

nes *TTR* (v. «Neuropatía amiloide familiar» anteriormente). En el 10% de 350 pacientes que al principio habían sido mal diagnosticados de presunta amiloidosis A se hallaron mutaciones amiloidogénicas, que codificaban con más frecuencia para los genes del fibrinógeno A y *TTR* (Lachmann et al, 2002). En los resultados de la biopsia de nervio safeno se observan depósitos de amiloide alrededor de los vasos sanguíneos y en el espacio endoneural (Fig. 80.29), pérdida grave de fibras mielínicas y amielínicas y degeneración axonal activa. Los mecanismos patogénicos de la lesión de la fibra nerviosa continúan desconociéndose.

El pronóstico en la amiloidosis primaria es malo, con una supervivencia media menor de 18 meses. La muerte frecuentemente se produce por insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal. Los pacientes con neuropatía amiloide sin afectación renal o cardíaca tienen un

pronóstico más favorable, con una media de supervivencia de 40 meses. El tratamiento de la amiloidosis AL continúa siendo poco efectivo, aunque algunos aspectos de la enfermedad pueden responder a la quimioterapia, al suprimir la alteración clonal de células plasmáticas subyacente. El melfalán oral administrado de forma intermitente y la prednisona disminuyen la progresión de la amiloidosis cardíaca y renal, pero este tratamiento no tiene efectos sobre la neuropatía. En pacientes seleccionados, con altas dosis de melfalán asociadas con un trasplante autólogo de células madre sanguíneas se observaron resultados prometedores, con mejoría de los déficits neurológicos. Debido a la alta mortalidad relacionada con el tratamiento, el trasplante de células madre sanguíneas se aplica hoy día a una reducida parte de los pacientes, como los que presentan enfermedad limitada a un órgano y sin afectación cardíaca significativa (Comenzo y Gertz, 2002).

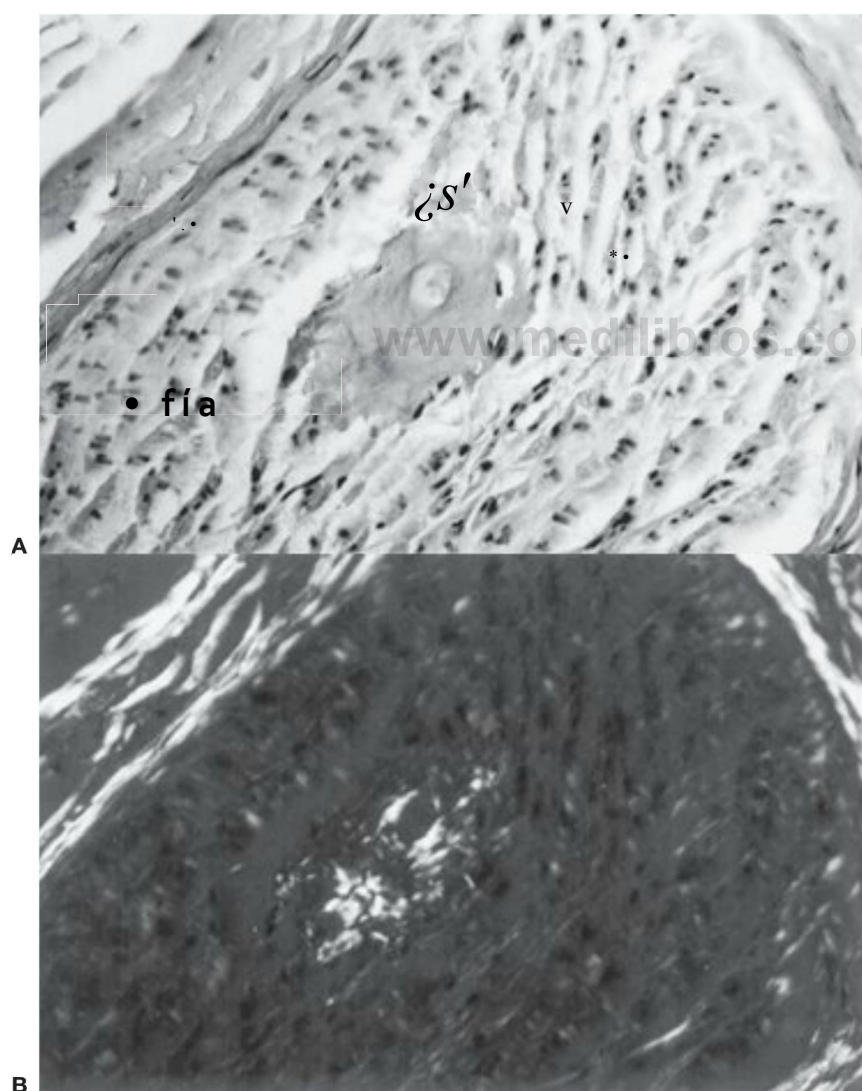


FIGURA 80.29 Neuropatía

amiloide. A, Biopsia del nervio safeno en la que se observan la disposición del amiloide en la pared de un vaso endoneural y la pérdida de fibras mielínicas. B, Bajo la luz polarizada en el área rojo Congo positiva se observan los depósitos habituales de amiloides con birrefringencia verde manzana. (Rojo Congo, tamaño original X250.)

NEUROPATÍAS ASOCIADAS CON TRASTORNOS SISTÉMICOS

Neuropatías diabéticas

Se estima que la diabetes afecta a más de 21 millones de personas en Estados Unidos, y este número se incrementa en casi un 5% cada año (National Diabetes Information Clearinghouse, 2005). Esta tendencia es cada vez más evidente en otros países desarrollados y en desarrollo, y se atribuye en gran parte a la prevalencia aumentada de sobrepeso y de obesidad. Entre las complicaciones específicas de la diabetes se incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía. Los pacientes con cualquier forma de diabetes de suficiente duración, incluyendo la dependiente de insulina (DMDI) y la diabetes no dependiente de insulina (DMNDI), son vulnerables a presentar estas complicaciones.

La neuropatía diabética se define como la presencia de síntomas y signos de disfunción de los nervios periféricos en individuos con diabetes *después de excluir otras causas*. La simple asociación de síntomas neuropáticos con diabetes no es suficiente para establecer el diagnóstico de la neuropatía diabética y no puede hacerse demasiado hincapié en la importancia de la exclusión de otras causas que podrían tratarse de otra forma o tener un pronóstico diferente (Harati, 2007). Además, las neuropatías diabéticas, que son trastornos comunes, pueden coincidir con otras enfermedades que causan manifestaciones similares como CIDP, deficiencia de vitamina B₁₂, neuropatía alcohólica y neuropatías endocrinas. Pueden existir otras causas de polineuropatía en el 10 y hasta el 50% de los pacientes con diabetes (Gorson y Ropper, 2006).

La diabetes sigue siendo la principal causa de polineuropatía periférica en países desarrollados. Existen cálculos diferentes sobre la prevalencia de la neuropatía periférica, pero teniendo en cuenta la prevalencia actual de diabetes, se calcula que hasta 7,7 millones de personas en Estados Unidos tienen cierto grado de neuropatía periférica diabética. Los variados cálculos de prevalencia de neuropatía diabética, se han debido, en parte, al sesgo en la selección de pacientes y los diferentes criterios usados para definir la neuropatía diabética. Para algunos médicos, la neuropatía se presenta sólo cuando aparecen los síntomas o signos clínicos, pero otros pueden diagnosticarla basándose sólo en pruebas sensitivas cuantitativas, electrofisiológicas o en las anomalías autónomas.

En general, el diagnóstico de una neuropatía diabética definitiva debería basarse en los síntomas clínicos, los signos neurológicos objetivos y la confirmación electrodiagnóstica. Las medidas de la calidad de vida ofrecen una mirada adicional desde la que valorar el efecto de la neuropatía en la vida diaria (Padua et al, 2001). El riesgo de desarrollar una neuropatía sintomática en pacientes sin síntomas o signos neuropáticos en el momento del diagnóstico inicial de la diabetes es del 4-10% a los 5 años y de hasta el 50% a los 25 años. En una cohorte de población de pacientes diabéticos, dos tercios de los pacientes tenían pruebas objetivas de algún tipo de neuropatía, pero sólo un 15% presentaba grados sintomáticos de polineuropatía. Entre 894 mujeres mayores de 65 años en Maryland, se observó que la edad y la diabetes se correlacionaban con valores aumentados del umbral de detección vibratoria (Resnick et al, 2001). La mayor duración de la diabetes y el sexo masculino pueden predisponer al desarrollo de una neuropatía en pacientes más jóvenes con DMDI. Los pacientes que presentan DMNDI tienen un riesgo aumentado de neuropatía a lo largo del tiempo; en un estudio finlandés se observó que el 8,3% de los individuos tienen una neuropatía basal, que aumenta al 41,9%

a los 10 años, con un porcentaje aún más alto en los que presentan concentraciones séricas bajas de insulina (Partanen et al, 1995). En una cohorte de 775 veteranos del ejército de EE.UU. con diabetes, en el 50% se observó un descenso de sensibilidad en los pies basal con pruebas sensitivas de monofilamentos y otro 20% desarrolló hipostenesia en un período medio de seguimiento de 2,6 años. Entre los factores asociados con un descenso de la sensibilidad en los pies se incluían un mal control glucémico, la estatura y la edad. Los estudios electrofisiológicos demuestran anomalías de conducción subclínicas en la mayoría de pacientes con DMDI después de 5-10 años de diabetes. La prevalencia de neuropatía es significativamente más alta entre diabéticos que consumen cantidades excesivas de alcohol. El tabaquismo también puede predisponer a presentar síntomas más tempranos y más graves de neuropatía, supuestamente al inducir vasoconstricción e isquemia nerviosa (Tesfaye et al, 2005). Los diabéticos con isquemia de las extremidades inferiores causada por vasculopatía periférica también tienen una neuropatía más grave que los diabéticos sin isquemia de las extremidades.

En varios estudios recientes se ha observado que los pacientes con una polineuropatía axonal «idiopática» crónica presentan una frecuencia casi dos veces superior de diabetes no diagnosticada y alteración de la glucosa en ayunas que los controles de edad equiparable. Estos estudios (Hoffman-Snyder et al, 2006) indican que una neuropatía axonal puede ser la manifestación más temprana o *de presentación* en la diabetes. Sin embargo, se observa que sólo el 20-30% de los pacientes con alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa presentarán una progresión hacia una diabetes franca en 3 años y que muchos volverán a su estado normal con pérdida de peso, dieta y ejercicio. De forma intuitiva se cree que la neuropatía en estos pacientes también puede mejorar después de estas intervenciones, aunque se carece de pruebas sólidas.

Los diferentes síntomas de los nervios periféricos asociados con la diabetes pueden agruparse en distintos síndromes clínicos, cada uno con un curso y una presentación característicos. Una clasificación útil divide a las neuropatías diabéticas en polineuropatías simétricas frente a neuropatías focales o multifocales (Tabla 80.25). Sin embargo, existe una superposición significativa entre ambos síndromes.

TABLA 80.25

Clasificación de las neuropatías diabéticas

POLINEUROPATÍAS SIMÉTRICAS

Polineuropatía distal sensitiva o sensitivomotora
Neuropatía de fibra pequeña
Neuropatía autónoma
Neuropatía de fibra gruesa

NEUROPATÍAS ASIMÉTRICAS

Neuropatía craneal (única o múltiple)
Neuropatía troncal (radiculopatía torácica)
Mononeuropatía de extremidades (única o múltiple)
Radiculoplexopatía lumbosacra (neuropatía motora asimétrica proximal)
Neuropatía por atrapamiento

COMBINACIONES

Polirradiculoneuropatía
Cauquexia diabética neuropática
Polineuropatías simétricas

Manifestaciones clínicas

Polineuropatía simétrica distal

La polineuropatía simétrica distal es la forma más común de neuropatía diabética. Muchos médicos asumen de forma incorrecta que la expresión *neuropatía diabética* es sinónimo de polineuropatía distal simétrica, ya que ésta constituye aproximadamente las tres cuartas partes de las neuropatías diabéticas. En la polineuropatía simétrica distal predominan los déficits sensitivos y los síntomas autónomos suelen correlacionarse con la gravedad de la neuropatía. La mayoría de pacientes desarrollará sólo una afectación motora menor de los músculos distales de las extremidades inferiores. Las alteraciones sensitivas tienen la distribución «en guante y calcetín». Las manifestaciones sensitivas tempranas comienzan en los dedos de los pies, con extensión gradual proximal; cuando alcanzan las rodillas los dedos de las manos comienzan a verse afectados. En los casos más avanzados, se ve afectada la sensibilidad de la parte anterior del tórax y del abdomen, lo que da lugar a un área troncal de pérdida de sensibilidad en forma de cuña.

