

METÁSTASIS CRANEALES Y DURALES

Igual que en otras metástasis del sistema nervioso, la incidencia de metástasis craneales y durales parece aumentar con la supervivencia prolongada de los pacientes y la mejoría en la neuroimagen (Jansen y Sillevs Smitt, 2002; Posner, 1995). Las metástasis craneales y durales pueden permanecer asintomáticas y detectarse casualmente en estudios de neuroimagen o producir síntomas por compresión de las estructuras neurales adyacentes. El tratamiento de estas metástasis suele ser eficaz.

Metástasis craneales

Se producen metástasis craneales en el 15-25% de todos los pacientes con cáncer, habitualmente en el contexto de metástasis óseas en otras zonas del organismo. Por lo menos la mitad son asintomáticas. Las metástasis craneales se originan por diseminación hemática a través de la circulación arterial o el plexo de Batson. Los tumores primarios más frecuentes que metastatizan en la base y la bóveda del cráneo son los de mama, pulmón y próstata, seguidos de los de riñón, tiroides y el melanoma (Jansen y Sillevs Smitt, 2002). El carcinoma renal y el tiroideo pueden producir metástasis solitarias en la bóveda craneal. Raramente, los tumores extracraniales pueden extenderse centralmente junto a las ramas de los pares craneales y penetrar en el cráneo a través de los agujeros. Los tumores con predilección por un crecimiento perineural son el carcinoma de células escamosas de la nasofaringe, el estesonuroblastoma, el linfoma, los tumores de la vaina nerviosa y los cánceres cutáneos.

Las metástasis de la bóveda craneal con frecuencia son asintomáticas. Ocasionalmente, producen dolor localizado o una masa palpable. Al crecer, pueden originar déficits neurológicos focales o crisis epilépticas. Raramente, las metástasis de la bóveda craneal invaden o comprimen los senos venosos cerebrales, produciendo un aumento de la presión intracraneal e infarto venoso.

Las metástasis en la base del cráneo con frecuencia presentan manifestaciones clínicas características (Tabla 56F.7). El diagnóstico diferencial incluye metástasis parenquimatosas y leptomeníngicas, además de patologías benignas, como enfermedades granulomatosas o infecciosas. La biopsia puede estar indicada si el diagnóstico no es concluyente después de la evaluación clinicoradiológica y el examen del LCR (para excluir una enfermedad leptomeníngica).

Las metástasis de la bóveda aparecen como lucencias irregulares en las radiografías del cráneo. Se observan metástasis óseas en otras zonas del organismo en el 90% de los pacientes. La TC y la RM suelen mostrar lesiones que afectan a las tres tablas del cráneo, y proporcionan información respecto al grado de extensión intracraneal y la relación con los senos venosos (Jansen y Sillevs Smitt, 2002). El diagnóstico diferencial de los defectos craneales múltiples incluye estructuras normales como lagos venosos, granulaciones de Pacchioni y agujeros parietales. Las patologías incluyen histiocitosis de células de Langerhans, hiperparatiroidismo, osteomielitis y necrosis por radiación. En las lesiones únicas de la bóveda craneal, el diagnóstico diferencial incluye meningiomas (como el meningioma intraóseo primario), hemangiomas, quistes epidermoides, quistes leptomeníngicos (en los niños), histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Paget, defecto posquirúrgico y osteomielitis (Jansen y Sillevs Smitt, 2002). En los pacientes sin cáncer conocido puede ser útil realizar comparaciones con estudios de imagen previos.

El diagnóstico radiológico de las lesiones de la base del cráneo es más difícil. La RM realizada con contraste es la prueba diagnóstica

más útil, aunque la TC con cortes a través de la base del cráneo puede ayudar a detectar lesiones óseas. Las gammagrafías óseas son útiles ocasionalmente.

El tratamiento de las metástasis craneales depende en gran medida de la presencia de síntomas y de los hallazgos radiológicos. Las metástasis asintomáticas con frecuencia no requieren tratamiento específico. Las lesiones sintomáticas responden bien a la radioterapia. La quimioterapia puede ser beneficiosa en los tumores quimiosensibles, y el tratamiento hormonal puede ser útil en grupos de cánceres de mama y próstata. Ocasionalmente, es necesaria la cirugía.

El pronóstico de las metástasis craneales depende del control sistémico del tumor, además de factores locales, como invasión de senos venosos o duramadre, leptomeninges y parénquima cerebral (Jansen y Sillevs Smitt, 2002). En general, el resultado es mejor si el tratamiento se inicia menos de un mes después del diagnóstico.

Metástasis durales

Se producen metástasis durales hasta en el 20% de los pacientes en estudios de autopsia (Posner, 1995), pero las lesiones sintomáticas son mucho menos frecuentes. Los tumores más habituales que producen metástasis durales son CPCNP, cáncer de próstata y mama y, menos comúnmente, melanoma, carcinoma gástrico, de colon, CPCP y carcinoma renal, mesotelioma pleural, tumores carcinoides y linfoma (Rodas y Greenberg, 1997). Las metástasis suelen alcanzar la duramadre por invasión de tumores del cráneo o parénquima cerebral adyacente, o por diseminación hemática.

Las metástasis durales causan síntomas por compresión o invasión del cerebro subyacente, por obstrucción de los senos venosos adyacentes, o por producción de acumulos de líquido subdural y hematomas (Rodas y Greenberg, 1997). Las acumulaciones subdurales con frecuencia son indistinguibles de los hematomas e higromas sub-

TABLA 56F.7

Clasificación de los síndromes clínicos causados por metástasis en la base del cráneo

FOCO METASTÁSICO

EN LA BASE DEL CRÁNEO SÍNTOMAS Y SIGNOS

Orbitario	Dolor local, proptosis, pérdida sensitiva V ₁ diplopia, disminución de la visión (tardía)
Paraselar/seno cavernoso	Cefalea frontal unilateral, parálisis oculomotoras (III, IV, VI), pérdida sensitiva V ₁
Fosa craneal media	Adormecimiento facial o dolor (V ₂₃), a veces parálisis del nervio motor ocular externo o del nervio facial (VI, VII)
Agujero yugular	Dolor postauricular unilateral, ronquera, disfagia (IX, X), debilidad del mastoideo esternocleidio o del trapecio (XI)
Cóndilo occipital	Dolor occipital unilateral, rigidez de nuca, debilidad unilateral de la lengua (XII)

De: Greenberg, H. S., Deck, M. D. F., Vikram, B., Chu, F. C. H., et al. 1981, «Metastasis to the base of the skull: Clinical findings in 43 patients», *Neurology*, vol. 321, págs. 530-537.

durales de causa benigna. La relación entre los acúmulos subdurales y una neoplasia subyacente puede determinarse sólo por el hallazgo de células malignas durante la intervención quirúrgica.

La RM permite establecer el diagnóstico. Sin embargo, con frecuencia es difícil diferenciar las metástasis durales pequeñas de los meningiomas. Ello es especialmente importante en los pacientes con cáncer de mama que pueden tener una incidencia elevada de meningiomas.

Los pacientes suelen responder a la radioterapia, que puede ser mediante radiación cerebral total o focal. La indicación de la irradiación cerebral total es la existencia de una enfermedad leptomenígea o intraparenquimatosa concomitante. La quimioterapia puede ser una alternativa eficaz en algunos tumores quimiosensibles, como el linfoma, el CPCR el carcinoma de mama y los tumores de células germinales. La resección quirúrgica está indicada en los pacientes con una gran lesión sintomática, o en los casos en los que el diagnóstico diferencial del meningioma es dudoso.

El pronóstico de los pacientes con metástasis durales es ligeramente mejor que el de aquellos con metástasis parenquimatosas (supervivencia media de 24 frente a 18 semanas). La variable más importante para el pronóstico de las metástasis durales es la extensión de la enfermedad sistémica (Jansen y Sillevs Smitt, 2002).

METÁSTASIS EN EL PLEXO

Plexopatía braquial

La invasión del plexo braquial se produce por diseminación local de un tumor de pulmón, mama o ganglios linfáticos axilares (Briemberg y Amayo, 2003; Kori, 1995) (v. Fig. 56F.2A). El tumor puede alcanzar el plexo braquial por diseminación hemática o linfática raramente. Habitualmente, se afecta el tronco inferior del plexo braquial. La mayoría de pacientes presenta dolor grave constante que irradia desde el hombro por la cara media del brazo hacia el cuarto y quinto dedos. Puede ir acompañado de adormecimiento y parestias. La exploración muestra debilidad, atrofia y pérdida sensitiva en la distribución del tronco inferior del plexo braquial (raíces nerviosas C8-D1). Se observa síndrome de Horner en el 50% de los pacientes, que refleja afectación del ganglio estrellado. El principal diagnóstico diferencial es la enfermedad epidural y leptomenígea, que afecta a las raíces nerviosas cervicales, y la plexopatía por radiación, que suele producirse uno o más años (media de 40 meses) después de la RT con dosis de 6.000 cGy o superiores. Las manifestaciones que indican una lesión por radiación más que un tumor son la ausencia relativa de dolor, la afectación del tronco superior o de todo el plexo braquial, el linfedema grave, la progresión lenta o la estabilización, la ausencia de síndrome de Horner o la enfermedad epidural asociada y las descargas mioquímicas (salvas de potenciales espontáneas rápidas semi-rítmicas) en el EMG (Kori, 1995). La TC o la RM del plexo braquial suelen establecer el diagnóstico. Ocasionalmente, puede ser necesario realizar una RM de la columna cervical para excluir una enfermedad epidural. Cuando los estudios de imagen estándar y la tomografía por emisión de positrones no pueden establecer el diagnóstico, puede ser necesario realizar una exploración quirúrgica y una biopsia del plexo braquial. El tratamiento de la plexopatía braquial neoplásica es generalmente la radiación, mientras que la quimioterapia se reserva para los pacientes que no pueden recibir más radiación en el plexo. Aproximadamente la mitad de los pacientes muestran una mejoría del dolor, pero sin mejorar la fuerza ni los síntomas sensitivos.

