta prometedora herramienta no invasiva debe seguir evaluándose como marcador de disfunción de las MNS. Pruebas recientes indican que puede usarse en el diagnóstico junto con otras herramientas como la RM de tensor de difusión (DT) (Kaufmann y Mitsumoto, 2002; Kaufmann et al, 2004).

Esclerosis lateral primaria

La esclerosis lateral primaria (ELP) fue descrita por primera vez por Erb en 1875. Se trata de una variante infrecuente de enfermedad de las motoneuronas que se presenta en el 2-4% de todos los casos de ELA, y se ha distinguido tradicionalmente por una falta de afectación de las MNI. Los criterios originales de ELP estipulaban que la enfermedad estaba restringida al sistema de las MNS durante al menos 3 años desde el inicio clínico, pero recientemente se ha propuesto que 4 años es más adecuado y que debería existir la confirmación neurofisiológica de ausencia de afectación de las MNI (Gordon et al, 2006). El hecho de que la ELP esté clínicamente limitada al pool de MNS ha llevado a algunos autores a argumentar que la ELP no es una variante de la ELA, sino una entidad totalmente distinta. Sin embargo, un estudio prospectivo revela varias características que indican no solamente que existe algún grado de deterioro de las MNI, sino que también la enfermedad se extiende más allá del sistema motor (Le Forestier et al, 2001). Se presenta generalmente en pacientes que están al principio de la cincuentena (una década más joven que los pacientes clásicos con EMN/ELA), en forma de paraparesias espásticas de evolución lenta que se extienden a las extremidades superiores y eventualmente causan parálisis pseudobulbar. En algunos casos, se inicia en el sistema bulbar o sigue un patrón hemipléjico lentamente ascendente o descendente (conocido como variante hemipléjica de Mills). Otras características son los calambres, fasciculaciones y, a veces, micción imperiosa, pero estos síntomas no son preponderantes ni generales. La disfunción vesical es infrecuente y, de producirse, tiende a ser una manifestación tardía. Aunque existe debilidad o hipotonía muscular, los déficits principales están en la habilidad y la marcha debido a la espasticidad. La evolución puede ser sumamente lenta, progresando, con frecuencia, en el espacio de varios años hasta el momento en que los pacientes manifiestan una marcha de robot, espasticidad generalizada debilitante y parálisis pseudobulbar manifiesta. La atrofia muscular es una característica tardía y no se presenta siempre. No hay cambios sensitivos detectables clínicamente, pero los estudios

minuciosos de potenciales evocados somatosensitivos pueden ser anormales. El conjunto de pruebas neuropsicológicas puede evidenciar sutiles déficits cognitivos por afectación cortical frontal, pero no acostumbra a aparecer demencia. Algunos pacientes pueden presentar alteraciones en los movimientos voluntarios de los ojos. El pronóstico es significativamente mejor que el de la EMN/ELA: en una serie se encontró una duración media de la enfermedad de 19 años y, en otra, la supervivencia osciló entre 72 y 491 meses (Gordon et al, 2006; Murray 2006). La patogénesis subyacente de la ELP permanece desconocida. Los cambios patológicos parecen limitarse a una llamativa pérdida de la capa 5 de la corteza motora frontal y prefrontal (y otras células piramidales más pequeñas), y gliosis laminar de las capas 3 y 5 con degeneración de los fascículos corticoespinales. Las células del asta anterior de la médula están respetadas. Un estudio reciente de un paciente realizado con una serie de RM revelaba una afectación extensa no solamente de la corteza motora y premotora sino también una atrofia amplia de la corteza sensitiva, que insinuaba una posible pérdida selectiva de las neuronas de proyección motora (Smith, 2002) (Tabla 78.3).

Diagnóstico

El diagnóstico de la ELP es esencialmente de exclusión (Strong y Gordon, 2005). Se han registrado casos infrecuentes de ELA de comienzo en las MNS en los que el intervalo entre el comienzo de los signos de las MNS y los siguientes signos de las MNI fue de hasta 27 años. Por consiguiente, es de vital importancia revisar periódicamente a los pacientes diagnosticados de ELP que presenten signos tardíos de deterioro de las MNI, porque su enfermedad se podría reclasificar como ELA de comienzo en las MNS. Como se ha mencionado antes, hay motivos para cuestionar si la ELP es o no una entidad clínica distinta; quizás debería pensarse que es un trastorno que ocupa un extremo del espectro de la ELA en el que predominan las manifestaciones de las MNS.