La polineuropatía distal simétrica puede subclasificarse en dos subgrupos principales, dependiendo del tipo de fibra nerviosa que está más afectada: variantes fibra gruesa y fibra fina. Aunque la neuropatía sensitiva diabética con frecuencia forma un espectro continuo que fluctúa entre estos dos tipos polares, puede haber una afectación selectiva de un tipo de fibra nerviosa, dando lugar a presentaciones puras de neuropatías de fibras gruesas o de fibras finas.

La variante de fibra gruesa se presenta con parestesias indoloras que comienzan en los dedos de los pies, con afectación de la sensibilidad vibratoria y de la sensación de posición articular, y disminución de los reflejos musculares de estiramiento. En casos avanzados, puede desarrollarse una ataxia significativa secundaria a una pérdida de aferencia sensitiva. La afectación de las gruesas frecuentemente es asintomática, pero la pérdida sensitiva puede evidenciarse en un cuidadoso examen físico.

Una variante relativamente común de neuropatía diabética difusa es la *polirradiculoneuropatía diabética*. Con frecuencia comienza como una polineuropatía simétrica distal, y después afecta segmentos proximales del sistema nervioso periférico entre los que se incluyen la afectación de múltiples raíces lumbosacras, ramas primarias torácicas posteriores, y con menos frecuencia miotomas cervicales. En los pacientes con polineuropatía diabética simétrica distal común pueden detectarse, en ocasiones, cambios de bajo grado de denervación activa en múltiples niveles del músculo torácico paraespinal, que son detectados por electromiografía, lo que puede anunciar el desarrollo de una neuropatía más generalizada. El «reflejo de parpadeo» del trigémino está respetado con frecuencia en la polineuropatía diabética avanzada y en la polirradiculopatía, lo que ofrece un elemento importante para distinguir entre ésta y polirradiculopatías inmunitarias relacionadas, como la polirradiculopatía inflamatoria crónica. Con mucha menor frecuencia se encuentra la *polirradiculopatía diabética*, en la que los estudios de conducción nerviosa sensitiva periférica son normales y el foco de la enfermedad se localiza tanto clínicamente como en los métodos de electrodiagnóstico en las raíces. Algunos pacientes, tanto con DMNDI como con DMNDI cumplen criterios electrodiagnósticos de polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica (Sharma et al, 2002a). Algunos de estos pacientes responden al tratamiento con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa, aunque aún no se ha completado ningún estudio clínico controlado (Sharma et al, 2002b).

Frente a lo que ocurre con la neuropatía de fibra gruesa, la variante de fibras finas se presenta más frecuentemente con dolor, que es de tipo profundo, urente, con prurito, y muy asociado con episodios es-

pontáneos de dolor agudo y alodinia desencadenada por sensaciones táctiles suaves. La sensibilidad al dolor y a la temperatura se encuentra afectada con relativa preservación de la sensación a la vibración, de la sensibilidad de la posición articular y de los reflejos musculares de estiramiento. La variante de fibra fina a menudo se acompaña de neuropatía autónoma (Santiago et al, 1999). En ocasiones, después del comienzo de la DMNDI puede desarrollarse de forma rápida una neuropatía dolorosa de fibra fina.

Actualmente está claro que la neuropatía periférica puede ocurrir incluso antes de que el paciente desarrolle una clínica diagnosticable de diabetes, lo que se denomina *neuropatía por intolerancia a la glucosa* (Hoffman-Snyder et al, 2006). Se ha demostrado que los individuos con intolerancia a la glucosa, diagnosticados por pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), pueden presentar síntomas, anormalidades electrofisiológicas y reducción de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas que concuerdan con una neuropatía predominantemente de fibras finas, aunque con cambios menos pronunciados que en los pacientes diabéticos (Sumner et al, 2003). La implicación de estos hallazgos para la práctica clínica exige la recomendación de realizar una PTOG en todos los pacientes con neuropatía periférica dolorosa sin causa establecida (Singleton et al, 2001) y destaca que el diagnóstico temprano seguido de una mejora del estilo de vida puede llevar a una inversión de la intolerancia a la glucosa e, *intuitivamente*, de la neuropatía.

Una neuropatía dolorosa aguda puede precipitarse después de un tratamiento con insulina del paciente diabético (*neuropatía inducida por el tratamiento*). Se manifiesta con dolor quemante y parestesias en la porción distal de las extremidades inferiores que aparece poco después de establecer el control de la glucosa. El dolor continúa durante semanas o varios meses, con una posterior resolución espontánea. Los estudios anatomopatológicos demuestran la existencia de una regeneración axonal activa, que podría ser la causa de la generación espontánea de estímulos nerviosos. Este fenómeno puede ser más frecuente en la forma rara de diabetes asociada con una mutación del ARNmt en la posición 3243 (Suzuki et al, 1997).

Los pacientes con diabetes de reciente diagnóstico pueden presentar dolor y parestesias transitorias en la parte distal de las extremidades inferiores (neuropatía hiperglucémica). Los síntomas suelen resolverse con el control de la hiperglucemia.

La *caquexia neuropática diabética* es una expresión que hace referencia a una neuropatía diabética aguda dolorosa asociada con una importante y acelerada pérdida de peso, depresión, insomnio y, en hombres, con impotencia. Aunque es rara, plantea grandes desafíos para el diagnóstico y el tratamiento. El síndrome es más frecuente en hombres con mal control de la glucemia. Con un adecuado control de la glucosa y el aumento de peso habitualmente se llega a la recuperación (Yuen et al, 2001) y a la mejoría de las anomalías electrofisiológicas. Sigue sin conocerse la razón de la pérdida de peso importante, del dolor intenso y de la recuperación espontánea.

La pérdida sensitiva hace a los pacientes diabéticos susceptibles a presentar lesiones repetitivas, frecuentemente no desapercibidas, que comienzan a evidenciarse al aparecer úlceras en los pies y destrucción de las articulaciones distales (*neuropatía acrodistrófica*). La ulceración crónica de los pies es una de las complicaciones más graves de la diabetes, que se produce en el 4-10% de los pacientes, debido a la combinación de la lesión tisular traumática que pasa inadvertida, de la insuficiencia vascular y de la infección secundaria (Laing, 1998). La prevención es mejor que el tratamiento. La inspección diaria y el autocuidado de los pies pueden prevenir o disminuir la gravedad de esta complicación (Birke et al, 2002).

La *artropatía neuropática* o *articulación de Charcot* es una complicación que puede verse en los pacientes con diabetes, quienes con frecuencia presentan úlceras en los pies y afectación autónoma. A diferencia de la articulación de Charcot que aparece en los pacientes con sífilis, la artropatía diabética tiende a afectar a las articulaciones pequeñas de los pies. Recientemente se ha destacado el papel de las reacciones inflamatorias importantes y de las citocinas después de la agresión articular inicial que aumenta la osteoclastogénesis (Jeffcoate et al, 2005). La abundancia de osteoclastos causa una pérdida ósea progresiva, lo que origina fracturas y potenciación de la inflamación y la formación de osteoclastos. La expresión *seudotabes diabético* se aplica a los pacientes con dolor lancinante grave, pérdida de la sensibilidad articular y anomalías pupilares diabéticas (pupilas de pseudo-Argyll-Robertson).

Los estudios electrodiagnósticos son útiles en la confirmación diagnóstica de la polineuropatía simétrica distal. Se ha destacado el enlentecimiento generalizado de las velocidades de conducción (Herrmann, Ferguson y Loggion, 2002), pero ésta no es la característica más frecuente en este tipo de neuropatía diabética (Wilbourn, 2002). Casi todos los pacientes presentan ausencia o disminución de la amplitud de los potenciales del nervio safeno externo o ausencia de reflejos tibiales H. En más de dos tercios de los pacientes se encuentra una denervación activa de los músculos intrínsecos de los pies o una disminución de las amplitudes de los CMAP asociados con un leve enlentecimiento de las velocidades de conducción de los nervios motores. Más del 50% de los casos presentan alteraciones de los estudios de conducción nerviosa sensitiva. Incluso en la variante de fibras finas, el EMG suele ser normal.

Neuropatía diabética autónoma

La neuropatía autónoma en general se correlaciona con la gravedad de la neuropatía somática. El grado de afectación autónoma varía desde empeoramiento funcional subclínico de los reflejos cardiovasculares y función sudomotora, a una disfunción autónoma grave cardiovascular, gastrointestinal o genitourinaria (Low, 2002).

La presentación característica de la neuropatía autónoma diabética es la hipotensión ortostática (raramente sintomática) la taquicardia de reposo y una ausencia de modificación de la frecuencia cardíaca con la respiración. La hipotensión ortostática se produce sobre todo por un fallo del sistema nervioso simpático para aumentar la resistencia vascular a la posición supina y a la falta de aceleración cardíaca compensatoria. Al llevar a cabo el diagnóstico de la hipotensión postural neurógena es crucial excluir los efectos de confusión de los fármacos o de la hipovolemia. La denervación vagal cardíaca produce una frecuencia cardíaca acelerada en reposo con pérdida de la arritmia sinusal. Los pacientes diabéticos con neuropatía autónoma presentan una incidencia incrementada de infarto indoloro o silente de miocardio. Es importante estudiar la neuropatía autónoma cardíaca con pruebas de función autónoma no invasivas adecuadas, ya que la presencia de esta disfunción autónoma predice la morbilidad cardiovascular (Astrup et al. 2006).

Pueden producirse anomalías de la motilidad gastrointestinal que afectan al esófago, estómago, vesícula biliar e intestinos, y que causan también incontinencia fecal. El retardo del vaciamiento gástrico, en general de sólidos, puede producir náuseas, saciedad temprana y distensión posprandial. La diarrea diabética, debida a una pequeña afectación intestinal, suele producirse por la noche, y es explosiva y paroxística. Sin embargo, el estreñimiento por hipomotilidad del colon es más común que la diarrea. La pérdida de peso asociada o la malabsorción son poco frecuentes. Puede producirse un sobrecrecimiento bacteriano y en general se trata de manera eficaz en pacientes

adultos con bajas dosis de tetraciclina (250-500 mg/día en una dosis única administrada al comienzo del ataque de diarrea).

La sensibilidad vesical alterada suele ser el primer síntoma de disfunción autónoma urinaria. La atonía vesical prolonga los intervalos entre las micciones y aumenta de forma gradual la retención urinaria, y finalmente produce orina por rebasamiento. Los síntomas de la disfunción autónoma urinaria se desarrollan de forma insidiosa y progresan de manera lenta. A los pacientes diabéticos con vejiga neurógena se les debería aconsejar que orinen sistemáticamente cada pocas horas para evitar la retención urinaria. La impotencia es, con frecuencia, la primera manifestación de neuropatía autónoma en hombres con diabetes, se presenta en más del 60% de los casos y conlleva un serio trastorno emocional. La disfunción autónoma incluye el fallo en la erección y la eyaculación retrógrada. La mayoría de los hombres diabéticos con impotencia presentan alguna evidencia de polineuropatía simétrica distal. La neuropatía autónoma no es sólo la única causa de impotencia en hombres diabéticos; otros factores, como vasculopatías, alteraciones hormonales y problemas psicológicos, tienen la misma importancia.