Plexopatía lumbosacra

La plexopatía lumbosacra suele ser consecuencia de la extensión directa de un tumor o de metástasis en los ganglios linfáticos locales o en el hueso. Los tumores asociados con mayor frecuencia con la plexopatía lumbosacra son el cáncer colorrectal, el linfoma, el carcinoma de cuello uterino y los sarcomas. Las manifestaciones iniciales son dolor, adormecimiento, parestias, debilidad y edema en las piernas. Puede producirse impotencia e incontinencia. Los hallazgos de la exploración pueden consistir en debilidad, pérdida sensitiva, reflejos asimétricos, edema en las piernas y, de forma infrecuente, una masa pélvica en el tacto rectal. Se producen plexopatías lumbosacras bilaterales en el 25% de los pacientes; la causa habitual es un cáncer de mama metastásico. Ocasionalmente, los pacientes desarrollan una neuropatía aislada del obturador. La RM o la TC de columna lumbosacra y pelvis permiten establecer el diagnóstico. Una minoría significativa de pacientes presenta diseminación tumoral en el espacio epidural. La lesión por radiación del plexo lumbosacro es menos habitual que la lesión por radiación del plexo braquial, pero se incluye en el diagnóstico diferencial. Las lesiones por radiación tienden a ser menos dolorosas que la infiltración tumoral, y el EMG puede mostrar mioquimia. El tratamiento de la plexopatía lumbosacra neoplásica incluye RT y, ocasionalmente, cirugía.

METÁSTASIS EN LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Muy raramente, las mononeuropatías, una mononeuropatía múltiple e incluso una polineuropatía simétrica pueden deberse a la infiltración nerviosa directa de un tumor (Briemberg y Amato, 2003). Los linfomas y las leucemias, especialmente la leucemia linfocítica crónica, se han asociado a una neuropatía periférica por infiltración maligna de un nervio (Amato y Dumitru, 2002).

En conclusión, debido a la creciente incidencia del cáncer y a la supervivencia más prolongada de los pacientes con cáncer sistémico, está aumentando la incidencia de metástasis en el sistema nervioso. Estas metástasis deben distinguirse de las complicaciones no metastásicas del cáncer, como alteraciones metabólicas, infecciones, complicaciones del tratamiento, trastornos vasculares cerebrales y síndromes paraneoplásicos. La amplia disponibilidad de la RM ha facilitado enormemente el diagnóstico de las metástasis cerebrales y epidurales, además de la compresión de la médula espinal. En otras metástasis del sistema nervioso, como las ML, el diagnóstico sigue siendo difícil y requiere una evaluación clínica cuidadosa.

Bibliografía

- Amato, A. A., & Dumitru, D. 2002, Acquired neuropathies, in *Electrodiagnostic Medicine*, 2nd ed, edited by D. Dumitru, A. A. Amato, & M. J. Zwarts, Hanley and Belfus, Philadelphia, pp. 937-1041
- Aoyama, H., Shirato H., Masao T., et al. 2006, Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs. stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial, *JAMA*, vol 295, pp. 2483-2491
- Auperin, A., Amagada, R., Pignon, J. P., et al., for the Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. 1999, Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission, *N Engl J Med*, vol. 341, pp. 476-484
- Barnholtz-Sloan, J.-S., Sloan, A.-E., Davis, F.-G., et al 2004, Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973-2001) in the Metropolitan Detroit Surveillance System, *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 2865-2872

- Behin, A., & Delattre, J. Y. 2002, Neurologic sequelae of radiotherapy on the nervous system, in *Cancer Neurology in Clinical Practice*, edited by D. Schiff & P. Y. Wen, Humana Press, Totowa, NJ, pp. 173-191
- Boogerd, W., van den Bent, M. J., Koehler, P. J., et al. 2004, The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomized study, *Eur J Cancer*, vol. 40, pp. 2726-2733
- Briemberg, H. R., & Amato, A. A. 2003, Neuromuscular complications of cancer, *Neurol Clin*, vol. 21, pp. 141-165
- Chamberlain, M. C., Tsao-Wei, D., & Groshen, S. 2004, Neoplastic meningitis-related encephalopathy: prognostic significance, *Neurology*, vol. 63, pp. 2159-2161
- Drappatz, J., & Batchelor, T. 2004, Neurologic complications of plasma cell disorders, *Clin Lymphoma*, vol. 5, pp. 163-171
- Freilich, R. J., Krol, G., & De Angelis, L. M. 1995, Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastases, *Ann Neurol*, vol. 38, pp. 51-57
- Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., et al. 1997, Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 37, pp. 745-751
- Glantz, M. J., Cole, B. F., Forsyth, P. A., et al. 2000, Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 54, pp. 1886-1893
- Glantz, M. J., Cole, B. F., Recht, L., et al. 1998, High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol*, vol. 16, pp. 1561-1567
- Glantz, M. J., Jaeckle, K. A., Chamberlain, M. C., et al. 1999a, A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors, *Clin Cancer Res*, vol. 5, pp. 3394-3402
- Glantz, M. J., LaFollette, S., Jaeckle, K. A., et al. 1999b, Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis, *J Clin Oncol*, vol. 17, pp. 3110-3116
- Gleissner, B., & Chamberlain, M. C. 2006, Neoplastic meningitis, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 443-452
- Husain, S. M., & Forsyth, P. A. 2002, Headache associated with intracranial neoplasms, in *Cancer Neurology in Clinical Practice*, edited by D. Schiff & P. Y. Wen, Humana Press, Totowa, NJ, pp. 23-39
- Jaeckle, K. A. 2006, Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment, *Semin Oncol*, vol. 33, pp. 312-323
- Jansen, B. P. W., & Sillevius Smitt, P. A. E. 2002, Skull and dural metastases, in *Cancer Neurology in Clinical Practice*, edited by D. Schiff & P. Y. Wen, Humana Press, Totowa, NJ, pp. 87-92
- Jeyapalan, S. A., & Henson, J. W. 2002, Neuro-oncologic complications of lung cancer, in *Cancer Neurology in Clinical Practice*, edited by D. Schiff & P. Y. Wen, Humana Press, Totowa, NJ, pp. 295-308
- Kesari, S., & Batchelor, T. T. 2003, Leptomeningeal metastases, *Neurol Clin*, vol. 21, pp. 25-66
- Kori, S. H. 1995, Diagnosis and management of brachial plexus lesions in cancer patients, *Oncology (Huntingt)*, vol. 9, pp. 756-760
- Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S., & Wingo, P. A. 1998, Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, vol. 48, pp. 6-29
- Lassman, A., & DeAngelis, L. M. 2003, Brain metastases, *Neurol Clin*, vol. 21, pp. 1-23
- Loblaw, D. A., Laperriere, N. J., & Mackillop, W. J. 2003, A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, vol. 15, pp. 211-217
- Loeffler, J. S., Barker, F. G., & Chapman, P. H. 1999, Role of radiosurgery in the management of central nervous system metastases, *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 43, pp. S11-S14
- Manon, R., O'Neill, A., Knisely, J., et al. 2005, Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397), *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 8870-8876
- Mason, W. P. 2002, Leptomeningeal metastases, in *Cancer Neurology in Clinical Practice*, edited by D. Schiff & P. Y. Wen, Humana Press, Totowa, NJ, pp. 107-119
- Mason, W. P., Yeh, S. D., & DeAngelis, L. M. 1998, "Indium-diethylenetriamine pentaacetic acid cerebrospinal fluid flow studies predict distribution of intrathecally administered chemotherapy and outcome in patients with leptomeningeal metastases, *Neurology*, vol. 50, pp. 438-444
- Mavrikakis, A. N., Halpem, E. E., Barker, F. G. 2nd, et al. 2005, Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer, *Neurology*, vol. 65, pp. 908-911
- Mehta, M. P., Tsao, M. N., Whelan, T. J., et al. 2005, The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 63, pp. 37-46
- Nieder, C., Berberich, W., & Schnabel, K. 1997, Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 39, pp. 25-30
- Omuro, A. M., Lallana, E. C., Bilsky, M. H., & DeAngelis, L. M. 2005, Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis, *Neurology*, vol. 64, p. 1625
- O'Neill, B. P., Iturria, N. J., Link, M. J., et al. 2003, A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Physiol*, vol. 55, p. 169
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., et al. 1998, Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial, *JAMA*, vol. 280, pp. 1485-1489
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., et al. 2005, Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer, *Lancet*, vol. 366, pp. 643-648
- Pirzkall, A., Debus, J., Lohr, F., et al. 1998, Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases, *J Clin Oncol*, vol. 16, pp. 3563-3569
- Posner, J. B. 1995, *Neurologic Complications of Cancer*, FA Davis, Philadelphia
- Rades, D., Fehlaue, F., Stalpers, L. J., et al. 2004, A prospective evaluation of two radiotherapy schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: final results of a multicenter study, *Cancer*, vol. 101, p. 2687
- Rades, D., Stalpers, L. J., Veninga, T., et al. 2005, Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression, *J Clin Oncol*, vol. 23, p. 3366
- Rodas, R. A., & Greenberg, H. S. 1997, Dural, calvarial and skull base metastasis, in *Neuro-Oncology. Part III. Neurologic Disorders in Systemic Cancer. Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, Amsterdam, pp. 123-134
- Rogers, L. R., Remer S. E., & Tejwani, S. 2004, Durable response of breast cancer leptomeningeal metastasis to capecitabine monotherapy, *Neuro-Oncol*, vol. 6, pp. 63-64
- Schiff, D. 2002, Spinal metastases, in *Cancer Neurology in Clinical Practice*, edited by D. Schiff & P. Y. Wen, Humana Press, Totowa, NJ, pp. 93-106
- Schiff, D. 2003, Spinal cord compression, *Neurol Clin*, vol. 21, pp. 67-86
- Schiff, D., & O'Neill, B. P. 1996, Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome, *Neurology*, vol. 47, pp. 906-912
- Suh, J. H., et al. 2006, Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 106-114
- Thomas, J. E., Falls, E., Velasco, M. E., et al. 2000, Diagnostic value of immunocytochemistry in leptomeningeal tumor dissemination, *Arch Path Lab Med*, vol. 124, pp. 759-761
- Wasserstrom, W. R. 1995, Leptomeningeal metastases, in *Neurological Complications of Cancer*, edited by R. G. Wiley, Marcel Dekker, New York, pp. 45-72
- Wen, P. Y., & Fine, H. A. 1997, Leptomeningeal metastases, in *Cancer of the Nervous System*, edited by P. McL. Black, & J. S. Loeffler, Blackwell Scientific, Oxford, pp. 288-309
- Wong, W. W., Schild, S. E., Sawyer, T. E., & Shaw, E. G. 1996, Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 34, pp. 585-590
- Yuh, W. T., Tali, E. T., Nguyen, H. D., et al. 1995, The effect of contrast dose, imaging time, and lesion size in the MR detection of intracerebral metastasis, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 16, pp. 373-380