TABLA 78.3	
Trastornos de las motoneuronas superiores y sus principales características	
TRASTORNOS	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS
Esclerosis lateral primaria	Un diagnóstico de exclusión
Paraplejía espástica hereditaria	Hereditaria, habitualmente autosómica dominante, mutación del gen de la espastina; otras mutaciones (v. texto), «esporádicas»
Mielopatía asociada a HTLV-1	Mielopatía de progresión lenta, endémica y HTLV-1 positivo
Mielopatía asociada a HTLV-2	Amerindios, drogadicción i.v., VIH concomitante
Adrenomieloneuropatía	Herencia recesiva ligada al cromosoma X, puede tener mielopatía por disfunción suprarrenal, ácidos grasos de cadenas muy largas
Latirismo	Historia de consumo de almortas (guijas)
Konzo	África Oriental, consumo de raíz de mandioca

HTLV: virus linfotrópico humano de células T; i.v.: intravenoso.



Mediante las pruebas oportunas, se deberán excluir todas las causas probables de enfermedades generalizadas de las MNS. Aquí se incluyen las alteraciones estructurales (malformación de Chiari y lesiones intrínsecas de la médula espinal) y las mielopatías como la esclerosis múltiple, la mielopatía por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la mielopatía por el virus linfotrópico-T tipo 1 humano (HTLV-1), la enfermedad de Lyme, la sífilis y la adrenomieloneuropatía. La mielopatía cervical espondilótica y la esclerosis múltiple son probablemente las causas más frecuentes entre estas enfermedades. La historia familiar debe ser negativa si deseamos descartar la paraplejía espástica hereditaria (PEH), paraparesia espástica familiar, ataxia espinocerebelosa (SCA), deficiencia de hexosaminidasa A (Hex-A), la ELA familiar (ELAF) y la adrenomieloneuropatía. Es evidente que algún caso de PEH asociado a la mutación de espastina puede carecer de antecedentes familiares; vale la pena realizar esta prueba genética en pacientes con síntomas y signos limitados a las extremidades inferiores. Debe tenerse en cuenta que algunas ELP pueden empezar en las piernas y después extenderse a regiones del sistema nervioso central (SNC) superiores (Brugman et al, 2005; Depienne et al, 2006). Los síndromes paraneoplásicos (especialmente asociados al cáncer de pecho) y el síndrome de Sjögren pueden semejarse clínicamente a la ELP, pero estas entidades se conocen poco.

## Tratamiento

Para estas situaciones no se dispone de una farmacoterapia específica y, por tanto, el tratamiento se centra en el control de los síntomas y medidas de apoyo. Sin embargo, los fármacos antiespásticos, como el baclofeno agonista del GABA<sub>B</sub> y la tizanidina  $\alpha_2$  agonista central pueden escogerse para el tratamiento sintomático. La espasticidad grave requiere en ocasiones la inserción de una bomba intratecal de baclofeno. La labilidad pseudobulbar se puede controlar con antidepresivos tricíclicos o con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, o dextrometorfano/quinidina (Brooks et al, 2005).

## Paraplejía espástica hereditaria

La PEH (o paraparesia espástica familiar) está formada por un grupo heterogéneo, clínico y genético, de enfermedades más que de una entidad única. La característica clínica común de todos los casos es la espasticidad de empeoramiento progresivo de las extremidades inferiores, a menudo con grados variables de debilidad. Su prevalencia estimada es de 0,5-11,9 por 100.000, pero su prevalencia mundial puede estar infraestimada por la naturaleza benigna de la enfermedad en muchas familias. Aunque lo más frecuente es la herencia autosómica dominante, también se puede heredar de forma recesiva o ligada al cromosoma X y un 12-13% de los pacientes con paraparesia espástica aparentemente esporádica tienen mutaciones de la espastina (Depienne et al, 2006). Aunque la mayoría de casos se presentan entre la segunda y la cuarta década de la vida, pueden aparecer casos en el primer año de vida o incluso en la octava década. El síndrome clínico se puede clasificar en un sentido general, en formas *puras* y formas *complicadas*. En las formas puras, los pacientes desarrollan espasticidad solamente en los miembros inferiores (y ahora se sabe que algunos de estos casos acabarán complicándose). Sin embargo, en las formas complicadas se pueden asociar neuropatía óptica, sordera, ataxia, ictiosis, amiotrofia, neuropatía periférica, demencia, anemia hemolítica autoinmunitaria y trombocitopenia (síndrome de Evans), disfunción extrapiramidal, retraso mental y disfunción vesical.