Las alteraciones sudomotoras producen anhidrosis distal, causando sudoración facial y troncal compensatoria e intolerancia al calor. Un peculiar tipo de hiperhidrosis denominando *sudoración gestatoria* se caracteriza por sudoración profusa en la cara y en la frente inmediatamente después de ingerir una comida. Con frecuencia es de difícil tratamiento y socialmente embarazosa. El glucopirrolato oral o tópico puede ser parcialmente eficaz en algunos pacientes. Entre las alteraciones pupilares se incluyen pupilas mióticas con reacción lenta a la luz, que se produce en el 20% de los pacientes diabéticos no seleccionados. Esto se debe a la afectación temprana de los nervios simpáticos que dilatan el iris y al desequilibrio entre la función parasimpática y simpática. La pérdida franca de la respuesta autónoma a la hipoglucemia produce una respuesta adrenal y simpática inadecuada, y por ello la hipoglucemia no diagnosticada secundaria a un tratamiento intensivo con insulina puede ocasionar complicaciones serias (Cryer, 2006).

Neuropatía diabética proximal asimétrica o radiculoplexopatía lumbosacra

Desde que Garland acuñó la expresión *amiotrofia diabética* para describir este tipo especial de neuropatía diabética, la definición clínica y sus límites son confusos porque la expresión, en sí misma, resulta ambigua. Algunos expertos han indicado que debería abandonarse y reemplazarse por el de *neuropatía proximal diabética*, enfatizando la debilidad motora proximal como una característica clínica distintiva. La amiotrofia diabética, la radiculopatía torácica y la debilidad proximal o difusa de las extremidades inferiores deberían ser agrupadas probablemente bajo la simple denominación de *polirradiculopatía diabética*, porque estos trastornos parecen ser presentaciones diferentes de la misma afectación básica de múltiples raíces nerviosas o de segmentos de nervios proximales. La denominación epónima de síndrome de Bruns-Garland evita incorrecciones anatómicas. Clínicamente la debilidad asimétrica y la atrofia de los músculos pelvifemorales pueden ocurrir de forma abrupta o progresiva en individuos diabéticos mayores de 50 años. La mayoría de los pacientes tienen DMNDI, aunque el comienzo no se relaciona con la duración de la intolerancia a la glucosa. Habitualmente, el dolor unilateral grave en la parte baja del dorso, caderas y la parte anterior de los muslos anuncia el comienzo de la neuropatía. La debilidad progresa en días a semanas, afectando a los músculos proximales y distales de las extremidades inferiores (iliopsoas, glúteos, aductor del muslo, cuádriceps, tendones y músculos tibiales anteriores). En algunos casos, la pierna opuesta comienza a verse afectada después de unos días a meses de

latencia. La reducción o la ausencia de reflejos de rodillas y tobillos son la regla. Las parestesias y el adormecimiento son componentes menores. La pérdida de peso ocurre en más de la mitad de los pacientes, y es más pronunciada que en individuos con radiculoplexopatía lumbosacra no diabética (Dyck et al, 2001). La progresión puede ser continua o escalonada, y puede continuar varios meses. El resultado suele ser debilidad, dolor y neuropatía motora asimétrica con atrofia importante de los músculos proximales de las piernas. El dolor en general remite de forma espontánea mucho antes del inicio de mejoría de la fuerza muscular. La recuperación se demora hasta 24 meses, debido al bajo grado de regeneración axonal. En muchos casos persiste una debilidad leve a moderada de forma indefinida. La superposición con polineuropatía simétrica distal se nota en más del 60% de los pacientes. Los casos que presentan polineuropatía tienen con más frecuencia un comienzo gradual de los síntomas, hallazgos bilaterales, pérdida de peso significativa y denervación muscular paraespinal difusa. Entre los hallazgos EMG habituales se incluyen baja amplitud

de las respuestas motoras del nervio femoral, potenciales de fibrilación importantes en los músculos torácicos y lumbares paraespinales, y denervación activa en los músculos afectados. En caso de que se sospeche la existencia de lesiones en la cola de caballo de plexopatía lumbosacra estructural deben solicitarse estudios de neuroimagen de la columna lumbar, plexo lumbosacro, o de ambos (v. Capítulo 79). En las biopsias del nervio safeno externo en estos individuos se observan una pérdida multifocal de fibras nerviosas indicativa de una lesión isquémica e infiltrados perivasculares, que permiten inferir un mecanismo inmunitario en vasos pequeños, que implica un mecanismo inmunitario (Fig. 80.30; Dyck et al, 2000b). Se ha documentado una patogenia vascular en esta neuropatía proximal por infartos de troncos nerviosos proximales y plexos lumbosacros descritos en autopsias. Aunque se ha propuesto un efecto beneficioso del tratamiento inmunomodulador, los estudios controlados no han demostrado ningún efecto positivo de los corticosteroides en la mejoría de la recuperación del déficit motor.

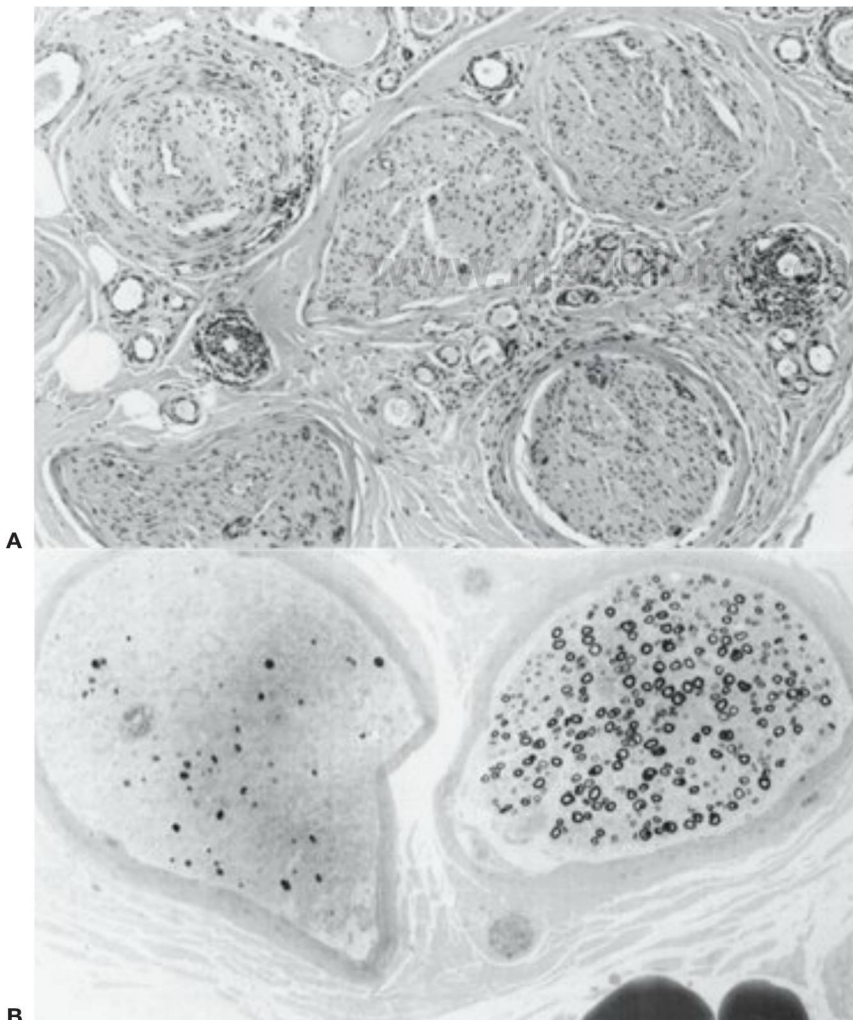


Figura 80.30 A, Biopsia

del nervio safeno de un paciente con radiculoplexopatía diabética lumbar. La inflamación perivascular linfocítica afecta a dos arteriolas epineurales. (Hematoxilina y eosina, tamaño original, x25.) B, En el mismo paciente, una sección semifina transversal demuestra una afectación selectiva de un fascículo con importante pérdida de las fibras mielínicas, un patrón altamente indicativo de isquemia nerviosa. (Parafenilenediamina, sección semifina epoxi, tamaño original X80.) (Cortesía del Dr. P. J. Dyck, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

Neuropatía troncal

La neuropatía troncal diabética o radiculopatía torácica que afecta a las raíces D4-D12 causa dolor o disestesias en áreas del tórax o abdomen creando, por tanto, una confusión diagnóstica. Puede presentarse distensión de la pared abdominal como resultado de la debilidad de los músculos abdominales (Fig. 80.31).

Este único dolor troncal puede verse en pacientes de edad avanzada con DMNDI y puede aparecer de forma aislada o junto a la habitual radiculoplexopatía lumbosacra. Las regiones de pérdida sensitiva o disestesias afectan al tronco en un patrón muy variable y pueden afectar a la distribución dermatomal de nervios espinales adyacentes o, más a menudo, a restringidas áreas limitadas a la distribución de las ramas ventrales o dorsales de los nervios espinales. Los pacientes describen dolores de tipo quemazón, puntadas, dolor sordo o «en cinturón». El contacto con la ropa puede ser muy desagradable. Pueden comenzar de forma abrupta o gradual. El cuadro clínico puede ser similar al de una enfermedad intraabdominal, intratorácica o medular, o a veces un herpes zóster, y requiere realizar un diagnóstico diferencial cuidadoso. Los hallazgos neurológicos se limitan a hipoestesia o hiperpatía sobre el tórax y el abdomen. Los síntomas pueden persistir durante varios meses antes de la resolución gradual y espontánea en 4-6 meses.

Los estudios de electrodiagnóstico ayudan a demostrar la denervación activa en los músculos paraespinales y abdominales, aunque estas características no son específicas de la mononeuropatía troncal. La anhidrosis focal del tronco se correlaciona con el área de dolor y puede detectarse adecuadamente con la ayuda de una prueba termorregulatoria de sudor.

Mononeuropatía de los miembros

Las mononeuropatías simples, que pueden verse con frecuencia en pacientes diabéticos, son probablemente causadas por dos mecanismos básicos: infarto nervioso o atrapamiento. La mononeuropatía secundaria a un infarto del nervio tiene una forma de presentación

estereotipada, con un comienzo abrupto del dolor seguido por debilidad variable y atrofia. Debido a que la lesión primaria patológica es la degeneración axonal aguda, la recuperación tiende a ser lenta. Los nervios mediano, cubital y fibular (o peroneo) son los que se ven afectados con más frecuencia.

Las mononeuropatías ocasionadas por atrapamiento nervioso son más comunes que las secundarias a un infarto del nervio. Estas dos enfermedades pueden distinguirse por sus características clínicas y electrofisiológicas. Los estudios de electrodiagnóstico demuestran pérdida axonal en los infartos nerviosos, mientras que en el atrapamiento se observan bloqueo de conducción focal y/o enlentecimiento focal.

La diabetes es un factor de riesgo de neuropatía por atrapamiento única o múltiple. Se encuentra diabetes en el 8-12% de los pacientes que presentan un síndrome del túnel carpiano. Hay anomalías electrofisiológicas compatibles con un síndrome del túnel carpiano, pero sin síntomas, en una cuarta parte de los pacientes diabéticos, mientras que en los estudios poblacionales se ha observado un síndrome del túnel carpiano sintomático en el 8% de los diabéticos. El riesgo de síndrome del túnel carpiano es más de dos veces superior en pacientes con diabetes que en la población general. Se desconoce la razón por la que la diabetes predispone al atrapamiento nervioso, pero el empeoramiento de la isquemia en nervios ya afectados por una hipoxia endoneural crónica podría ser un factor. Siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de una diabetes oculta en casos de neuropatía por atrapamiento.

Mononeuropatías múltiples

La mononeuropatía múltiple (la denominación antigua, *mononeuritis múltiple*, ha sido sustituida porque el trastorno raramente se debe a la inflamación del nervio) hace referencia a la afección de dos o más nervios. Como en la mononeuropatía, el comienzo es abrupto en un nervio, mientras que los demás nervios se ven afectados secuencialmente y a intervalos irregulares. Las mononeuropatías múltiples que afectan a los nervios proximales se consideran la causa de la *amiotrofia*



FIGURA 80.31 Distensión de la pared torácica y abdominal derecha a la altura del ombligo asociada con una monoradiculopatía troncal diabética.

diabética. El infarto nervioso se produce por oclusión de los *vasa nervorum*. Como la mononeuritis múltiple ocurre con más frecuencia en las vasculitis sistémicas, esta posibilidad siempre debería considerarse en el diagnóstico diferencial de mononeuropatías diabéticas múltiples.