Se puede encontrar una lista de lecturas recomendadas para este capítulo en www.nicp.com.

C A P Í T U L O C Á N C E R Y S I S T E M A N E R V I O S O



TRASTORNOS PARANEOPLÁSICOS

Myrna R. Rosenfeld y Josep Dalmau

Patogenia 1413	Neuropatías periféricas subagudas y crónicas 1418
Aproximación diagnóstica general 1414	Neuropatía periférica asociada con discrasias de células plasmáticas y linfoma de células B 1419
Síndromes neurológicos paraneoplásicos específicos 1415	Hiperexcitabilidad nerviosa periférica 1419
Degeneración cerebelosa paraneoplásica 1415	Síndrome de Lambert-Eaton (miasténico) 1420
Encefalomiелitis paraneoplásica (incluidas encefalitis límbica, encefalitis cortical focal, encefalitis del tronco encefálico, disfunción cerebelosa y mielitis) 1415	Miastenia gravis 1420
Opsoclonía-mioclónia paraneoplásica 1417	Dermatomiositis 1421
Síndrome del hombre rígido 1417	Miopatía necrotizante aguda 1421
Neuronopatía sensitiva paraneoplásica 1418	Síndromes visuales paraneoplásicos 1421
Vasculitis de nervio y músculo 1418	

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son un grupo heterogéneo de trastornos causados por cánceres no localizados en el sistema nervioso central. La fisiopatología de los SNP es distinta de la de las metástasis o de alguna de las siguientes complicaciones del cáncer: déficits metabólicos y nutricionales, infecciones, coagulopatía y efectos secundarios del tratamiento del cáncer. Los SNP pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso (Tabla 56G.1), y su frecuencia varía en función del tipo de síndrome y de cáncer.

Por lo general, es difícil diagnosticar y tratar los SNP. Los síntomas de los SNP pueden producirse antes de detectar la presencia de un cáncer sistémico, con lo cual el diagnóstico todavía es más difícil. Las manifestaciones neurológicas con frecuencia son agudas o subagudas, con una estabilización posterior en unas semanas. En la mayoría de SNP su evolución indica que para cuando se realiza el diagnóstico el daño patológico ya es irreversible. En todos los SNP, el tratamiento del tumor es el paso más eficaz para controlar, o por lo menos estabilizar, el trastorno neurológico (Graus et al, 2001).

PATOGENIA

Cada vez se dispone de más datos que indican que la mayoría de SNP se hallan mediados inmunológicamente (Dalmau et al, 1999). El concepto actual es que la expresión de proteínas neuronales por un tumor produce una respuesta inmunitaria frente al tumor y el sistema nervioso. Esta hipótesis se confirma por la frecuente detección en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de anticuerpos frente a antígenos expresados por el tumor y el sistema nervioso (antígenos onconeuronales) (Tabla 56G.2) (Dalmau et al, 1999). La mayoría de los anticuerpos asociados con los SNP del sistema nervioso central se consi-

deran altamente específicos de la presencia de un cáncer. En cambio, los anticuerpos asociados con algunos SNP de la unión neuromuscular y los nervios periféricos (p. ej., síndrome miasténico de Lambert-Eaton [SMLE], miastenia gravis [MG], neuromiotonía) no son específicos del cáncer.

Sigue sin determinarse el papel de los anticuerpos antineuronales en la patogenia de los SNP. En algunos trastornos del nervio periférico o de la unión neuromuscular se encuentran anticuerpos con un efecto patógeno directo, que también puede tener lugar en un contexto no paraneoplásico. Entre ellos, se incluyen anticuerpos contra los canales del calcio dependientes del voltaje (VGCC) de tipo P/Q en pacientes con SMLE, anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina en pacientes con MG y anticuerpos contra los canales del potasio dependientes del voltaje (VGKC) en pacientes con neuromiotonía.

Los datos indican que las respuestas de las células T citotóxicas son importantes en la patogenia de los SNP, especialmente del sistema nervioso central. Estos datos incluyen la presencia de infiltrados importantes de células T CD8⁺ y CD4⁺ en el sistema nervioso, y los estudios in vitro muestran el efecto citotóxico de estos linfocitos en las células que expresan los antígenos onconeuronales (Albert et al, 1998; Benyahia et al, 1999; Tanaka et al, 1999). Debido a que las respuestas inmunitarias humoral y celular parecen estar dirigidas contra los mismos antígenos, es probable que los SNP sean consecuencia de la colaboración de los dos brazos de la respuesta inmunitaria. Se ha observado un efecto patogénico de los anticuerpos in vitro (es decir, anti-Hu, anfifisina) en algunos de estos trastornos (De Giorgio et al, 2003; Sommer et al, 2005).

Por lo general, los antígenos onconeuronales intracelulares parecen asociarse con anticuerpos y mecanismos prominentes de las células T citotóxicas (Anees et al, 2005). Pruebas recientes indican

TABLA 56G.1

Síndromes neurológicos paraneoplásicos**SÍNDROMES QUE AFECTAN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Degeneración cerebelosa
 Encefalomielitis*
 Opsoclonía-mioclónia
 Síndrome del hombre rígido
 Mielopatía necrotizante**
 Síndromes de la motoneurona** (ELA; neuronopatía motora subaguda; disfunción de la motoneurona superior)

SÍNDROMES QUE AFECTAN AL SISTEMA VISUAL

Retinopatía
 Neuritis óptica
 Uveítis (con frecuencia asociada con encefalomielitis)

SÍNDROMES QUE AFECTAN AL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Neuronopatía sensitiva
 Vasculitis de nervio y músculo
 Neuropatía periférica sensitivomotora subaguda o crónica
 Neuropatías sensitivomotoras asociadas con discrasias de células plasmáticas y linfoma de células B
 Neuropatía autónoma**
 Neuritis braquial
 Polirradiculoneuropatía aguda (síndrome de Guillain-Barré)
 Hiperexcitabilidad nerviosa periférica

SÍNDROMES QUE AFECTAN A LA UNIÓN NEUROMUSCULAR Y AL MÚSCULO

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
 Miastenia gravis
 Dermatomiositis
 Miopatía necrotizante aguda
 Miopatía carcinoide**
 Miopatía caquética**

*Incluye encefalitis focal cortical, límbica y del tronco encefálico, disfunción cerebelosa y mielitis.

**No se trata adicionalmente en este capítulo.

ELA: esclerosis lateral amiotrófica.

que algunos SNP del SNC se asocian con respuestas inmunitarias frente a antígenos de la superficie celular de las neuronas; en estos trastornos, los anticuerpos pueden desempeñar un papel patogénico más destacado (Anees et al, 2005; Vitaliani et al, 2005). La respuesta inmunitaria puede tener un efecto antitumoral en algunos SNP (Graus et al, 1997a).

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA GENERAL

La especificidad de los anticuerpos antineuronales paraneoplásicos en los SNP o en algunos tipos de cáncer los convierte en útiles herramientas diagnósticas (v. Tabla 56G.2). Aproximadamente en el 60% de los pacientes con SNP los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico del tumor. Por tanto, en un contexto clínico adecuado, la detección de un anticuerpo paraneoplásico en suero o en el LCR ayuda a diagnosticar el SNP y a centrar la búsqueda de la neoplasia.