Los estudios mundiales de ligamiento genético en familias han permitido conocer *locus* de varios autosomas además del cromosoma X con 11 genes distintos identificados hasta ahora (Fink, 2006). Hasta el 40% de las familias estaba ligado a un *locus* hereditario autosómico dominante en el cromosoma 2p22-21, que codifica una proteína aminoácido 616 llamada *espastina*. Se han identificado más de 130 mutaciones de varios tipos (sustituciones, supresiones, deleciones u omisiones, y zonas de empalme) que afectan a este gen (McDermott, 2006). La espastina es un miembro muy conservado filogenéticamente de la familia de proteínas AAA (adenosín trifosfatasa [ATPasa] relacionada con varias actividades celulares). Su papel exacto en la patogénesis de la PEH todavía no está bien definido, aunque existen pruebas de que la PEH puede implicar un trastorno en la interacción de la espastina con la tubulina celular, interrumpiéndose de esta manera el transporte neuronal. Desde el punto de vista patológico, se observa degeneración de los haces corticoespinales más largos y, en menor grado, de las columnas posteriores de la médula espinal.

Las mutaciones del gen *SPG3A* en 14q1 l-q21, que codifica la nueva proteína *atlastina*, inducen una forma de PEH pura autosómica dominante. Esta proteína comparte homología estructural con la proteína 1 guanilato-unión, que es un miembro de la familia dinamina. Se sabe que las dinaminas son importantes en el transporte intracelular de varias clases de vesículas. Las mutaciones en KIF5A (SPG10, Chr 12q), un dominio motor de la cinesina básico para el transporte intracelular, pueden causar una paraparesia espástica de inicio precoz y tardío con amiotrofia (Blair et al, 2006). La PEH simple autosómica dominante asociada al 2q24-34 está causada por una mutación del gen *SPG13*, que codifica una proteína mitocondrial de choque térmico, mientras que la PEH compleja, de herencia recesiva ligada al cromosoma 16q, está causada por la mutación en un gen que codifica una proteína mitocondrial conocida como *paraplegina*. Se han identificado los genes de las dos diferentes PEH complejas ligadas al cromosoma X. En la primera, la molécula de adhesión celular LI mutante (neural) (L1CAM) puede interrumpir la diferenciación o la migración neuronal; en la segunda, se ha encontrado una proteína proteolípica mutante junto con cambios en la sustancia gris. Las mutaciones del gen *ALS2* (*alsina*) pueden manifestarse con tres fenotipos diferentes (PEH, tipo ELP y tipo ELA) y, por tanto, establecen un interesante vínculo entre los tres trastornos. La *alsina* es un factor de intercambio de guanina para Rab5 y Tacl e, igual que las mutaciones de atlastina, indica un papel en el tráfico alterado de las vesículas y de la remodelación citoesquelética en las enfermedades de la motoneurona.

## Diagnóstico

El diagnóstico de PEH se basa en gran medida en la historia familiar en un contexto de alteración progresiva de la marcha, signos de espasticidad de las extremidades inferiores y conservación de la función craneobulbar. Sin embargo, los problemas aparecen cuando no hay una historia familiar clara en la enfermedad recesiva o ligada al cromosoma X y en casos de PEH esporádica asociada a una mutación de la espastina. Además, existe una variación considerable en la expresión de la enfermedad interfamilias e intrafamilias con PEH. En ausencia de historia familiar o de demostración de una mutación conocida, es importante considerar otras causas para la presentación clínica, como una enfermedad estructural (p. ej., hidrocefalia, mielopatía), enfermedad degenerativa/infiltrativa/inflamatoria (p. ej., esclerosis múltiple, ELA, SCA, leucodistrofia), infecciones (sífilis, VIH, HTLV), daño metabólico/tóxico (deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, deficiencia de vitamina E,

latirismo) y trastornos paraneoplásicos. Otras pruebas complementarias son inespecíficas, pero existen nuevas pruebas de RM de que los diámetros de la médula espinal cervical y dorsal son significativamente más pequeños en la PEH pura y complicada que en los controles (Sperfeld et al, 2005).

## Tratamiento

Actualmente, el tratamiento de la paraplejía espástica se limita a las intervenciones sintomáticas, medidas de ayuda para reducir la espasticidad e instrumentos ortostáticos, bastones, andadores y silla de ruedas. Los fármacos antiespásticos, como el baclofeno, tizanidina, diazepam y dantroleno son muchas veces de eficacia relativa, y los pacientes con espasticidad muy incapacitante pueden necesitar la administración intratecal (subdural o subaracnoidea) de baclofeno a través de una bomba implantada.