Mononeuropatías craneales

Anteriormente se ha ofrecido una detallada descripción (v. Capítulo 74). La parálisis del tercer par craneal es la mononeuropatía craneal diabética más frecuente. El respeto de la pupila es característico de la parálisis del tercer par en diabéticos y se debe a un infarto isquémico de los axones oculomotores centrifasciculares por la vasculopatía diabética del *vasa nervorum*. Las fibras motoras pupilares localizadas periféricamente están conservadas por la circulación colateral de las arterias circunferenciales. Con una frecuencia decreciente se ven afectados los nervios cuarto, sexto y séptimo. Los pacientes con parálisis de Bell tienen una frecuencia significativamente mayor de diabetes que la población control emparejada por edad. La mayoría de los pacientes presentan una recuperación completa en 3-5 meses.

Existen dos síndromes infecciosos graves, pero muy poco frecuentes, estrechamente ligados a la diabetes, que suelen afectar de manera característica a uno o más nervios craneales por inflamación local. La mucormicosis rinocerebral y la otitis externa «maligna» presentaban un curso grave y a menudo fatal antes de la implantación de estrategias de diagnóstico temprano y de tratamiento efectivas (Smith, 1998).

Pruebas de laboratorio

Los criterios revisados de la American Diabetes Association de 2003 para el diagnóstico de la diabetes (Genuth et al. 2003) define la *glucosa plasmática en ayunas normal* como igual o inferior a 100 mg/dl (5,55 mmol/l). La *alteración de la glucosa en ayunas* (IFT) se produce cuando la concentración de glucosa es superior a 100 mg/dl pero inferior a 126 mg/dl (6,99 mmol/l). Una *intolerancia a la glucosa* (ITG) se define como un valor de glucosa plasmática a las 2 horas comprendido entre 140 (7,77 mmol/l) y 199 mg/dl (11,04 mmol/l) después de ingerir 75 g de glucosa oral. La diabetes se define como una glucemia en ayunas superior a 126 mg/dl o el valor a las 2 horas superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en la PTOG.

La hemoglobina glucosilada (hemoglobina A_{1c}) es un indicador útil para el control de la glucemia a largo plazo, pero en general no se emplea para el diagnóstico de la diabetes, IGT o IFG.

Las amplitudes de los potenciales evocados de actividad nerviosa a menudo están disminuidas en los pacientes con diabetes, aunque las VCN son habitualmente más lentas en este grupo que en los sujetos sanos, aunque los criterios estrictos de neuropatía desmielinizante no se hallan de manera frecuente (Sharma et al. 2002a). Las alteraciones se producen con mayor frecuencia en las fibras sensitivas que en las motoras, en las piernas más que en los brazos, y en los segmentos distales del nervio más que en los proximales.

Patología

Los procesos patológicos subyacentes difieren entre los diferentes tipos de neuropatía diabética. Se supone que la mononeuropatía craneal y de miembros y las mononeuropatías múltiples son ocasionadas por enfermedad oclusiva de los pequeños vasos. La localización precisa del proceso patológico primario en la neuropatía asimétrica proximal diabética continúa sin establecerse. En el examen post mortem del nervio obturador en un único caso de neuropatía proximal se

observan múltiples infartos debido a oclusión de los *vasa nervorum*. Sin embargo, las raíces de los nervios lumbares no se examinaron. Los estudios de los nervios sensitivos periféricos en pacientes con radiculoplexopatía diabética lumbosacra proporcionan evidencias que indican la existencia de una neuropatía mediada inmunológicamente y de isquemia (Dyck et al. 2001). Aún está por demostrar si estas lesiones isquémicas o inflamatorias en las múltiples raíces lumbares, plexos o segmentos nerviosos proximales son las responsables de esta particular neuropatía.

Las lesiones patológicas de polineuropatía simétrica distal han sido muy estudiadas (Engelstad et al. 1997). En el nervio safeno externo se observa la pérdida de fibras mielínicas, degeneración axonal aguda, algún grado de desmielinización y casi siempre evidencia de una vasculopatía de pequeños vasos sanguíneos endoneurales. Este último signo se caracteriza por un estrechamiento o una oclusión de la luz de los capilares endoneurales por hiperplasia de células endoteliales, engrosamiento de las paredes de los capilares y un engrosamiento importante de las membranas basales. La degeneración axonal centripeta retrógrada es evidente. La polineuropatía distal indolora afecta sobre todo a las poblaciones de fibras nerviosas gruesas, mientras que en la polineuropatía diabética dolorosa distal a menudo se observa una importante depleción de fibras mielínicas y no mielinizadas finas. Esta última entidad presenta regeneración axonal activa que da lugar a un aumento de impulsos nerviosos anormales y a dolor neuropático.

Los procesos desmielinizantes en la diabetes han sido interpretados como el resultado de una atrofia axonal primaria progresiva, de la lesión directa sobre las células de Schwann, o bien por isquemia o por alteraciones metabólicas. La pérdida de fibras nerviosas en la neuropatía diabética se distribuye multifocalmente en fascículos individuales y diferentes (afectación fascicular diferencial), un patrón similar al observado de forma experimental por inyección de microesferas en la vasculatura de los nervios periféricos para ocluir vasos sanguíneos endoneurales múltiples. La depleción de fibras aumenta de localización proximal a distal en los nervios. Estos hallazgos se correlacionan con estudios electrofisiológicos que demuestran una anomalía difusa de las VCN con gradientes próximo-distales.

Patogenia de la neuropatía diabética

Aunque las causas de neuropatía diabética continúan siendo desconocidas, las hipótesis que se aceptan en la actualidad se basan en la posibilidad de lesión metabólica e isquemia nerviosa. Se ha implicado a la hiperglucemia en diferentes mecanismos patogénicos en la neuropatía diabética (Simmons y Feldman, 2002), pero también se cree que la deficiencia de insulina y su efecto sobre los factores neurotróficos en la patogenia de la neuropatía desempeñan algún papel. La hiperglucemia genera cambios Teológicos que incrementan la resistencia vascular endoneural y reducen el flujo sanguíneo nervioso. La hiperglucemia también causa depleción del miositol del nervio mediante un mecanismo competitivo de recaptación y activa la proteinasa C (Das Evcimen y King, 2007). Además, las concentraciones de glucosa sanguínea persistentemente elevadas activan la vía del poli-ol en el tejido nervioso a través de la enzima aldosa reductasa, lo que lleva a la acumulación de sorbitol y fructosa en el nervio e induce la glucosilación no enzimática de las proteínas estructurales de éste (Thomalley, 2002). Otro efecto adverso de la hiperglucemia es la auto-oxidación de la glucosa, que da como resultado la generación de reactivos intermediarios tóxicos del oxígeno (Sheetz y King, 2002). La sobreactivación exagerada de la proteinasa C se ha relacionado con la lesión vascular en la neuropatía diabética (Eichberg, 2002).

Estos cambios metabólicos son la causa probable de un metabolismo anormal neuronal/axonal y de las células de Schwann y una alteración del transporte axonal. La medición directa de los alcoholes de los azúcares en el nervio safeno externo de los pacientes con diabetes confirma el aumento de las concentraciones de glucosa, sorbitol y fructosa que se correlacionan con la gravedad de la neuropatía.

La hipoxia endoneural se produce por disminución del flujo sanguíneo nervioso y por incremento de la resistencia vascular endoneural. Una vez que se establece la hipoxia, se dispara un círculo vicioso de lesión vascular posterior que empeora con la hipoxia. La hipoxia endoneural probablemente empeora la afectación del transporte axonal y reduce la actividad de la sodio-potasio ATPasa. La afectación de estas funciones causa atrofia axonal, que lleva a la reducción de las VCN. Aunque el mecanismo preciso que conduce a las alteraciones capilares que causan la hipoxia se desconoce, la hipótesis hipóxica proporciona un punto de partida para futuras investigaciones sobre la patogenia de la neuropatía diabética. Los mecanismos autoinmunitarios y las anomalías bioquímicas de aminoácidos, electrolitos y lípidos también tienen un papel en las neuropatías de la diabetes.

Tratamiento

La clave en el tratamiento de la diabetes y de sus complicaciones es el control óptimo de la glucosa. Existen evidencias considerables acerca de que un buen control de la diabetes se asocia con una menor frecuencia y con una presentación clínica menos grave de complicaciones del nervio periférico. Aunque para la DMNDI los datos son menos convincentes, en estos pacientes se ha demostrado también una asociación entre un mal control glucémico y déficits neuropáticos (Adler et al, 1997). El Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) (1995) demostró que un tratamiento intensivo de la glucosa con una bomba de insulina o por múltiples inyecciones diarias de insulina en pacientes con DMNDI reduce el desarrollo de neuropatía un 64% a los 5 años si se compara con el tratamiento convencional. Recientes estudios de seguimiento de la cohorte del estudio DCCT indican que el efecto beneficioso del control intensivo de la glucosa continuó durante al menos 8 años después de finalizar el DCCT, lo que destaca la importancia de un adecuado control continuo de la diabetes.

El trasplante de páncreas llevado a cabo con éxito previene la progresión de la neuropatía diabética y el efecto se mantiene a largo plazo durante el seguimiento (Navarro et al, 1997). Por desgracia, una vez establecida la neuropatía diabética, la lesión existente es en gran medida irreversible (Coppini et al, 2006). Los intentos de tratar la neuropatía diabética mediante la manipulación del metabolismo nervioso han dado resultados desalentadores. Los estudios clínicos con suplementos de mioinositol han tenido resultados conflictivos, y los basados en la administración de inhibidores de la aldosa-reductasa no han demostrado una mejoría clínica convincente o han resultado tóxicos, aunque los pacientes presentaron ligeros cambios en la conducción nerviosa y en la anatomía patológica nerviosa.

A pesar de unas prometedoras evidencias iniciales, el tratamiento de la neuropatía diabética con neuropéptidos, como el FCN, ha sido desalentador (Apfel, 2002). Basándose en datos experimentales que indican que el estrés oxidativo mediado por radicales libres puede estar implicado en la neuropatía diabética, se han llevado a cabo dos grandes estudios clínicos controlados, aleatorizados y multicéntricos que investigan si el ácido α -lipoico, administrado por vía oral o intravenosa, demostró tener algún beneficio en la reducción de los síntomas y déficits neuropáticos (Ametov et al, 2003; Ziegler et al, 2006). A pesar de que se han realizado dos estudios multicéntricos de admi-

nistración de ácido α -linoico en pacientes con neuropatía diabética que mejoraron los parámetros de conducción nerviosa (Horrobin, 1997), debido a problemas con las licencias de este fármaco, no se han planeado estudios posteriores. El gen del factor de crecimiento endotelial (VEFG) transferido a pequeños mamíferos produce una mejoría de las VCN, aumenta la densidad de vasos sanguíneos y mejora el flujo sanguíneo (Schratzberger et al, 2001), lo que estimula de forma importante la investigación de estas estrategias en humanos con neuropatía diabética. Debido a que en ratas diabéticas el péptido C humano previene la neuropatía de una forma dependiente de la dosis (Zhang et al, 2001), el desarrollo de este compuesto ha despertado un gran interés clínico.

Debería ofrecerse el tratamiento sintomático del dolor, de las manifestaciones autónomas y de las complicaciones de la pérdida sensitiva para disminuir el impacto de los síntomas neuropáticos. Debe recordarse que un 20% de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa crónica de más de 6 meses de duración tuvo una remisión completa de los síntomas a lo largo del tiempo (Daousi et al, 2006).