La mayoría de anticuerpos antineuronales paraneoplásicos también pueden detectarse, habitualmente a títulos bajos, en el suero de una proporción variable de pacientes con cáncer pero sin SNP. Ello debería considerarse cuando se identifica un anticuerpo antineuronal paraneoplásico en el suero o en el LCR de un paciente con sospecha de SNP. Deben considerarse otras causas de disfunción neurológica si el anticuerpo detectado normalmente no se asocia con el síndrome neurológico. De forma similar, se debe sospechar la existencia de una segunda neoplasia si el cáncer detectado no es del tipo histológico hallado normalmente junto con el anticuerpo (p. ej., anti-Yo en el cáncer de pulmón, más que en el de mama u ovario) (Miyamoto et al, 2002). Es necesario buscar otra neoplasia si las células tumorales no expresan el antígeno diana del anticuerpo paraneoplásico (Graus et al, 2001). La experiencia clínica indica que el hallazgo de títulos altos de anticuerpos paraneoplásicos en el LCR es una prueba confirmatoria de SNP del sistema nervioso central.

Se ha propuesto un grupo de criterios diagnósticos que consideran el tipo de síndrome, la detección de un tumor y la presencia o ausencia de anticuerpos paraneoplásicos (Graus et al, 2004). El diagnóstico de los SNP es relativamente sencillo en los pacientes que desarrollan síntomas de un síndrome bien definido clásicamente asociado a un cáncer. La edad del paciente es importante, porque los síntomas asociados con frecuencia a mecanismos paraneoplásicos en los adultos (p. ej., disfunción cerebelosa subaguda) son menos característicos de paraneoplasia en los niños. Por el contrario, el desarrollo de opsoclonia en los niños con frecuencia es paraneoplásico, pero en los adultos suele ser secundario a otras causas. En estos contextos, la detección de un anticuerpo conocido asociado a SNP o a cáncer es prácticamente confirmatoria de paraneoplasia. Si no se descubre un cáncer, se supone la presencia de una neoplasia oculta si no se demuestra de otra forma. La tomografía por emisión de positrones corporal puede detectar tumores que escapan a la detección por otros estudios de imagen estándares (Rees et al, 2001; Younes-Mhenni et al, 2004). Aunque casi todas las neoplasias pueden producir SNP, los tumores más habitualmente asociados son cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), cáncer de mama, ovario, timoma, neuroblastoma y tumores de células plasmáticas. El desarrollo de SNP con frecuencia anuncia una recidiva tumoral en los pacientes con antecedentes de cáncer o en aquellos que han presentado recientemente una remisión tumoral.

El diagnóstico de SNP es más difícil en los pacientes que desarrollan síntomas menos característicos (p. ej., disfunción del tronco encefálico, mielopatía), especialmente si no se encuentran anticuerpos en suero o en el LCR. La mayoría son de inicio agudo o subagudo en comparación con los trastornos neurodegenerativos no inflamatorios, que son crónicamente progresivos. Si se sabe que el paciente tiene cáncer, debe considerarse la posibilidad de complicaciones neurológicas metastásicas y no metastásicas de cáncer (efectos adversos del tratamiento, encefalopatía metabólica, infección o trastornos vasculares cerebrales secundarios a una coagulopatía) antes de diagnosticar un SNP. La neuroimagen, en concreto la resonancia magnética (RM), puede ayudar a excluir algunas de estas complicaciones. El perfil del LCR en los pacientes con SNP del sistema nervioso central indica un proceso inflamatorio: pleocitosis, concentración aumentada de proteínas, síntesis intratecal de inmunoglobulina (IgG) y bandas oligoclonales. Si se sigue considerando una paraneoplasia, debe hacerse todo lo posible por encontrar la neoplasia asociada.

TABLA 56G.2 Anticuerpos antineuronales paraneoplásicos, síndromes asociados y cánceres

ANTICUERPO	SÍNDROME	CÁNCERES ASOCIADOS
Anti-Hu	Encefalitis focal, EMP, DCP, NSP, disfunción autónoma	CPCP, otro
Anti-Yo	DCP	Ginecológico, mama
Anti-Ri	DCP, opsoclonía-mioclónia	Mama, ginecológico, CPCP
Anti-Tr	DCP	Linfoma de Hodgkin
Anti-CV2/CRMP5	EMP, DCP, neuropatía periférica	CPCP, otro
Proteínas anti-Ma*	Corea, uveítis	Tumores de células germinales del testículo, otros tumores sólidos
Anti-NMDAR	Encefalitis límbica, epilepsia, síntomas psiquiátricos	Teratoma
Antianfisinina	Síndrome del hombre rígido, EMP	Mama
Anti-VGCC**	SMLE, DCP	CPCP
Anti-AchR**	MG	Timoma
Anti-VGKC**	HNP	Timoma, otros
Antirrecoverina***	Retinopatía	CPCP
Anticélulas bipolares de la retina	Retinopatía	Melanoma

*Los pacientes con anticuerpos anti-Ma2 suelen ser hombres con cáncer testicular. Los pacientes con anticuerpos adicionales frente a otras proteínas Ma son hombres o mujeres con diversos tumores sólidos.

**Estos anticuerpos pueden asociarse o no con cáncer.

***Otros anticuerpos descritos en algunos casos incluyen anticuerpos antiproteína tipo *tubby* y antirreceptor nuclear específico de los fotorreceptores.

AchR: receptor de acetilcolina; CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas; DCP: degeneración cerebelosa paraneoplásica; EMP: encefalomiелitis paraneoplásica; HNP: hiperexcitabilidad nerviosa periférica; MG: miastenia gravis; NMDAR: receptor /N-metil-D-aspartato; NSP: neuropatía sensitiva paraneoplásica; SMLE: síndrome miasténico de Lambert-Eaton; VGCC: canales del calcio dependientes del voltaje VGKC: canales del potasio dependientes del voltaje.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS ESPECÍFICOS

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

Hallazgos clínicos

La degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) se caracteriza por el rápido desarrollo de una disfunción pancerebelosa grave. Las manifestaciones clínicas incluyen ataxia truncal y apendicular, disartria y nistagmo vertical hacia abajo. En los adultos, el inicio subagudo de una DCP la diferencia de las enfermedades degenerativas crónicas del cerebelo. Un grupo de pacientes con CPCP desarrollan DCP asociada con SMLE, con frecuencia antes de diagnosticar el tumor (Mason et al. 1997). En algunos, salvo que el SMLE se produzca antes de iniciarse la DCP, es frecuente pasar por alto el diagnóstico.

Asociación tumoral

El carcinoma de mama y ovario y enfermedad de Hodgkin son los tumores asociados con mayor frecuencia con la DCP (Shams'ili et al, 2003).

Respuestas inmunitarias

El anticuerpo anti-Yo es el más frecuente y bien caracterizado asociado con DCP. Habitualmente, se asocia con tumores de mama o ginecológicos. Algunos hombres con DCP y cáncer de glándulas salivales, pulmón o esófago tienen anticuerpos anti-Yo. Algunos pacientes con ataxia de predominio truncal, opsoclonia y alteraciones de los movimientos oculares pueden tener un anticuerpo denominado anti-Ri. En estos casos, el tumor suele ser un carcinoma de mama o, con menor frecuencia, un cáncer ginecológico, de vejiga o CPCP. Estos

pacientes también pueden desarrollar demencia, neuropatía periférica mixta, rigidez axial y mioclonías.

En los pacientes con CPCP, el desarrollo de DCP puede manifestarse como los síntomas de presentación de una encefalomiелitis paraneoplásica. En este caso, se afectan otras áreas del sistema nervioso y, habitualmente, se identifican anticuerpos anti-Hu o anti-CV2/CRMP5. Los pacientes con síntomas limitados a una disfunción cerebelosa y anticuerpos anti-Hu negativos con frecuencia tienen anticuerpos anti-VGCC (Graus et al, 2002). Los pacientes con DCP asociada con enfermedad de Hodgkin desarrollan anticuerpos anti-Tr (Graus et al, 1997b). El trastorno neurológico puede desarrollarse antes o después del diagnóstico del linfoma, a veces como anuncio de una recidiva tumoral.

Tratamiento

Algunos casos individuales describen pacientes con DCP que mejoraron después del tratamiento del tumor, plasmáferesis, inmunoglobulina por vía intravenosa (Ig i.v.), rituximab o inmunodepresión con ciclofosfamida o corticoides (Blaes et al, 1999; David et al, 1996; Shams'ili et al, 2006). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con DCP no mejoran con ninguno de estos tratamientos (Vedeler et al, 2006).

Encefalomiелitis paraneoplásica (incluidas encefalitis límbica, encefalitis cortical focal, encefalitis del tronco encefálico, disfunción cerebelosa y mielitis)

Síntomas

Los pacientes con encefalomiелitis paraneoplásica (EMP) pueden desarrollar manifestaciones clínicas de disfunción en diferentes niveles

del neuroeje (Graus et al, 2001; Sillevs et al, 2002). Muchos pueden desarrollar una neuropatía sensitiva (v. «Neuropatía sensitiva paraneoplásica» [NSP]). Aproximadamente el 20% presenta síntomas de encefalopatía límbica, como confusión, depresión, agitación, ansiedad, déficit de memoria, demencia y crisis parciales complejas. Aproximadamente en el 15% de los pacientes predominan los síntomas de disfunción cerebelosa, ataxia de la marcha, en concreto. En un tercio de los pacientes se encuentra una encefalopatía del tronco encefálico caracterizada por oscilopsia, diplopia, disartria, disfagia, alteraciones de la mirada, pérdida auditiva subaguda y adormecimiento facial. Aproximadamente en el 20% de los casos se produce una afectación de la motoneurona inferior secundaria a mielitis; la presencia de síntomas que afectan a otras áreas del neuroeje ayuda a descartar trastornos puros de la motoneurona. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EMP desarrolla una disfunción del sistema nervioso autónomo; los síntomas incluyen hipotensión postural, gastroparesia y dismotilidad intestinal, alteraciones de la sudoración, vejiga neurógena e impotencia. La muerte se debe con frecuencia a insuficiencia respiratoria o autónoma.