## Virus linfotrópico-T humano tipo 1 asociado a mielopatía o paraparesia espástica tropical

El HTLV-1 causa una mielopatía crónica progresiva conocida en el Caribe como paraparesia espástica tropical (TSP) y en el Japón como mielopatía asociada a HTLV-1. Este retrovirus es endémico del área del Caribe, sudoeste de Japón, África Ecuatorial, Sudáfrica y partes de América Central y Sudamérica. En la patogénesis de este síndrome hallazgos recientes evidencian la existencia de niveles altos de células T inductoras de HTLV-1 específicas activadas y de células T citotóxicas; estas inmunocélulas parecen volverse activas en respuesta a las interacciones con las proteínas retroviricas env y tax, con actividad máxima en la médula dorsal. Los niveles de infección son altos en poblaciones endémicas, pero sólo un 1-2% de los individuos infectados desarrollan enfermedad neurológica. La mayor susceptibilidad a la enfermedad neurológica parece depender de factores víricos y del huésped, y las diferencias en ciertos subgrupos de HTLV-1, carga vírica y HLA de base parecen importantes. Esto también podría explicar las diferencias de susceptibilidad entre poblaciones étnicas (Sabouri et al, 2005). Se transmite por sangre contaminada, actividad sexual, lactancia materna y, muy pocas veces, por vía uterina.

La HAM/TSP es una mielopatía crónica de progreso insidioso que empieza generalmente a partir de los 30 años (pero puede producirse incluso en la primera década de vida). Además de las paraparesias espásticas de progresión lenta, los pacientes sufren parestesias en las extremidades inferiores, neuropatía dolorosa sensitiva y disfunción vesical. Algunos pacientes pueden presentar además neuropatía óptica. La exploración muestra signos de MNS en las extremidades inferiores (debilidad, espasticidad, reflejos patológicos e hiperreflexia), aunque los reflejos también pueden ser enérgicos en las extremidades superiores. En general, las pruebas de enfermedad de las MNI pueden ser escasas y los hallazgos sensitivos objetivos, difíciles de detectar. La RM puede revelar un aumento de la señal en secuencias potenciadas en T2 en la sustancia blanca circunventricular y atrofia de la médula dorsal, pero estos hallazgos pueden no ser específicos del HTLV-1. El diagnóstico definitivo de TSP/HAM requiere serología positiva de HTLV-1 en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). La detección más específica y apreciable en el LCR comprende una combinación de la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa del ADN vírico, junto con la existencia de un aumento del índice de anticuerpos específicos HTLV-1 y bandas oligoclonales (Puccioni-Sohler et al, 2001). Actualmente, no existen antivíricos para el tratamiento efectivo de TSP/HAM, pero recientemente se ha

registrado un caso en el que se ha obtenido un beneficio parcial con el empleo de plasmáferesis (Narakawa et al, 2001). A medida que se vaya conociendo la etiología molecular de HAM/TSP aumentarán las posibilidades de conseguir futuros tratamientos que hagan diana sobre los efectos patógenos de las células T reactivas del HTLV-1.

## Virus linfotrópico-T humano tipo 2 con mielopatía asociada

Aunque filogenéticamente es semejante en muchos aspectos, el HTLV-1 y el HTLV-2 son antígenicamente distintos. No obstante, utilizando los ensayos inmunosorbentes con enzimas de unión y las técnicas de Western blot (análisis electroforético para identificar proteínas) muchos laboratorios mundiales revelan la presencia frecuente de HTLV-1/2 indeterminado. Durante mucho tiempo se pensaba que la mielopatía en estos casos seroindeterminados se debía al HTLV-1 más que al HTLV-2, pero ahora se han descrito varios casos de un síndrome caracterizado por parestesias espásticas, hiperreflexia difusa, vejiga espástica y cambios en la sustancia blanca circunventricular en RM de pacientes enfermos con HTLV-2, pero no con HTLV-1. Este retrovirus es endémico en algunas tribus amerindias, y en la actualidad se encuentra frecuentemente en todo el mundo entre los habituados a drogas intravenosas. Por ello vale la pena comprobar en el LCR y en la sangre la presencia de este virus en los casos de drogadictos intravenosos que sufren paraparesia espástica (Silva et al, 2002). Sin embargo, la coinfección por VIH-1 es un factor de confusión en muchos casos de supuesta enfermedad neurológica asociada a HTLV-2 (Araujo y Hall, 2004).