El tratamiento intravenoso con metilprednisolona en pacientes con radiculoplexopatía lumbosacra diabética no demostró tener ningún efecto beneficioso respecto a la debilidad y la atrofia, aunque se logró una cierta reducción del dolor y de los síntomas neuropáticos positivos. El empleo del tratamiento con metilprednisolona intravenosa es objeto de investigación actual en pacientes con radiculoplexopatía lumbosacra diabética. La utilización de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa o metilprednisolona ha demostrado ser beneficiosa en estudios no controlados que incluían a pacientes con déficits progresivos y evidencia de inflamación en la biopsia (Dyck y Windebank, 2002). Sin embargo, el uso a largo plazo de los corticosteroides en pacientes diabéticos es problemático.

Varias intervenciones terapéuticas pueden reducir los síntomas de la disfunción autónoma. A los pacientes con hipotensión ortostática sintomática se les debe aconsejar que duerman con la cabeza elevada 15-25 centímetros. La cabeza en una posición más alta evita la pérdida de agua durante la noche y combate la hipertensión supina. Entre las sugerencias prácticas se incluyen beber dos tazas de café fuerte o té con las comidas, distribuir las comidas en frecuentes ingestiones de poca cantidad en vez de dos comidas fuertes, y aumentar la ingesta diaria de líquidos (> 20 onzas por día) y de sal (10 a 20 g/día). El empleo de medias elásticas puede ser útil al disminuir la capacidad venosa mientras se está en la cama, aunque son mal toleradas por muchos pacientes. La expansión del volumen plasmático puede lograrse con fludrocortisona (0,1 -0,6 mg/día).

Los AINE, que inhiben la síntesis de prostaglandinas, son otra de las clases de fármacos que deben tenerse en cuenta; el ibuprofeno, a dosis de 400 mg cuatro veces al día, es mejor tolerado. La fenilpropanolamina (25-50 mg tres veces al día), un agonista α de acción directa, se ha empleado en el tratamiento de la hipotensión ortostática; aunque una forma de presentación de la fenilpropanolamina de liberación retardada puede obtenerse en forma de venta sin receta, su asociación con accidentes hemorrágicos hace de esta medicación una opción poco recomendable (Morgenstern et al, 1997). La midodrina, un agonista α -adrenérgico, que causa vasoconstricción, también es eficaz. De forma similar, la eritropoyetina humana recombinante subcutánea también lo ha sido en algunos pacientes con hipotensión ortostática y anemia. El octreótido puede mejorar la presión arterial ortostática al inducir una vasoconstricción esplácnica. El retraso del vaciamiento gástrico puede, en ocasiones, mejorar con la metoclopramida; este fármaco, administrado a altas dosis, puede desencadenar síntomas extrapiramidales debido a su efecto antagonista de la dopamina. La diarrea diabé-

tica puede tratarse, si es necesario, con un curso corto de tetraciclina o eritromicina. En algunos casos se ha comunicado que la clonidina puede reducir el problema de la diarrea.

Las complicaciones genitourinarias de la neuropatía autónoma diabética requieren una estrecha colaboración con el urólogo. A los pacientes con una vejiga neurógena se les debería aconsejar que realicen varias micciones al día para disminuir la cantidad de orina residual. En los casos más graves, puede ser necesario comprimir de forma manual el abdomen o realizar autocateterizaciones. El tratamiento de la disfunción eréctil debería reservarse para el urólogo, quien podrá aconsejar al paciente entre las alternativas actuales de tratamiento, como sildenafil, inyecciones directas en el cuerpo cavernoso o implantes penéanos.

El autocuidado de la piel en los pacientes diabéticos con pérdida sensitiva cutánea, alteración de la sudoración o enfermedad vascular periférica es extremadamente importante para prevenir las úlceras de los pies.

Neuropatía periférica en neoplasias

El avance en el diagnóstico y el tratamiento de las neoplasias se ha acelerado en los últimos años, lo que ha llevado a nuevas estrategias terapéuticas que han mejorado las tasas de supervivencia en algunos tipos de cáncer. Con estas mejoras también ha aumentado la detección de complicaciones en el nervio periférico en pacientes con diferentes formas de neoplasias y tratados con quimioterapia. La frecuencia de aparición depende del tipo de neoplasia y del método de detección. Utilizando sólo el criterio clínico, se estima que del 2 al 16% de los pacientes con cáncer presentan neuropatía periférica. Cuando se cuantifica la sensibilidad por medio de pruebas o estudios electrofisiológicos, aproximadamente el 30-40% de los pacientes presenta alteraciones indicativas de afectación del nervio periférico (Amato y Collins, 1998).

Las complicaciones de los nervios periféricos pueden ser producidas por uno o más mecanismos relacionados con el cáncer o con su tratamiento. Entre éstos se incluyen: 1) compresión o invasión de los troncos o plexos nerviosos por extensión directa de tumores primarios o tumor metastásico; 2) metástasis meníngicas con afectación de múltiples raíces nerviosas; 3) efectos a distancia del cáncer que afecta a cuerpos de células neuronales, nervios axonales, células de Schwann o mielina, terminales axonales, uniones neuromusculares y músculo; 4) neuropatías por atrapamiento en individuos con caquexia profunda, y 5) tratamiento con quimioterapia o radiación.

Compresión/invasión de los nervios

Aparte de los tumores de cabeza y cuello que invaden los nervios craneales y los cervicales periféricos, las neuropatías focales de neoplasias primarias son poco frecuentes. Se sabe que los tumores de las glándulas salivales afectan al nervio facial y a otros pares craneales, frecuentemente crecen de forma insidiosa por propagación perineural, y es por esta razón que pueden no detectarse de forma temprana incluso utilizando sofisticados procedimientos de imágenes. Los carcinomas nasofaríngeos, meningiomas y tumores de la base del cráneo pueden interrumpir de manera directa las fibras de los nervios craneales. Las neoplasias primarias o recurrentes de las mamas o del vértice pulmonar pueden invadir en particular el plexo braquial. De semejante forma, los tumores pélvicos recurrentes o primarios o los tumores retroperitoneales pueden afectar al plexo lumbosacro (estas enfermedades se tratan en el Capítulo 79).

Metástasis

Pequeñas lesiones metastásicas simples pocas veces causan mononeuropatía somática o craneal. El síndrome del «mentón anestesiado» se produce por invasión del nervio alveolar inferior por metástasis de la mandíbula. Los pacientes refieren adormecimiento del mentón y de los labios inferiores. Las leucemias, los linfomas y el cáncer de mama son las neoplasias responsables con mayor frecuencia del síndrome del «mentón anestesiado». Con mayor frecuencia metástasis generalizadas de un carcinoma o linfoma alcanzan las leptomeninges produciendo carcinomatosis meníngeas o linfomatosis, respectivamente.

Atrapamiento

Los individuos que sufren una sustancial pérdida de peso o que están postrados en cama pueden presentar neuropatías por compresión fibular (peroneal) y cubital (Rubin et al, 1998).

Neuropatías iatrogénicas

Entre los agentes quimioterápicos que causan principalmente neurotoxicidad periférica se incluyen los alcaloides de la vinca y los compuestos de platino y taxanos, de los que se trata en el apartado de «Neuropatías tóxicas». Las complicaciones neurológicas de la plexopatía por radiación se exponen en los Capítulos 62E, 78 y 79. La resección quirúrgica de tumores de gran tamaño puede ocasionar un traumatismo de los nervios periféricos, en ocasiones inevitable a causa de la adherencia inextricable o transitoria de las fibras nerviosas a través de las masas tumorales.

Neuropatías paraneoplásicas

Las alteraciones paraneoplásicas se definen como efectos del cáncer a distancia, sin relación con los tratamientos o con los estados deficitarios, que a menudo afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico, de forma independiente o en combinación (deBeukelaar y Sillevius Smith, 2006) (v. Capítulo 56G). En los síndromes neuromusculares paraneoplásicos pueden verse afectados, y dar lugar a diferentes síndromes clínicos, los ganglios sensitivos y autónomos, nervios periféricos, terminales nerviosas, uniones neuromusculares y músculos periféricos. El carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) es la neoplasia más comúnmente asociada con síndromes neurológicos paraneoplásicos, pero los carcinomas de mama, ovarios, riñón, próstata, los timomas y los linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos también se han asociado. Los síntomas neurológicos pueden preceder a la detección de la neoplasia subyacente en 4 a 12 meses. El curso clínico es a menudo rápidamente progresivo, y lleva a los pacientes a una incapacidad grave en pocas semanas o meses. Cualquier neuropatía, en especial las neuropatías sensitivas o autónomas de comienzo subagudo que ocurren en fumadores, deberían levantar la sospecha de que existe un trastorno paraneoplásico.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son considerados alteraciones autoinmunitarias secundarias por presencia de autoanticuerpos detectados en el suero y en el LCR en algunos pacientes afectados que reaccionan contra proteínas antigénicas del tejido neoplásico y de las neuronas del SNC (anticuerpos onconeurales). Las neuropatías paraneoplásicas se han asociado con mayor aumento del número de autoanticuerpos (Chan et al, 2001; Tabla 80.26). La mayoría de estos anticuerpos se dirigen contra antígenos intracelulares del núcleo o citoplasma de las neuronas. Una prueba de anti-

TABLA 80.26 Autoanticuerpos en síndromes paraneoplásicos neuromusculares

ANTICUERPO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	TIPOS DE TUMORES
ANNA-I (anti-Hu)	MISP, dismotilidad GI; N autónoma, PEM	CPCP
ANNA-II (anti-Ri)	Opsoclonía/mioclónia, distonía maxilar, ataxia, SMN	CPCP, carcinoma de mama
ANNA-III	N sensitiva, SMN, ataxia, PEM	CPCP, adenocarcinoma de pulmón, esófago
CRMP-5 (anti-CV-2)	Demencia, SMN, pérdida de la visión, corea	CPCP, timoma
PCA-1 (anti-Yo)	Ataxia cerebelosa, SMN	Carcinoma de mama, ovario
PCA-2	PEM, ataxia, N autónoma y motora	CPCP
Anfifisina	Síndrome del hombre rígido, N sensitiva	CPCP, carcinoma de mama
P/Q tipo canal de calcio	LEMS	CPCP
N tipo canal de calcio	LEMS, SMN	CPCP, carcinoma de mama, ovario
AChR gangliónico	N autónoma, dismotilidad GI, hiperexcitabilidad NP	CPCP, timoma
Canal de potasio abierto por voltaje	Hiperexcitabilidad NP	Timoma, carcinoma de pulmón

AChR = receptor de acetilcolina; ANNA = anticuerpo nuclear antineuronal; CRMP-5 = colapsina mediador de respuesta proteína-5; CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas; Hiperexcitabilidad NP: hiperexcitabilidad de nervios periféricos; LEMS: síndrome mlasténico Lambert-Eaton; MISP: poliganglioneuropatía inflamatoria sensitiva maligna; N: neuropatía; PCA-1: anticuerpo citoplasmático de células de Purkinje tipo 1; PCA-2: anticuerpo citoplasmático de células de Purkinje tipo 2; PEM: encefalomiellitis paraneoplásica; SMN: neuropatía sensitivomotora.

cuerpos positiva obliga a realizar una búsqueda exhaustiva de una neoplasia maligna subyacente.

El anticuerpo nuclear antineuronal de tipo 1 (ANNA-I o anti-Hu, denominación que incluye las dos primeras letras del nombre del paciente en el que se descubrió por primera vez este anticuerpo) se asocia con poliganglioneuropatía sensitiva inflamatoria maligna, alteración en la motilidad gastrointestinal, neuropatía autónoma y encefalomiellitis límbica. El CPCP se encuentra en más del 80% de los pacientes ANNA-I seropositivos (Lucchinetti et al, 1998). Estos anticuerpos IgG policlonales están dirigidos contra proteínas de 35 a 40 kD pertenecientes a la familia Hu de proteínas de unión de ARN expresadas en el núcleo de las neuronas y de las células malignas. Los anticuerpos nucleares antineuronales de tipo 2 (ANNA-II, o anti-Ri) fueron descritos originalmente en mujeres con opsoclonía-mioclónia asociadas con cáncer de mama, pero también se han visto en hombres con neuropatía periférica en asociación con cáncer de pulmón. Los ANNA-III se asocian de forma importante con CPCP o adenocarcinoma de pulmón en pacientes con neuropatía sensitivomotora, ataxia cerebral y encefalomiellitis.