La corea y la uveítis paraneoplásica se producen con mayor frecuencia en un grupo de pacientes con EMP y anticuerpos anti-CV2/CRMP5 (Vemino et al, 2002).

Asociación tumoral

La EMP, con o sin NSP, puede asociarse prácticamente con todos los tumores, pero en la mayoría de pacientes el tumor subyacente es un carcinoma de pulmón, especialmente CPCP (Graus et al. 2001).

Respuestas inmunitarias

Los pacientes con EMP/NSP y CPCP con frecuencia tienen anticuerpos anti-Hu y/o, y con mucha menor frecuencia, anti-CV2/CRMP5 (Graus et al, 2001). En estos pacientes, los síntomas neurológicos suelen preceder al diagnóstico del cáncer. Los anticuerpos anti-CV2/CRMP5 también se asocian con timoma y otros cánceres (Yu et al, 2001).

Los pacientes menores de 45 años con síntomas de disfunción límbica, hipotalámica y del tronco encefálico con anticuerpos anti-proteínas Ma suelen tener un tumor de células germinales testicular subyacente (Voltz et al, 1999). Los pacientes de mayor edad con síntomas neurológicos similares y otros tipos de cáncer tienen anticuerpos similares (Dalmau et al, 2004).

La encefalitis límbica puede producirse junto con anticuerpos anti-VGKC (Vincent et al, 2004). Estos pacientes con frecuencia desarrollan hiponatremia; sólo el 20% de los pacientes con estos anticuerpos tienen una neoplasia subyacente (es decir, timoma, CPCP). Los pacientes con tumores del timo y encefalitis límbica pueden tener anticuerpos contra antígenos desconocidos muy ricos en dendritas y membrana celular de neuronas del hipocampo. El cuadro clínico se parece al asociado con anticuerpos anti-VGKC (Anees et al, 2005).

Un síndrome recientemente descrito es la encefalitis paraneoplásica, que se produce en mujeres jóvenes con teratomas ováricos y anticuerpos contra antígenos que también están muy enriquecidos en el hipocampo (Vitaliani et al, 2005). Estas pacientes (y también los pacientes con anticuerpos anti-proteínas Ma) pueden tener hallazgos en la RM que incluyen alteraciones del lóbulo temporal mesial unilaterales o bilaterales que se visualizan mejor en imágenes de recuperación de inversión con atenuación del líquido (FLAIR) y potenciadas en T2 (Fig. 56G.1). Los antígenos diana son subunidades NR2

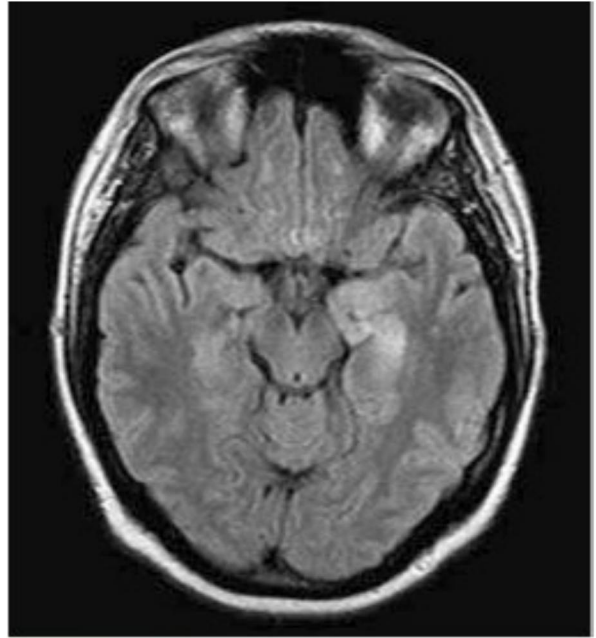


FIGURA 56G. 1 Resonancia magnética craneal de una paciente con encefalitis paraneoplásica asociada con un teratoma ovárico. La paciente presentó una depresión rápidamente progresiva y déficit de la memoria a corto plazo, con desarrollo posterior de crisis epilépticas, descenso del nivel de consciencia e hipoventilación. La RM mostró hiperintensidad FLAIR asimétrica con afectación de los lóbulos temporales mediales.

del receptor Af-metil-D-aspartato (NMDA) (Fig. 56G.2). Las pacientes con este trastorno desarrollan síntomas psiquiátricos importantes, crisis epilépticas, déficit de memoria, descenso del nivel de consciencia, discinesias y disfunción autónoma y, con frecuencia, necesitan ventilación mecánica.

Tratamiento

Por lo general, la EMP responde mal al tratamiento. Puede producirse una estabilización o mejoría de los síntomas con el tratamiento inmediato del tumor (Keime-Guibert et al. 1999; Sillevs et al, 2002). La encefalitis límbica es el síntoma que con mayor probabilidad mejorará al tratar el tumor y aplicar inmunomodulación con esteroides e inmunoglobulina por vía intravenosa (Gultekin et al, 2000). Cuando los antígenos son intracelulares, el valor terapéutico de la plasmáferesis o la inmunodepresión con ciclofosfamida y corticoides es incierto (Vernino et al, 2004). La única excepción es la encefalitis paraneoplásica asociada con anticuerpos anti-Ma2; en estos pacientes, el tratamiento del tumor (habitualmente, una neoplasia de células germinales testiculares) y la inmunoterapia producen una mejoría en el 35% de casos (Dalmau et al, 2004).

Cuando los antígenos se asocian con la membrana celular (receptores NMDA), la encefalitis asociada suele responder a la extirpación del tumor (normalmente, un teratoma) e inmunoterapia (corticoides,

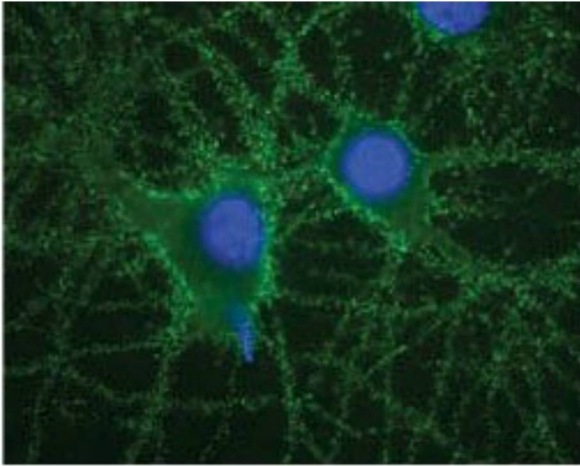


FIGURA 56G.2 Anticuerpos antísubunidades heterómetras NR1/NR2 del receptor NMDA en una paciente con encefalitis paraneoplásica y un teratoma ovárico. Las neuronas de hipocampo de ratas vivas incubadas con el LCR de la paciente se marcan con anticuerpos contra antígenos de la superficie celular; la caracterización posterior demostró que los antígenos son los heterómeros NR1/NR2 del receptor NMDA.

Ig i.v. o plasmaféresis) (Anees et al, 2005). La encefalitis asociada con anticuerpos anti-VGKC también responde a la inmunoterapia.

Opsoclonía-mioclónia paraneoplásica

Síntomas

La opsoclonía-mioclónia consiste en sacudidas conjugadas espontáneas, arrítmicas, de gran amplitud en todas las direcciones de la mirada, que se asocian con mioclonías de cabeza, tronco o piernas. En los niños, la opsoclonía-mioclónia paraneoplásica suele ser de inicio subagudo, con tambaleo y caída, lo cual lleva al diagnóstico erróneo de cerebelitis aguda. Estos síntomas iniciales van seguidos de sacudidas corporales, babeo, negación a caminar o sentarse, ataxia, opsoclonia, hipotonía, irritabilidad y alteraciones del sueño (Russo et al, 1997; Tate et al, 2005). Aunque los síntomas pueden resolverse espontáneamente, la mayoría de niños quedan con alteraciones de la conducta y retrasos psicomotores y del lenguaje. En los adultos, los síntomas oscilan entre opsoclonia con ataxia truncal leve y un síndrome más grave caracterizado por opsoclonia, mioclónia, ataxia y encefalopatía, que puede desembocar en estupor y muerte (Bataller et al, 2001). Raramente se producen remisiones espontáneas.

Asociación tumoral

En niños, la opsoclonía-mioclónia suele ser la manifestación de un neuroblastoma, aunque unos síntomas neurológicos similares pueden asociarse con infecciones víricas. Los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico tumoral en el 50% de casos. Los niños con neuroblastoma y opsoclonia pueden tener un mejor pronóstico tumoral que los que no presentan síntomas paraneoplásicos (Tate et al, 2005).

En los adultos se han descrito varios tumores subyacentes, aunque los más habituales son el CPCP y el cáncer de mama.