## Adrenomieloneuropatía

La adrenomieloneuropatía es una variante de la adrenoleucodistrofia, trastorno recesivo ligado al cromosoma X, originado por mutaciones en el gen *ABCD1* del cromosoma Xq28 que codifica una proteína de transporte de un trifosfato de unión adenosina peroxisomal de membrana integral ubiquitariamente expresada. Las mutaciones en este gen conducen a una betaoxidación peroxisomal anormal, como resultado de la acumulación nociva de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en las células dañadas. Recientemente se ha propuesto la idea de que los niveles excesivos de VLCFA pueden interferir con los componentes de la membrana, tanto de las neuronas como de los axones (Powers et al, 2000). El fenotipo más común, la adrenoleucodistrofia, afecta a niños jóvenes de 4 a 8 años que desarrollan una insuficiencia adrenal grave, deterioro cognitivo progresivo, convulsiones, ceguera, sordera y tetraparesia espástica. La adrenomieloneuropatía es una axonopatía no inflamatoria de la médula espinal que afecta a los tractos corticoespinales descendentes en las regiones dorsal y lumbosacra y las columnas posteriores ascendentes en la región cervical. El cuadro clínico habitual se caracteriza por paraparesia espástica lentamente progresiva y polineuropatía leve en hombres adultos (a finales de la segunda década), con o sin síntomas sensitivos y alteraciones esfinterianas. Puede existir insuficiencia suprarrenal y preceder a los síntomas neurológicos durante años. Las portadoras adultas pueden mostrar paraparesia espástica lentamente progresiva. Aproximadamente el 20% de los hombres con adrenomieloneuropatía también pueden desarrollar cambios cerebrales en la RM que pueden acompañarse de deterioro cognitivo/lenguaje/conducta. Algunos casos pueden manifestarse como una degeneración espinocerebelosa. Existe una variación fenotípica considerable incluso entre familias individuales. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con déficits sensitivomotores progresivos en las extremidades inferiores y con una historia familiar de mielopatía (incluida una supuesta esclerosis

múltiple). Los déficits sensitivomotores progresivos en las extremidades inferiores con una historia de pérdida de memoria o «trastorno por déficit de atención» también debería llevar a realizar pruebas de adrenomiелoneuropatía, igual que una historia de epilepsia idiopática infantil o insuficiencia suprarrenal primaria (Mukherjee et al, 2006). Las biopsias de nervio sural se caracterizan por una pérdida de axones mielínicos y amielínicos, con presencia de bulbo de cebolla. El examen ultraestructural puede mostrar inclusiones características (grietas lipídicas vacías) en el citoplasma de las células de Schwann. Los estudios de conducción nerviosa y el examen con electrodos de aguja pueden mostrar una pérdida predominantemente axonal del tipo de las polineuropatías sensitivomotoras, con un menor componente de desmielinización. Sin embargo, la prueba diagnóstica de elección es demostrar concentraciones aumentadas de VLCFA en plasma, eritrocitos, cultivos de fibroblastos cutáneos. No existe una terapia específica para la adrenomiелoneuropatía de inicio adulto.

## Excitotoxinas vegetales

### Latirismo

El latirismo es una enfermedad neurológica nutricional tóxica crónica (o subaguda) producida por la ingestión durante largo tiempo de grandes cantidades de harina de almonas resistentes a la sequía (*Lathyrus sativus*), y es un ejemplo importante de enfermedad en la que una excitotoxina natural causa deterioro selectivo de las MNS. La neurotoxina responsable es la p-ÍV-oxalilamino-L-alanina (BOAA), un agonista del receptor de glutamato alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA). La ingestión de esta neurotoxina produce un aumento de los niveles intracelulares de especies de oxígeno reactivo, y consiguientemente alteración de la cadena de fosforilación oxidativa mitocondrial. La degeneración es más destacada en las células de Betz de la corteza motora (y los correspondientes fascículos piramidales) a las que están subordinadas las funciones motoras de las extremidades inferiores. Se ha encontrado latirismo en las poblaciones indígenas de Bangladesh, China, Etiopía, India, Rumania y España. También se han descrito casos en los campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial. Esta patología puede aparecer de forma epidémica cuando las poblaciones malnutridas aumentan la consumición de harina de *L. sativas*, almortas, en zonas de secano y en periodos de penuria alimentaria por sequía. Un análisis reciente sobre el neurolatirismo epidémico en Etiopía señaló que los muchachos de 10-14 años se afectaban con más frecuencia, y que el riesgo aumentaba cuando se cocinaban alimentos con aceite de almortas en las vasijas de arcilla tradicionales (Getahun et al, 2002). El comienzo de la toxicidad clínica puede ser agudo o crónico, manifestándose en forma de espasmos musculares, calambres y debilidad en las piernas. Además de la parálisis espástica, puede haber disfunción vesical o sensitiva (incluyendo hormigueos en las piernas). En ocasiones, hay un temblor grosero en las extremidades superiores. A pesar de ser irreversible, la enfermedad es autolimitada y no afecta la esperanza de vida.