Tres autoanticuerpos IgG relacionados con el cáncer de pulmón se dirigen contra antígenos neuronales citoplasmáticos. Éstos son los anticuerpos anfifisina (también relacionados con el cáncer de mama), los anticuerpos citoplasmáticos de células de Purkinje tipo 2 (PAC-2) y el anticuerpo proteína 5 mediador de respuesta de la colapsina (CRMP-5). Los anticuerpos IgG CRMP-5 (o anti-CV-2) se asocian con CPCP y en ocasiones con los timomas y están presentes en pacientes los signos neurológicos multifocales, incluyendo neuropatías sensitivas o sensitivomotoras, corea, neuropatía óptica y alteraciones del olfato y del gusto (Yu et al, 2001).

Entre los autoanticuerpos dirigidos contra anticuerpos de los canales iónicos neuronales se incluyen los anticuerpos P/Q, los anticuerpos contra los canales del calcio tipo N, los anticuerpos contra receptores gangliónicos de acetilcolina y los anticuerpos de los canales de potasio dependientes del voltaje. Los anticuerpos contra los canales del calcio tipo P/Q están presentes en más del 90% de los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton (SLE). Los anticuerpos contra los canales de calcio tipo N son marcadores para cánceres de pulmón, mama y ovario, y están presentes en pacientes con manifestaciones neurológicas variadas entre las que se incluyen SLE y neu-

ropatía periférica. Los anticuerpos contra los receptores gangliónicos de acetilcolina se detectan tanto en pacientes con neuropatía autónoma de tipo paraneoplásico como en la de causa idiopática (Vernino et al, 2002). Los anticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje están presentes en pacientes con alteraciones autoinmunes de hiperexcitabilidad de nervios periféricos (neuromiotonía, mioquímica y síndrome de calambres-fasciculaciones). Estas alteraciones son poco frecuentes y pueden presentarse asociadas con timomas, cáncer de pulmón y linfoma de Hodgkin (Hart et al, 2002).

Las neuropatías periféricas asociadas con neoplasias pueden clasificarse de acuerdo con la distribución de la afectación en los siguientes tipos clínicos: 1) poliganglioneuropatía sensitiva inflamatoria maligna; 2) neuropatía autónoma; 3) polineuropatía sensitivomotora (tanto del tipo desmielinizante como axonal), y 4) mononeuropatía múltiple.

Poliganglioneuropatía sensitiva inflamatoria maligna

Las expresiones *neuropatía sensitiva subaguda*, *neuropatía sensitiva carcinomatosa*, *neuropatía sensitiva paraneoplásica* y *poliganglioneuropatía sensitiva inflamatoria maligna* son sinónimos empleados para describir las distintas neuropatías sensitivas asociadas con el cáncer. Es preferible utilizar la expresión *poliganglioneuropatía sensitiva inflamatoria maligna* porque hace hincapié en que la neurona ganglionar sensitiva es la localización primaria de la lesión, mientras que reconoce también que otras neuronas, como las de los ganglios autónomos y las células nerviosas del SNC, pueden verse afectadas. La causa de lesión atribuida a un mecanismo mediado inmunológicamente se basa en la presencia de un autoanticuerpo dirigido contra una proteína nuclear compartida por los núcleos neuronales y los antígenos tumorales, además de la intensa respuesta inflamatoria que se encuentra en las raíces afectadas de los ganglios de las raíces dorsales.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes son de mediana edad o mayores, y algunos son grandes fumadores. Las mujeres se ven afectadas dos veces más frecuentemente que los hombres en Estados Unidos, a diferencia de lo descrito por un estudio europeo y de la predominancia general superior del CPCP en hombres (Graus et al, 2001). La neoplasia subyacente más común es el CPCP (aproximadamente el 90%), seguido en orden decreciente de

frecuencia por el cáncer de mama, el cáncer de ovario y el linfoma. En 9 de 10 casos los síntomas neurológicos son la forma de presentación y se anticipan al diagnóstico del tumor en varios meses. El intervalo medio desde el comienzo de los síntomas neuropáticos hasta el diagnóstico de la neoplasia es de 5 meses. Los síntomas pueden aparecer en pocos días de forma fulminante o tener un curso gradual en meses. Habitualmente comienzan en un miembro y se presentan como adormecimiento, parestias dolorosas y dolores lancinantes que progresan hasta afectar a los cuatro miembros. Las extremidades superiores suelen verse afectadas en primer lugar y casi siempre se ven afectadas al progresar la enfermedad. En ocasiones, el tronco, la cara o el cuero cabelludo se ven afectados en regiones somatotópicas altamente indicativas de neuropatías. Se produce una pérdida global de todas las modalidades sensitivas con una pérdida llamativa de la propiocepción y de la capacidad de localizar un miembro en el espacio, lo que produce ataxia sensitiva y pseudoatetosis de las extremidades superiores. Los reflejos tendinosos están globalmente reducidos o ausentes. Aunque la fuerza muscular se mantiene o disminuye sólo de forma ligera, los pacientes presentan una discapacidad grave y en general son incapaces de caminar debido a los déficits sensitivos.

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan síntomas y signos que reflejan una afectación generalizada que implica a las neuronas del plexo mientérico, ganglios autónomos, médula espinal, tallo cerebral, cerebelo y corteza límbica. Estos pacientes presentan grados variados de alteraciones gastrointestinales, disfunción autónoma, mielopatía, signos cerebelosos, síntomas de lesiones del tronco cerebral y demencia subaguda.

Pruebas de laboratorio

El LCR se encuentra alterado con frecuencia y presenta pleocitosis leve o aumento de proteínas. En los estudios de conducción nerviosa se observan SNAP con amplitudes enlentecidas o ausentes con CMAP con amplitudes relativamente conservadas. En el EMG pueden detectarse anomalías menores. La biopsia del nervio safeno externo revela con frecuencia una combinación de pérdida de fibras mielínicas y no mielínicas, degeneración axonal y regeneración axonal mínima, a veces con células inflamatorias mononucleares alrededor de los vasos epineurales. Entre las principales características neuropatológicas se incluyen degeneración de las células de las raíces de los ganglios dorsales, de los nervios sensitivos periféricos y de las columnas posteriores de la médula espinal. Muchos pacientes presentan evidencias patológicas de una encefalomiелitis generalizada caracterizada por infiltrados inflamatorios y pérdida neuronal en el hipocampo, tronco cerebral y médula espinal.

Alrededor del 90% de los pacientes con neuropatía sensitiva asociada con SCLC tienen, por inmunohistoquímica o por el análisis de Western blot, títulos significativamente elevados de anticuerpos ANNA-I y se han encontrado títulos bajos en el 16% de los pacientes con SCLC sin enfermedad neurológica. La sensibilidad comunicada de los anticuerpos ANNA-I es del 88% y la especificidad del 99%. Por el contrario, todos los pacientes con neuropatía sensitiva idiopática sin cáncer son seronegativos para los anticuerpos ANNA-I. Estos resultados destacan el valor de las pruebas serológicas para ANNA-I como una ayuda en el diagnóstico diferencial de las neuropatías atáxicas sensitivas. Cuando se sospecha una neuropatía paraneoplásica en relación con un cáncer de pulmón, el uso de un panel completo de cribado de autoanticuerpos que incluya los ANNA-I, CRMP-5, anifisina, PCA-2, ANNA de tipo 2, y ANNA tipo 3, y anticuerpos contra los canales del calcio, supone una gran ayuda diagnóstica. En los pacientes con seropositividad debería solicitarse una

TC o una RM torácica para descartar la presencia de tumores de pequeño tamaño indetectables por una radiografía torácica. Cuando el tumor no puede localizarse mediante procedimientos radiológicos convencionales, la tomografía por emisión de positrones (PET) puede ser más sensible para detectar cánceres de células pequeñas.

Diagnóstico diferencial

Entre las posibilidades diagnósticas de las neuropatías sensitivas adquiridas se incluyen poliganglioneuropatía sensitiva inflamatoria maligna, neuropatía sensitiva atáxica asociada con el síndrome de Sjögren o con la infección por VIH, y neuropatías sensitivas idiopáticas. Estas enfermedades comparten características anatomopatológicas similares correspondientes a una ganglioneuropatía inflamatoria. Las neuropatías sensitivas tóxicas secundarias a dosis altas de piridoxina (generalmente > 500 mg/día) o como consecuencia de la quimioterapia por cisplatino pueden excluirse fácilmente mediante la historia clínica. Aunque puede ser difícil distinguir a los pacientes con poliganglioneuropatía sensitiva inflamatoria maligna de los pacientes que presentan otras causas de neuropatía sensitiva, los siguientes pasos llevan a una búsqueda atenta de una neoplasia maligna y especialmente un CPCP: 1) el descubrimiento de una disautonomía importante; 2) la presencia de signos indicativos de enfermedad neurológica por la parte exterior de las raíces de los ganglios dorsales (y particularmente de déficit del SNC), o 3) los anticuerpos ANNA-I deberían estimular la búsqueda cuidadosa de neoplasias malignas.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con neuropatía sensitiva paraneoplásica es malo (Vedeler et al, 2006). El diagnóstico y el tratamiento tempranos de la neoplasia subyacente suponen la mejor oportunidad para estabilizar esta condición. Con mayor frecuencia la neuropatía sigue un curso implacable, independiente a pesar del tratamiento del tumor subyacente. El tratamiento con plasmáferesis, inmunoglobulina intravenosa o agentes inmunosupresores ha tenido resultados decepcionantes. Sin embargo, en algunos pacientes que han recibido terapia inmunomoduladora se han podido observar modificaciones menores del curso clínico (Graus et al, 2001).

Neuropatía paraneoplásica autónoma

La insuficiencia panautónoma subaguda puede asociarse con malignidad, más frecuentemente CPCP. La mayoría de los pacientes presentan alteraciones de la motilidad gastrointestinal focal o generalizada que se manifiesta con dolor abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento grave con déficits sutiles o sin pérdida sensitiva. Los anticuerpos contra los receptores gangliónicos de acetilcolina y los anticuerpos ANNA-I son positivos en la mayoría de estos pacientes.

Polineuropatía sensitivomotora

Los pacientes con cáncer presentan con mayor frecuencia una polineuropatía sensitivomotora simétrica distal que una poliganglioneuropatía sensitiva inflamatoria maligna. Clínicamente, estos dos tipos de neuropatías hallados con mayor frecuencia y dependientes de la longitud de la fibra presentan a menudo un comienzo lento y una progresión gradual, lo que los hace indistinguibles de las neuropatías axonales distales en casos sin malignidad. Las neoplasias asociadas con estas polineuropatías no descritas, en orden decreciente de frecuencia, incluyen la de pulmón, estómago, mama, colon, páncreas y testículos. Aún no se ha comprobado que estas neuropatías sean paraneoplásicas.

En ocasiones se ha relacionado a las polirradiculoneuropatías agudas y crónicas con malignidad subyacente. Se han comunicado casos de SGB en algunos pacientes con linfoma de Hodgkin. La CIDP puede ocurrir en pacientes con leucemia, mieloma, melanoma y linfoma. En el caso de la CIDP, el mimetismo molecular de antígenos comunes compartidos por el melanoma y las células de Schwann puede explicar la gran asociación con el melanoma. Es importante reconocer las polirradiculoneuropatías adquiridas agudas o crónicas de tipo mediado inmunológicamente en los pacientes con neoplasias, ya que ambas responden a tratamientos inmunomoduladores.