Respuestas inmunitarias

Las pacientes con cánceres de mama y ginecológicos suelen tener anticuerpos anti-Ri. En algunos pacientes adultos, en concreto aquellos con CPCP, y en el 5% de los niños con neuroblastoma, se detectan anticuerpos anti-Hu en el suero. Sin embargo, muchos adultos y niños con neuroblastoma no presentan anticuerpos antineoplásicos. Los estudios realizados en niños muestran que los anticuerpos contra antígenos de la superficie celular desconocidos son frecuentes (Blaes et al, 2005); estos hallazgos y la detección de la activación inmunitaria celular y la expansión de células B en el LCR apoyan la hipótesis de que el trastorno neurológico es inmunitario (Pranzatelli et al, 2004).

Tratamiento

La opsoclonía-mioclónia inducida por el neuroblastoma responde con frecuencia al tratamiento del tumor (quimioterapia), junto con prednisona, corticotropina, inmunoglobulina intravenosa o rituximab (Bell et al, 2006; Tate et al, 2005). Sin embargo, las secuelas del desarrollo y neurológicas son habituales (Russo et al, 1997). Las alteraciones del sueño pueden responder a la trazodona (Pranzatelli et al, 2005). La opsoclonía-mioclónia paraneoplásica del adulto puede responder parcialmente a inmunodepresión y a la inmunoglobulina intravenosa. Los pacientes en los que el tumor se trata inmediatamente, el pronóstico neurológico es mejor que en aquellos que no se tratan (Bataller et al, 2001). En este último grupo, el trastorno con frecuencia progresa hacia una encefalopatía grave y la muerte. Varios tratamientos producen una mejoría neurológica, entre los que se incluyen la depleción de IgG sérica con columnas de proteína A, clonazepam, piracetam, ácido valproico y tiamina (Batchelor et al, 1998).

Síndrome del hombre rígido

Síntomas

El síndrome del hombre rígido se caracteriza por una rigidez fluctuante de la musculatura axial, con espasmos superpuestos. La rigidez muscular afecta principalmente al tronco inferior y a las piernas, aunque puede extenderse a brazos, hombros y cuello. Los factores desencadenantes habituales de los espasmos musculares son un trastorno emocional y estímulos auditivos o somestésicos. Los estudios electrofisiológicos pueden mostrar actividad continua de las unidades motoras de los músculos rígidos, que mejora después del tratamiento con diazepam. La rigidez desaparece durante el sueño y con anestesia local o general. Los espasmos y la rigidez muscular pueden producirse como parte de una EMP (Meinck, 2001).

Asociación tumoral

La forma paraneoplásica del síndrome del hombre rígido suele asociarse con cáncer de mama o pulmón y a enfermedad de Hodgkin.

Respuestas inmunitarias

El principal autoantígeno de la forma paraneoplásica del trastorno es la anifisina. Los anticuerpos antianifisina también pueden produ-

cirse en pacientes con otros síndromes paraneoplásicos, como encefalitis. Aproximadamente en el 80% de los pacientes con síndrome del hombre rígido el trastorno se desarrolla como un fenómeno no paraneoplásico asociado con diabetes y poliendocrinopatía y, con frecuencia, anticuerpos anti-GAD (descarboxilasa del ácido glutámico) (Raju et al, 2005).

Tratamiento

El síndrome del hombre rígido paraneoplásico puede mejorar con el tratamiento del tumor y el uso de corticoides. Es útil administrar inmunoglobulina intravenosa a los pacientes con síndrome del hombre rígido no paraneoplásico (Dalakas et al, 2001; Vasconcelos y Dalakas, 2003). Debido a que la GAD y la anifisina forman parte de las sinapsis inhibitorias de ácido γ -aminobutírico/glicina y que ambos se localizan a nivel presináptico, es lógico pensar que la administración de inmunoglobulina intravenosa también puede mejorar los síntomas en los pacientes con autoanticuerpos antianfifisina. Los agentes potenciadores de GABA, como las benzodiazepinas, la gabapentina y el baclofeno, alivian los síntomas.

Neuronopatía sensitiva paraneoplásica

Síntomas

La NSP se caracteriza por una pérdida sensitiva progresiva que puede afectar a extremidades, tronco y cara y, a veces, una pérdida auditiva neurosensorial. Las disestesias dolorosas son frecuentes. Al inicio, los síntomas son asimétricos y pueden confundirse con una radiculopatía o una polineuropatía. Al final, se afectan todas las formas de sensibilidad y, al progresar, los déficits sensitivos producen ataxia, dificultad en la marcha y movimientos pseudoatetoides. La NSP puede desarrollarse sola o, con mayor frecuencia, asociada con EMP (Graus et al, 2001; Lucchinetti et al, 1998). En dos tercios de los pacientes, la disfunción neurológica precede al diagnóstico del cáncer. Habitualmente, los estudios de conducción nerviosa muestran potenciales de acción de los nervios sensitivos ausentes o de pequeña amplitud, aunque los estudios de los nervios motores y de onda F son normales. Estos hallazgos son compatibles con la afectación patológica de los ganglios de la raíz dorsal, pero algunos pacientes también tienen signos electrofisiológicos de neuropatía axonal y desmielinizante (Camdessanche et al, 2002; Oh et al, 2005). En los pacientes sin cáncer conocido debe sospecharse una NSP cuando los síntomas sensitivos son de evolución subaguda y asimétrica, y afectan al tronco y a los pares craneales, especialmente si el paciente es fumador. Con frecuencia, se observa un aumento de proteínas en el LCR, con pleocitosis, bandas oligoclonales y síntesis intratecal de IgG.

Asociación tumoral

Aproximadamente el 70% de los pacientes con NSP tienen cáncer de pulmón, normalmente CPCP, aunque prácticamente puede hallarse cualquier tipo de neoplasia.

Respuestas inmunitarias

En el suero de los pacientes con NSP y CPCP casi siempre se detectan anticuerpos anti-Hu, que raramente se encuentran en la NSP asociada con otros tumores (Molinuevo et al, 1998). En algunos pacien-

tes con NSP se han detectado anticuerpos antianfifisina y anti-CV2/CRMP5 (Antoine et al, 2001; Saiz et al, 1999).

Tratamiento

En estudios de pacientes con CPCP, NSP y EMP asociados con anticuerpos anti-Hu se observó que los síntomas neurológicos de los pacientes cuyos tumores respondieron totalmente al tratamiento tuvieron más probabilidades de estabilizarse o de mejorar, en comparación con aquellos cuyos tumores no se trataron o no respondieron al tratamiento (Graus et al, 2001; Sillevit et al, 2002). En algunos pacientes, el tratamiento inmediato con esteroides puede mejorar parcialmente los síntomas sensitivos (Oh et al, 1997a). Los efectos de la inmunoglobulina intravenosa, la ciclofosfamida o el rituximab son inciertos (Shams'ili et al, 2006; Vernino et al, 2004).

Vasculitis de nervio y músculo

Síntomas

La vasculitis de nervio y músculo suele observarse en hombres de edad avanzada. Se desarrolla una polineuropatía sensitivomotora dolorosa simétrica o asimétrica, subaguda o, con menor frecuencia, una mononeuropatía múltiple (Oh, 1997). Los hallazgos electrofisiológicos son compatibles con una degeneración axonal con afectación nerviosa sensitivomotora. La velocidad de sedimentación globular y la concentración de proteínas en el LCR están aumentadas. La histología de nervio y músculo muestra infiltrados inflamatorios intramurales y perivasculares formados por células T CD8⁺.

Asociación tumoral

El cáncer de pulmón de células pequeñas y, con menor frecuencia, el linfoma y el cáncer de colon, riñón, vías biliares, estómago y próstata, se asocian con esta vasculitis.

Respuestas inmunitarias

Habitualmente, no se asocian marcadores serológicos de paraneoplasia, aunque en algunos pacientes con CPCP se detectan anticuerpos anti-Hu. Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) se identifican en los pacientes con mononeuritis múltiple y cáncer hepatocelular o de colon.

Tratamiento

La vasculitis responde con frecuencia al tratamiento con esteroides, ciclofosfamida o ambos (Oh, 1997).

Neuropatías periféricas subagudas y crónicas

Síntomas

En los pacientes con cáncer es frecuente encontrar una neuropatía periférica leve, especialmente en las fases avanzadas de la enfermedad. La causa es multifactorial, e incluye déficits metabólicos y nutricionales, y toxicidad por quimioterapia. Puede desarrollarse una neuropatía sensitivomotora paraneoplásica antes o después del diagnóstico del cáncer. El inicio puede ser subagudo o agudo, y la evolución es progresiva. Las recaídas y las remisiones indican

una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) (Antoine et al, 1999).

Asociación tumoral

Los tumores que con mayor frecuencia se asocian con una neuropatía periférica son el cáncer de pulmón y el de mama.

Respuestas inmunitarias

No suelen encontrarse anticuerpos antineuronales en suero, aunque en algunos pacientes con cáncer de pulmón y timoma pueden detectarse anticuerpos anti-CV2/CRMP5 (Antoine et al, 2001).

Tratamiento

Los pacientes con signos electrofisiológicos de desmielinización pueden mejorar con esteroides o con inmunoglobulina intravenosa (Antoine et al, 1999).