### Konzo

El konzo («piernas inquietas») es otro trastorno tóxico nutricional de las motoneuronas corticales producido por la ingestión en la dieta de una neurotoxina derivada de la harina de raíces de mandioca poco remojadas durante tiempo suficiente. Este trastorno es endémico en comunidades proteinodeficientes, como Tanzania, Zaire y África Oriental, y en tiempos de hambruna se puede presentar de forma epidémica. El efecto neurotóxico de la ingestión crónica de raíz de man-

dioca se debe, probablemente, a la liberación de cianohidrinas (cianoglucósido linamarina) de la harina, que ulteriormente pueden metabolizar a tiocianato. Este último, a su vez, puede estimular excesivamente el subtipo de receptor de glutamato AMPA, precipitando la lesión neuronal excitotóxica. Como en el latirismo, parece existir un efecto selectivo sobre las células de Betz de la corteza cerebral y sus correspondientes fascículos corticoespinales, que dirigen las extremidades inferiores. Los pacientes habitualmente se presentan con paraparesias espásticas (aunque en algunos casos puede aparecer solamente hiperreflexia de las extremidades inferiores). En ocasiones, se puede observar debilidad de las extremidades superiores, pero no de la misma intensidad como en las extremidades inferiores.

## ENFERMEDADES DE LAS MOTONEURONAS INFERIORES

### Neuroanatomía de las motoneuronas inferiores

#### Intemeuronas

Las intemeuronas constituyen la mayor parte de las células del asta anterior de la médula espinal y establecen las eferencias finales de las MNI. El sistema de intemeuronas recibe el control motor inhibitor y excitador supranuclear desde los fascículos descendentes del tronco encefálico, fascículos corticoespinales y sistema límbico; este sistema recibe también información aferente, directa e indirectamente, de los nervios periféricos aferentes. El sistema de intemeuronas forma unos circuitos neuronales intrincados que incluyen los reflejos espinales estereotipados y automáticos para la coordinación e integración de los músculos sinérgicos, al mismo tiempo que inhibe los músculos antagonistas, músculos contralaterales y, a veces, incluso un *pool* o reservorio común distante. La misma red interneuronal que interviene en la conducta refleja estereotipada y automática se ha comprobado que actúa como la unidad funcional básica que comprende movimientos voluntarios de alta habilidad. Al final, todas las vías interneuronales convergen en las MNI que inervan los músculos esqueléticos, lo que Sherrington ha llamado *vía común fina*!

#### Motoneuronas inferiores

Las MNI se localizan en el tronco encefálico y en la médula espinal, y envían axones motores que inervan directamente las fibras de los músculos esqueléticos. Las MNI de la médula espinal se conocen también como *células del asta anterior* y están agrupadas en núcleos que forman columnas longitudinales; las que inervan los músculos distales de las extremidades se localizan en el asta anterior dorsal, mientras que las que inervan los músculos proximales de las extremidades están en el asta anterior ventral. Las MNI que inervan los músculos axiales y los del tronco son las que están localizadas más medialmente. Los ensanchamientos normales cervicales y lumbares de la médula espinal son la consecuencia de los acusados ensanchamientos laterales de las astas anteriores que contienen las MNI de los músculos de las extremidades superiores e inferiores.

Las grandes MNI de la médula espinal reciben el nombre de *motoneuronas alfa* y son las principales motoneuronas para la inervación de las fibras musculares. Las motoneuronas de tamaño medio (*motoneuronas beta*) inervan tanto las fibras intrafusales (huso muscular) como las extrafusales, y las motoneuronas pequeñas e intermedias (*motoneuronas gamma* o *neuronas fusimotoras*) inervan solamente las fibras de