Mononeuropatías múltiples

Las vasculitis paraneoplásicas aparecen asociadas con neoplasias como un efecto de éstas a distancia y con frecuencia se presentan como una vasculitis cutánea en la leucemia de células peludas y en el linfoma. La vasculitis de nervios periféricos es una complicación rara del linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano, CPCP, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de endometrio y cáncer de células renales. En la mayoría de los casos se presenta como una mononeuropatía múltiple o como neuropatía sensitivomotora asimétrica dolorosa que precede al descubrimiento del tumor. La asociación de vasculitis con CPCP y autoanticuerpos ANNA-I seropositivos apoya la etiología paraneoplásica. Dos tercios de los pacientes responden a la quimioterapia de la neoplasia subyacente o a ciclofosfamida asociada o no con esteroides (Oh, 1997).

Linfoma, neurolinfomatosis, leucemia y policitemia vera

Las complicaciones neurológicas del linfoma provienen de: 1) afectación directa de las leptomeninges o del cerebro; 2) compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas por masas epidurales; 3) infecciones bacterianas, fúngicas y víricas; 4) complicaciones del tratamiento (p. ej., quimioterapia, radiación o trasplante de médula ósea), y 5) efectos a distancia. La compresión de la médula espinal es la complicación más frecuente, seguida por la infección vírica por varicela-zóster y neuropatías tóxicas relacionadas con la quimioterapia (Kelly y Karcher, 2005). Las neuropatías periféricas no relacionadas con la quimioterapia se hallan en aproximadamente el 5% de los pacientes con linfoma.

La *neurolinfomatosis* es una rara entidad que se presenta con infiltración difusa de los nervios periféricos y los nervios craneales, plexos o raíces nerviosas por células del linfoma. Dependiendo de la localización en la que se encuentra la afectación del SNP, se desarrollan diferentes presentaciones clínicas como, por ejemplo, una parálisis ascendente similar a un SGB, polirradiculoneuropatía progresiva, síndrome de la cola de caballo, polineuropatía sensitivomotora distal o mononeuropatía múltiple. El diagnóstico se confirma por citología positiva del LCR o por infiltración linfomatosa de los nervios en una biopsia de nervios cutáneos o en autopsias. La neurolinfomatosis presenta una escasa respuesta a la quimioterapia sistémica, porque la barrera hematoencefálica limita el acceso de los fármacos citotóxicos (Odobasi et al, 2001).

La *linfomatosis intravascular* o linfoma angiotrópico de células grandes se caracteriza por la proliferación de células linfocíticas malignas dentro de pequeños vasos sanguíneos del cerebro, médula espinal, nervios periféricos y piel. Entre las manifestaciones neurológicas se incluyen accidentes cerebrovasculares multifocales, mielopatía con o sin lesiones de cola de caballo y polirradiculoneuropatías. El linfoma intra-

vascular puede confirmarse con una biopsia de los tejidos afectados, como piel, músculo o nervios periféricos. Se observa una elevación significativa de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica y de la velocidad de sedimentación en más de dos tercios de los pacientes (Wong et al, 2006). De no tratarse, la enfermedad es rápidamente mortal. Se ha descrito supervivencia después de la quimioterapia (Oei et al, 2002).

Las polirradiculopatías desmielinizantes agudas y crónicas se han descrito también en asociación con linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano. Cerca del 8% de los pacientes con gammapatía monoclonal tienen un linfoma de bajo grado o una leucemia linfocítica y pueden desarrollar una neuropatía desmielinizante distal en asociación con una paraproteinemia IgM.

Las alteraciones linfoproliferativas pueden estar sobrerepresentadas en pacientes con enfermedad de la motoneurona. Esta asociación inicialmente se restringió a síndromes de motoneuronas inferiores, denominados *neuropatías motoras subagudas*, que ocurrían como un efecto a distancia del linfoma. Sólo unos pocos pacientes con síndrome de motoneurona inferior puro han presentado alguna mejoría después del tratamiento del trastorno linfoproliferativo concurrente.

Las complicaciones neurológicas de la leucemia linfocítica crónica se desarrollan en estadios avanzados de la enfermedad. Incluyen la infección por virus herpes zóster, seguida por infecciones oportunistas y complicaciones relacionadas con el tratamiento. La afectación de los nervios periféricos es rara (inferior al 1%) y consiste en infiltraciones leucémicas de los nervios y en el desarrollo de neuropatías mediadas inmunológicamente.

Las complicaciones neurológicas de las leucemias agudas son el resultado de hemorragias en el cerebro o en las raíces nerviosas, infiltración leucémica del cerebro, leptomeninges, nervios craneales, ganglios espinales y nervios periféricos, infecciones del SNC o neurotoxicidad relacionada con la quimioterapia.

La neuropatía sensitiva distal leve es una complicación poco frecuente de la policitemia vera. Los pacientes refieren síntomas sensitivos positivos como el prurito, y las parestias y el dolor urente en pie son comunes. El prurito asociado con la policitemia vera, que se desencadena habitualmente por contacto con el agua, puede ser un aspecto angustiante de la enfermedad. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la paroxetina o la fluoxetina han sido efectivos en el alivio del prurito.

Neuropatías relacionadas con el trasplante de médula ósea

La neuropatía periférica es una complicación poco común del trasplante de médula ósea. En un estudio prospectivo de 115 pacientes con leucemia sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, el 4% desarrollaron neuropatía en los primeros 3 meses después del trasplante. Existen un número potencial de complicaciones neuromusculares que pueden ocurrir en el período posterior al trasplante: neurotoxicidad de fármacos utilizados en el régimen de acondicionamiento, neuropatía de enfermedad crítica, miopatía por corticosteroides y polirradiculopatía inmunomediada asociada con la enfermedad del injerto contra el huésped (Openshaw, 1997). La polimiositis, la miastenia gravis, la neuromiotonía y la polirradiculoneuropatía crónica se han descrito en asociación con la enfermedad del injerto contra el huésped crónica. La polirradiculoneuropatía motora que se observa de forma predominante presenta características clínicas y de laboratorio de CIDP (Amato et al, 1993). Los pacientes mejoran tras la terapia inmunomoduladora consistente en inmunoglobulinas intravenosas, plasmáferesis o tratamiento inmunosupresor.

Se han comunicado casos de pacientes que desarrollaron polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o SGB después del trasplante de médula ósea autólogo o alogénico (Wen et al, 1997). Las inmunoglobulinas intravenosas o la plasmaféresis se consideran tratamientos efectivos.

Neuropatía en enfermedades del tejido conectivo

Los nervios periféricos, incluidos los nervios craneales, se ven afectados con frecuencia en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo (Olney, 1998). Las manifestaciones de los nervios periféricos pueden desarrollarse en pacientes con enfermedad bien establecida o pueden ser la manifestación inicial de una enfermedad del tejido conectivo subyacente. La neuropatía puede ocurrir como parte del proceso de enfermedad multisistémica en sí misma; puede ser secundaria a complicaciones de la afectación de un órgano (p. ej., neuropatía urémica, atrapamiento nervioso como resultado de deformidades articulares), o iatrogénicas por toxicidad por fármacos. Finalmente, la neuropatía puede coincidir o no estar relacionada con la enfermedad subyacente. La patogenia de la neuropatía periférica en las alteraciones del tejido conectivo es compleja y puede variar con cada enfermedad específica. Los complejos inmunitarios circulantes detectados en una variedad de enfermedades del tejido conectivo pueden desempeñar un papel significativo. Se encuentran varios grados de lesiones vasculares nerviosas en todos los tipos de trastornos del tejido conjuntivo. En algunas se produce una oclusión de los pequeños *vasa nervorum*, mientras que en otras las arteriolas epineurales y pequeñas arterias están afectadas por vasculitis necrosante que produce una lesión isquémica nerviosa.

Vasculitis de nervios periféricos

Las vasculitis son un espectro clínico patológico de alteraciones caracterizadas por inflamación y destrucción de las paredes de los vasos sanguíneos, que llevan a la oclusión de la luz e isquemia o hemorragia en los órganos sistémicos afectados (Burns et al, 2007). La vasculitis puede observarse en dos situaciones clínicas: vasculitis primaria sin causa subyacente conocida, o vasculitis secundaria en la cual la vasculitis ocurre en el marco de una infección, neoplasia, enfermedades metabólicas o exposición a fármacos. La afectación del SNP es una complicación habitual de las vasculitis sistémicas (50-80%), sobre todo en la poliarteritis nudosa y vasculitis de los pequeños vasos, porque la afectación de los vasos de pequeño y mediano calibre en estos tipos de vasculitis corresponde al tamaño de los *vasa nervorum* (Langford, 2003). Los tipos de vasculitis que pueden afectar al SNP y la frecuencia estimada de pacientes que recibe la atención de los neurólogos se exponen en la Tabla 80.27. La vasculitis sistémica necrosante engloba a un grupo diverso de enfermedades que afectan a múltiples órganos y sistemas, incluidos el SNP y el SNC. Por otro lado, la neuropatía periférica puede ser sólo una manifestación de una condición más indolente, la neuropatía vasculítica no sistémica (o monosistémica).

La poliarteritis nudosa es, con diferencia, la vasculitis más común en este grupo, y se caracteriza por inflamación necrosante de arterias de pequeño y mediano calibre que afecta a los riñones, músculo esquelético, tracto gastrointestinal, piel, SNP y, en ocasiones, SNC. La afectación de los nervios periféricos se produce en el 50-75% de los pacientes. El antígeno de superficie de la hepatitis B se encuentra en un tercio de los casos. Habitualmente el síndrome de Churg-Strauss

TABLA 80.27

Clasificación de las vasculitis que afectan al sistema nervioso periférico*

Vasculitis necrosantes sistémicas
Poliarteritis nudosa clásica (22%)
Granulomatosis de Wegener (1 %)
Síndrome de Churg-Strauss
Poliangiitis microscópica (11 %)
Vasculitis asociada con enfermedades del tejido conectivo (14%)
Vasculitis reumatoide (18%)
Vasculitis por hipersensibilidad
Arteritis de células gigantes (temporal)
Vasculitis localizada (organoespecífica)
Neuropatía vasculítica no sistémica (34%)

*Frecuencia relativa basada en más de 200 pacientes, con vasculitis probada por biopsia, correspondiente a casos de seis centros neuromusculares.

Adaptada de: Olney, R. K. 1998, «Neuropathies associated with connective tissue disease». *Semin Neurol*, vol. 18, págs. 63-72.

se presenta con asma, eosinofilia y vasculitis sistémica de vasos de pequeño y mediano calibre. La frecuencia de la afectación de los nervios periféricos es similar a la de la poliarteritis nudosa (Hattori et al, 1999). La granulomatosis de Wegener afecta al tracto respiratorio alto y bajo y se acompaña de glomerulonefritis y vasculitis necrosante, lo que afecta al SNP en el 10-20% de los casos. Puede afectar a los nervios craneales, y el 11 % de los pacientes presenta oftalmoplejía ocular como resultado de la infiltración granulomatosa de la órbita o del seno cavernoso.

Cuando las vasculitis se desarrollan en asociación con alteraciones del tejido conectivo, las características clínicas y patológicas son similares a las de la poliarteritis nudosa. Entre las enfermedades del tejido conectivo, la vasculitis reumatoide es, con diferencia, la causa más común de neuropatía vasculítica. Aproximadamente el 15-30% de los pacientes no puede ser clasificado y se les engloba en la expresión *poliangiitis microscópica*. En las vasculitis por hipersensibilidad, las manifestaciones cutáneas dominan el cuadro clínico, aunque los nervios periféricos pueden verse afectados. Las lesiones de los nervios periféricos pueden complicar la arteritis de células gigantes en el 14% de los casos. Más del 10% de los pacientes con neuropatía vasculítica presentan una neoplasia, más frecuentemente una alteración mieloproliferativa o linfoproliferativa o infecciones víricas, como virus del VIH y de las hepatitis B y C. Un tercio de los pacientes con biopsia demostrada de neuropatía vasculítica no presentan evidencias de enfermedad sistémica o de una enfermedad de tejido conectivo definida (v. apartado siguiente, «Neuropatía vasculítica no sistémica»).