Neuropatía periférica asociada con discrasias de células plasmáticas y linfoma de células B

La neuropatía se asocia con varias neoplasias malignas de células plasmáticas y linfocitos, como mieloma múltiple, mieloma osteoesclerótico, macroglobulinemia de Waldenström y linfoma de células B (Ropper y Gorson, 1998). Puede desarrollarse una neuropatía sensitivomotora en los pacientes con mieloma múltiple, que es similar a la que se observa en otros cánceres avanzados. Si el mieloma se complica con amiloidosis, los síntomas neurológicos con frecuencia incluyen disfunción autónoma y disestesias lancinantes y palpitantes (Ropper y Gorson, 1998). En ambos casos, el tratamiento del mieloma no afecta a los síntomas neurológicos.

El mieloma osteoesclerótico se asocia con frecuencia con una neuropatía sensitivomotora distal, simétrica, con síntomas de predominio motor, que parece una PDIC. Algunos pacientes con mieloma osteoesclerótico y neuropatía desarrollan síntomas adicionales indicativos del síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y lesiones cutáneas). El examen radiológico muestra una lesión osteoesclerótica solitaria o un número reducido de lesiones que tienden a afectar al esqueleto axial (tronco y huesos largos proximales) y conservar el cráneo. La neuropatía mejora con frecuencia con la irradiación de las lesiones óseas o con prednisona sola o combinada con melfalán (Dispenzieri et al, 2003; Rotta y Bradley, 1997). Algunos pacientes con síndrome POEMS y una neuropatía rápidamente progresiva han mejorado después del trasplante de células madre de sangre periférica (Dispenzieri et al, 2004). La plasmaféresis o la inmunoglobulina raramente son efectivas.

Entre los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, menos del 10% desarrollan una neuropatía sensitivomotora simétrica desmielinizante con afectación predominante de fibras sensitivas gruesas, especialmente las de la sensibilidad vibratoria. La paraproteína IgM a veces reacciona con la glucoproteína asociada con la mielina o con gangliósidos, incluidos GD1b y GM1 (Dimopoulos et al, 2000). La neuropatía puede responder al tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström, con plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa rituximab, clorambucilo, ciclofosfamida o fludarabina (Latov, 2000; Weide et al, 2000).

La enfermedad de Castelman o hiperplasia angiofolicular linfóide es un infrecuente trastorno que se superpone con el síndrome POEMS.

La presentación multicéntrica de este trastorno suele asociarse con células plasmáticas o con variantes de patología mixta; este trastorno requiere terapia sistémica, y el pronóstico es reservado. Se asocia con frecuencia con neuropatías paraneoplásicas, como neuropatía sensitivomotora dolorosa, neuropatía sensitivomotora recidivante crónica y neuropatía predominantemente motora (Vingerhoets et al, 1995). Los síntomas adicionales que indican un síndrome POEMS son habituales. Los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) muestran una mayor incidencia de enfermedad de Castelman, junto con el herpesvirus 8 humano; esta asociación vírica se produce en el 50% de los pacientes sin VIH. No hay anticuerpos séricos específicos, y los niveles séricos de interleucina 6 (IL-6) con frecuencia se hallan elevados (Dispenzieri y Gertz, 2005). El tratamiento de las complicaciones neurológicas debe centrarse en el trastorno primario (enfermedad de Castelman); se obtiene un beneficio variable con quimioterapia, interferón alfa, rituximab, anticuerpos antirreceptor de IL-6 y talidomida. Se produce una mejoría neurológica con plasmaféresis e inmunodepresión (Ku et al, 1995).

Se produce una polirradiculoneuropatía paraneoplásica aguda idéntica al síndrome de Guillain-Barré (SGB) con una frecuencia superior en pacientes con cáncer (Vigliani et al, 2004). La neoplasia hallada con mayor frecuencia es el linfoma de Hodgkin, pero se han descrito otros cánceres, como tumores sólidos. En algunos pacientes, el SGB puede ser la primera manifestación de la recidiva tumoral. El tratamiento es el mismo que en la forma del síndrome no relacionada con el cáncer y consiste en plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa, que no están contraindicadas en los pacientes con cáncer. Algunas pruebas sugieren que los pacientes con un SGB asociado con el cáncer tienen un peor resultado neurológico, en comparación con los pacientes con un SGB solo (Vigliani et al, 2004).

Hiperexcitabilidad nerviosa periférica

Síntomas

Se ha adoptado el término *hiperexcitabilidad nerviosa periférica* (HNP) para incluir un trastorno descrito previamente con diversos nombres (*neuromiotonía*, *mioquimia ondulante*, *síndrome de Isaac*) y el síndrome de calambres y fasciculaciones (Hart et al, 2002). Estos términos caracterizan las manifestaciones motoras de actividad espontánea y continua de las fibras musculares con origen en los nervios periféricos que pueden desencadenarse por una contracción muscular voluntaria. Los síntomas asociados con HNP incluyen torsiones, calambres, debilidad muscular, aumento de sudoración y salivación,seudomiotonía y déficits sensitivos. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con HNP presenta alteraciones del SNC, como cambios del estado de ánimo, irritabilidad, insomnio, delirios y alucinaciones. La electromiografía (EMG) muestra fibrilación, fasciculaciones y descargas mioquímicas electromiográficas (EMG) (descargas dobles, triples o múltiples de las unidades motoras) en la mayoría de los pacientes. Los pacientes con síndrome de calambres y fasciculaciones no presentan descargas mioquímicas.

Asociación tumoral

La HNP puede desarrollarse sin la asociación de un cáncer, pero cuando es paraneoplásica los tumores habituales son de timo y pulmón. El riesgo de un tumor subyacente es elevado en los pacientes mayores de 40 años, y muestra anticuerpos contra VGKC y receptor de la acetilcolina.

Respuestas inmunitarias

Muchos pacientes tienen anticuerpos anti-VGKC que contribuyen a la hiperexcitabilidad nerviosa al aumentar la secreción de acetilcolina, dando lugar a una prolongación del potencial de acción (Shillito et al, 1995). Los pacientes con HNP y timoma, con o sin MG, también pueden tener anticuerpos antirreceptor de la acetilcolina (Hart et al, 2002).

Tratamiento

La eliminación de los anticuerpos por plasmaféresis suele conseguir una mejoría (Van den Berg et al, 1999). Aunque se han descrito casos de respuestas a las inmunoglobulinas intravenosas, la mayoría indica poco o ningún beneficio. Algunos pacientes responden al tratamiento sintomático con antiepilépticos que bloquean los canales del sodio (p. ej., carbamazepina, fenitoína).

Síndrome de Lambert-Eaton (miasténico)

Síntomas

Los síntomas neurológicos habitualmente se desarrollan antes de que se diagnostique el tumor, y evolucionan gradualmente en semanas o meses. Con menor frecuencia, el inicio es agudo. Las manifestaciones habituales son cansancio, debilidad muscular, mialgia y parestesias. Más de la mitad de los pacientes tiene disautonomías colinérgicas que incluyen sequedad bucal, disfunción eréctil y visión borrosa (O'Suilleabhain et al, 1998). La disfunción transitoria de los pares craneales puede producir diplopía, ptosis o disfagia. La exploración neurológica muestra debilidad proximal, más en las piernas que en los brazos, y ausencia o disminución de los reflejos tendinosos, que pueden aumentar después de una breve contracción muscular. La potencia puede mejorar después de un ejercicio breve, pero el ejercicio continuado aumenta la debilidad. El diagnóstico se basa en los estudios electrofisiológicos. Los estudios de conducción nerviosa muestran potenciales de acción muscular de pequeña amplitud. Con frecuencias lentas de estimulación nerviosa repetitiva (2-5 Hz), se obtiene una respuesta disminuida superior al 10%. Con frecuencias rápidas de estimulación nerviosa repetitiva (20 Hz o superior) o después de una contracción muscular máxima voluntaria, se producen una facilitación y un aumento de la respuesta de por lo menos el 100%.

El SMLE puede asociarse con otros síndromes paraneoplásicos, como DCP y EMP (Mason et al, 1997). La recurrencia de un SMLE después de la remisión con frecuencia anuncia una recidiva tumoral.

Asociación tumoral

Aproximadamente el 60% de los pacientes con SMLE tienen CPCP o raramente otros tumores, como linfoma. Los casos no paraneoplásicos con frecuencia tienen síntomas de presentación más lentos y se asocian con otras patologías autoinmunitarias, como tiroiditis y diabetes mellitus resistente a la insulina (Wirtz et al, 2002).

Respuestas inmunitarias

Los pacientes con SMLE tienen anticuerpos séricos anti-VGCC de tipo P/Q (Motomura et al, 1997). Los anticuerpos interfieren en la liberación cuántica de acetilcolina en la unión neuromuscular

presináptica, originando un fallo en la transmisión neuromuscular. También se producen anticuerpos anti-VGCC tipo P/Q en un grupo de pacientes con CPCP y DCP (con o sin SMLE). Cuando el SMLE se asocia con EMP, los pacientes tienen con frecuencia anticuerpos anti-Hu.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con cáncer mejoran neurológicamente con el tratamiento combinado del cáncer y del SMLE, que incluye medicación para aumentar la liberación de acetilcolina e inmunomodulación (Sanders, 1995). El uso de 3,4-diaminopiridina produce una mejoría neurológica de moderada a intensa en el 80% de los pacientes. Si no se dispone de 3,4-diaminopiridina, la combinación de piridostigmina y guanidina puede ser beneficiosa (Oh et al, 1997b). La plasmaféresis y las inmunoglobulinas son útiles para tratar la debilidad grave; la potencia mejora en días o semanas, aunque los beneficios son transitorios (Bain et al, 1996). Debe considerarse la inmunodepresión a largo plazo con prednisona o azatioprina si los síntomas continúan a pesar del uso de 3,4-diaminopiridina.