Neuropatía vasculítica no sistémica

Un tipo de vasculitis necrosante, restringida sólo a los nervios periféricos y el músculo esquelético, es la causa más común de neuropatía vasculítica entre los pacientes que consultan a un neurólogo. Las mononeuropatías múltiples son la forma de presentación clínica más común, seguida por la neuropatía asimétrica o la polineuropatía distal simétrica (Davies et al, 1996). En general los pacientes no presentan síntomas constitucionales ni alteraciones serológicas, dado que las articulaciones, órganos viscerales y piel no están afectados. La gravedad de los síntomas y del déficit varía de manera considerable.

El curso de la enfermedad es indolente y prolongado a través de los años, sin llegar a suponer una amenaza para la vida. El diagnóstico depende en exclusiva de los resultados de la biopsia de nervio y músculo, aunque la velocidad de sedimentación y las concentraciones de proteína C reactiva pueden estar aumentadas. Los hallazgos anatomopatológicos son idénticos a los que se observan en la poliarteritis nudosa clásica, que afecta a arterias de pequeño y mediano calibre en el músculo y en el nervio.

Patogenia

Los acontecimientos inmunológicos precisos responsables de la lesión de los vasos en la vasculitis no se conocen con exactitud. El depósito de complejos inmunitarios dentro de las paredes de los vasos y las reacciones citotóxicas mediadas por células, dependiente de los linfocitos T, son los dos mecanismos inmunopatogénicos básicos que causan la destrucción de las paredes de los vasos. Las células endoteliales vasculares pueden servir como células presentadoras de antígenos y poseen una importante función al iniciar el proceso mediado inmunológicamente por las células. Aunque determinados fármacos y agentes infecciosos, incluyendo los virus VIH-1 y de la hepatitis B y C, han sido propuestos como factores desencadenantes de la respuesta inmunitaria, en la mayoría de las ocasiones no puede identificarse un agente etiológico. En pacientes con radiculoplexopatía lumbosacra diabética o no diabética se han descrito vasculitis de pequeño vaso y cambios anatomopatológicos de lesiones isquémicas del nervio (Dyck et al, 2001).

La vía final común de la neuropatía vasculítica es la oclusión importante de los *vasa nervorum* en las arteriolas epineurales de 50 a 300 μ m de diámetro, que lleva a la isquemia del nervio, lo que da como resultado la degeneración axonal. Debido a la naturaleza focalizada y variable de la vasculitis, la degeneración axonal suele tener de forma habitual un patrón asimétrico, con afectación «en parches» entre y dentro de los fascículos nerviosos (afectación fascicular dife-

rencial). La isquemia es más pronunciada en los nervios proximales, como en la división peronea del nervio ciático a la altura de la mitad del muslo o en el nervio cubital a la altura de la mitad superior del brazo, o en las divisiones de las arterias de mayor calibre. La extensa ramificación y entrecruzamiento de las fibras nerviosas pueden dar como resultado una pérdida más homogénea de fibras nerviosas en los nervios sensitivos distales, por lo que son más adecuados para la biopsia. Las fibras mielinizadas gruesas parecen ser más susceptibles a la isquemia que las fibras amielínicas.

Manifestaciones clínicas

En las vasculitis sistémicas existen signos multisistémicos junto con fiebre, malestar, pérdida de peso e hipertensión. La mayoría de los pacientes con afectación del SNP presentan la neuropatía periférica como la manifestación inicial de la enfermedad. Con independencia de la causa subyacente del síndrome vasculítico, las características clínicas de la neuropatía periférica vasculítica son similares y dependen de la extensión, distribución y progresión temporal de la isquemia. Pueden distinguirse tres tipos de afectación nerviosa periférica, aunque con frecuencia se superponen entre sí (Fig. 80.32): a) mononeuropatías múltiples con déficits motores y sensitivos restringidos a la distribución individual de los nervios (10-15%); b) superposición de múltiples mononeuropatías confluentes que oculta la afectación nerviosa individual (60-70%) con una debilidad flácida grave y pérdida pansensitiva en una o más extremidades, y c) neuropatía sensitivomotora subaguda simétrica distal causada por una extensión generalizada de la vasculitis (aproximadamente en el 30%). Esta presentación de neuropatía vasculítica puede ser difícil de distinguir de otros tipos de axonopatías distales y requiere un alto índice de sospecha clínica. Una historia detallada puede indicar que la neuropatía comienza focalmente, progresa después por etapas y finalmente se generaliza. Es frecuente la presencia inicial de dolor proximal de comienzo agudo y de tipo profundo en los miembros afectados. El dolor urente, la pérdida sensitiva y la debilidad en la distribución de

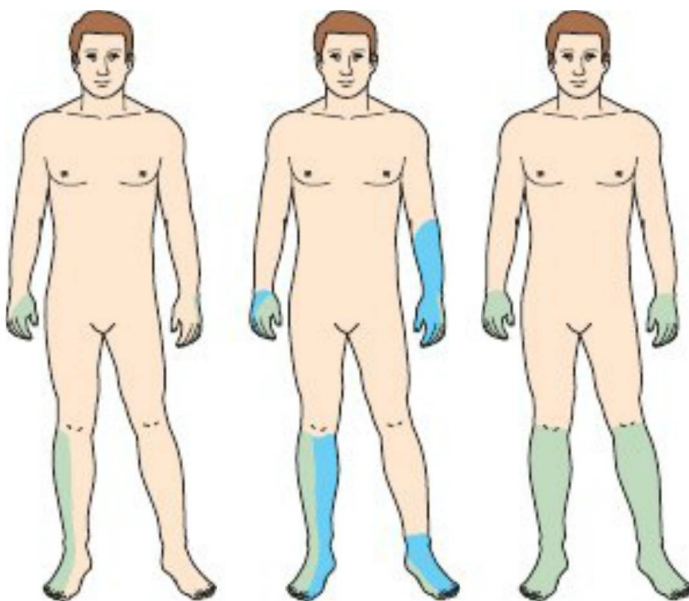


FIGURA 80.32 Patrones clínicos de afectación neuropática en la neuropatía vasculítica. La figura Izquierda ilustra una mononeuropatía múltiple o mononeuritis múltiple; en la figura central se observan numerosas neuropatías superpuestas que oscurecen la afectación del nervio individual; en la figura de la derecha se vea una polineuropatía sensitivomotora simétrica secundaria a lesiones nerviosas isquémicas proximales extensas. (Adaptada de: Mendell, J. R., Barohn, R. J., Bosch, E. R, et al. 1994, «Continuum-peripheral neuropathy», *Am Acad Neurol*, vol. 1, pág. 31.)

los nervios afectados se desarrollan en varios días. Sin embargo, el curso más crónico e indolente con déficits progresivos es menos frecuente.

Pruebas de laboratorio

Los estudios de laboratorio de los pacientes con sospecha de vasculitis deben dirigirse a identificar la alteración subyacente o a documentar las alteraciones inmunológicas que puedan apuntar a un síndrome vasculítico específico, además de investigar la afectación de otros órganos. Estos estudios deben incluir el volumen de sedimentación globular, proteínas C reactivas, un recuento sanguíneo total con recuento de eosinófilos, función renal, análisis de orina, enzimas hepáticas, electroforesis de proteínas en suero, enzima de conversión de la angiotensina, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, complemento sérico, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, antígenos nucleares extraíbles, crioglobulinas, antígenos y anticuerpos de la hepatitis B y anticuerpos de la hepatitis C. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son útiles para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeítis microscópica. Dos tipos de ANCA pueden detectarse por inmunofluorescencia indirecta utilizando neutrófilos fijados en alcohol como sustrato, y dan lugar a dos patrones de tinción: citoplasmático (c)-ANCA y perinuclear (p)-ANCA. Los (c)-ANCA dirigidos contra la proteinasa 3 del neutrófilo (PR3 ANCA) se asocian de forma importante (75-90%) con la granulomatosis de Wegener. El p-ANCA dirigido contra la enzima mieloperoxidasa del neutrófilo (MPO-ANCA) se detecta con una frecuencia variable (5-50%) en la poliangeítis microscópica, en el síndrome de Churg-Strauss y en la granulomatosis de Wegener.

Los estudios de electrodiagnóstico son útiles para establecer el patrón de afectación y para documentar las lesiones axonales nerviosas. Un estudio cuidadoso puede revelar que lo que clínicamente parece ser una polineuropatía simétrica en realidad es una

neuropatía asimétrica como resultado de la superposición de varias mononeuropatías. Los estudios de conducción nerviosa revelan SNAP de baja amplitud y una distribución multifocal de CMAP con una velocidad de conducción normal o mínimamente reducida. El bloqueo de la conducción motora parcial puede ser visto de forma transitoria en caso de infarto nervioso agudo. En el EMG se observa una mayor extensión de la denervación que la sospechada clínicamente.

Un diagnóstico definitivo de vasculitis depende de la confirmación de la lesión vascular en las biopsias del nervio o del músculo, y se ha indicado que las biopsias combinadas de músculo y nervios cutáneos podrían incrementar la rentabilidad diagnóstica (Vital et al, 2006). De los nervios cutáneos adecuados para realizar una biopsia, el nervio peroneo superficial y el músculo *pemneus brevis* pueden obtenerse a través de la misma incisión. En una cohorte de pacientes con sospecha clínica de vasculitis la sensibilidad estimada de una biopsia de nervio peroneo y de músculo *peroneus brevis* positiva fue del 60% y aumentó al 86% si se incluían también las características anatomopatológicas *indicativas* de vasculitis (Collins et al, 2000). El diagnóstico anatomopatológico de vasculitis requiere la presencia de células inflamatorias mononucleares transmurales y necrosis de las paredes de los vasos (Fig. 80.33). Los infiltrados celulares están compuestos predominantemente por linfocitos T y macrófagos. Los depósitos vasculares de inmunoglobulinas y complemento, incluyendo el complejo de ataque de la membrana, pueden demostrarse por inmunotinción en más del 80% de los casos. El nervio propiamente dicho presenta, de forma característica, una afectación fascicular selectiva, con una extensa pérdida de fibras o una pérdida de fibras multifocales subfasciculares o fasciculares centrales con degeneración axonal aguda. En la tinción de fibras aisladas («teasing») se observan fibras con varios estadios de degeneración axonal.

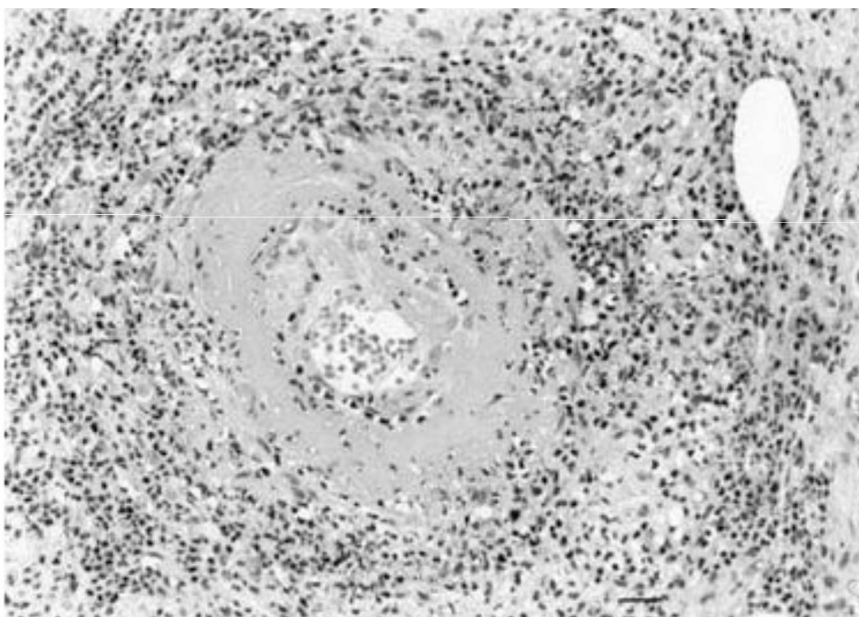


FIGURA 80.33

Biopsia del nervio safeno de un paciente con vasculitis sistémica. Se expone un vaso sanguíneo eplneural de tamaño medio con necrosis fibrinoide de su pared y con infiltración celular mononuclear transmural. (Hematoxilina y eosina, X75; barra = 25 pm.)