Mi astenia gravis

Síntomas

La MG es un trastorno postsináptico de la transmisión neuromuscular. Las principales manifestaciones son debilidad y fatiga de los músculos esqueléticos, que mejora con el reposo y empeora con la actividad. En la mayoría de los pacientes se producen ptosis y diplopía, y los síntomas persisten localizados en los músculos extraoculares y palpebrales en el 15% de casos. En los restantes, la debilidad se generaliza, y la respiración puede alterarse hasta el extremo de requerir ventilación mecánica. Los reflejos tendinosos y la sensibilidad permanecen normales.

Asociación tumoral

En el 10% de los pacientes con MG se encuentra un tumor epitelial tónico (timoma o carcinoma tímico), y un tercio de los pacientes con timoma desarrolla MG. En algunos casos, se ha descrito MG asociada con otros tumores, como tumores de la glándula tiroidea, CPCP, cáncer de mama y linfoma.

Respuestas inmunitarias

Se encuentran anticuerpos antirreceptor de la acetilcolina en el 80 al 90% de los pacientes con MG generalizada y en el 70% de los casos con MG ocular. La MG relacionada con un timoma casi siempre se asocia con anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina, pero no con anticuerpos anti-MusK. Los pacientes con un timoma con frecuencia tienen otros anticuerpos contra proteínas del músculo esquelético, como titina y otras (Somnier y Engel, 2002).

Tratamiento

El tratamiento se dirige primero hacia el tumor subyacente. Las estrategias adicionales incluyen tratamiento sintomático (p. ej., anticolinésterásicos), inmunomodulación (plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa) e inmunodepresión (esteroides, azatioprina, etc.).

Dermatomiositis

Síntomas

La dermatomiositis y la polimiositis son enfermedades inflamatorias inmunitarias del músculo. Existe una asociación entre cáncer y dermatomiositis en los adultos, pero no está tan clara la asociación con el cáncer para la polimiositis (Leow y Goh, 1997). Los síntomas de la dermatomiositis paraneoplásica son iguales a los de los pacientes sin cáncer. Los cambios cutáneos incluyen pigmentación de los párpados (eritema en heliotropo) con edema y lesiones eritematosas en los nudillos. Se ha sugerido que la presencia de ulceraciones cutáneas necróticas y prurito es indicativa de un cáncer subyacente (Mahe et al, 2003). La presentación característica es el inicio subagudo de debilidad muscular proximal. Es habitual la afectación de los flexores del cuello, músculos faríngeos y músculos respiratorios, y pueden causar aspiración e hipoventilación. Los reflejos tendinosos y la sensibilidad son normales. Las concentraciones séricas de creatinina están elevadas con frecuencia, aunque ocasionalmente los niveles son normales, incluso en los pacientes con debilidad muscular profunda. El EMG muestra actividad espontánea aumentada (fibrilaciones, ondas agudas positivas y descargas repetitivas complejas), y unidades polifásicas de amplitud baja y corta duración con la activación voluntaria. La histología muscular muestra infiltrados inflamatorios (en la dermatomiositis predominan las células T CD4⁺, mientras que en la polimiositis lo hacen las CD8⁺) y necrosis muscular; la presencia de atrofia perifascicular es característica de la dermatomiositis.

Asociación tumoral

Se asocian diversos tumores con dermatomiositis. Los más habituales son neoplasias malignas de mama, pulmón, ovario y estómago. Están asociados con menor frecuencia los de cáncer de páncreas, timoma, tumores de células germinales, melanoma, cáncer nasofaríngeo y linfoma.

Respuestas inmunitarias

En los pacientes con dermatomiositis se encuentran alteraciones en la inmunidad humoral y celular, aunque se desconoce el antígeno diana. Un anticuerpo dirigido contra la histidil-ARNt sintetasa (anti-Jo-1) se encuentra habitualmente en los pacientes con una neumopatía intersticial.

Tratamiento

En algunos pacientes, los síntomas musculares y dermatológicos mejoran casualmente con el tratamiento del tumor. No se dispone de estudios sobre la eficacia de los inmunodepresores en la dermatomiositis asociada con el cáncer, pero parece lógico utilizar estrategias similares a las que se utilizan en las dermatomiositis no paraneoplásicas (esteroides, azatioprina, inmunoglobulinas) (Amato y Barohn, 1997).

Miopatía necrotizante aguda

Síntomas

Este trastorno infrecuente se caracteriza por el inicio agudo de debilidad muscular proximal dolorosa de rápida generalización y afecta-

ción de los músculos respiratorios y faríngeos. Las concentraciones séricas de creatinina se hallan notablemente elevadas, y los estudios electrofisiológicos muestran hallazgos miopáticos. La histología muscular muestra cambios necróticos intensos, con infiltrados mínimos o no inflamatorios. Las causas de una miopatía necrotizante aguda en los pacientes con cáncer incluyen rabdomiólisis inducida por citocinas y quimioterapia (Anderlini et al, 1995).

Asociación tumoral

La miopatía necrotizante aguda se asocia con varios tumores sólidos, como carcinoma de pulmón, vejiga, mama y tubo digestivo (Levin et al, 1998).

Respuestas inmunitarias

No se ha identificado una respuesta inmunitaria.

Tratamiento

El tratamiento del tumor raramente produce una mejoría neurológica (Levin et al, 1998).

Síndromes visuales paraneoplásicos

Síntomas

La afectación paraneoplásica del sistema visual puede afectar a la retina y, con menor frecuencia, a la úvea y a los nervios ópticos (Thirkill, 2005). Debido a la rareza de los síndromes visuales paraneoplásicos, las consideraciones más importantes son la infiltración metastásica de los nervios ópticos, los efectos tóxicos de la quimioterapia o la radioterapia y la anemia grave. Los síntomas de la retinopatía paraneoplásica son fotosensibilidad, pérdida de visión progresiva y de la percepción de los colores, escotomas centrales o en anillo y ceguera nocturna. El electróretinograma (ERG) registra una atenuación de las respuestas fotópicas y escotópicas. El examen del fondo de ojo muestra un estrechamiento arteriolar no específico. Cuando se afecta un ojo, en el otro los síntomas aparecen en días o semanas. Los estudios de imagen y la evaluación del LCR son anodinos. La retinopatía asociada con el melanoma (RAM) afecta a los pacientes con melanoma cutáneo metastásico (Boeck et al, 1997). Los pacientes presentan clásicamente de forma aguda ceguera nocturna y fotopsias brillantes, parpadeantes o pulsátiles. Con frecuencia, los síntomas progresan hacia una pérdida visual completa. Típicamente, el ERG muestra una reducción en la amplitud de la onda b.

La neuritis óptica paraneoplásica es muy infrecuente y, aunque puede desarrollarse de forma aislada, suele asociarse con EMR. El inicio es subagudo, con pérdida visual bilateral, indolora. Puede existir papiledema.

Asociación tumoral

El CPCP es el tumor asociado con mayor frecuencia con la retinopatía paraneoplásica, además del melanoma y RAM.

Respuestas inmunitarias

En algunos pacientes, se detectan anticuerpos séricos que reaccionan específicamente con las proteínas retinianas. Originalmente, se

utilizó el término *retinopatía asociada con cáncer* para describir a los pacientes con anticuerpos antirreoverina, una proteína de unión del calcio específica de la retina. Actualmente, se identifican los anticuerpos frente a otros antígenos retinianos, como la proteína 1 tipo *tubby* y el receptor nuclear específico de los fotorreceptores. Los anticuerpos antienolasa se asocian predominantemente con alteraciones del cono central, y pueden producirse sin un cáncer asociado (Adamus et al, 2004). Los pacientes con RAM suelen tener anticuerpos que reaccionan frente a las células bipolares de la retina. En algunos pacientes con EMP y uveítis se detectan anticuerpos anti-CV2/CRMP5.

Tratamiento

Aunque las retinopatías paraneoplásicas raramente mejoran con tratamiento, se han descrito respuestas a esteroides, plasmaféresis e inmunoglobulinas (Keltner et al, 2001).

Bibliografía

- Adamus, G., Ren, G., & Weleber, R. G., 2004, Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy, *BMC Ophthalmol*, vol. 4, p. 5
- Albert, M. L., Darnell, J. C., Bender, A., et al. 1998, Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration, *Nat Med*, vol. 11, pp. 1321-1324
- Amato, A. A., & Barohn, R. J. 1997, Idiopathic inflammatory myopathies, *Neurol Clin*, vol. 15, pp. 615-648
- Anees, B. M., Vitaliani, R., Taylor, R. A., et al. 2005, Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates, *Brain*, vol. 128, pp. 1764-1777
- Anderlini, P., Buzaid, A. C., & Legha, S. S. 1995, Acute rhabdomyolysis after concurrent administration of interleukin-2, interferon-alfa, and chemotherapy for metastatic melanoma, *Cancer*, vol. 76, pp. 678-679
- Antoine, J. C., Honnorat, J., Camdessanche, J. P., et al. 2001, Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy, *Ann Neurol*, vol. 49, pp. 214-221
- Antoine, J. C., Mosnier, J. F., Absi, L., et al. 1999, Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 67, pp. 7-14
- Bain, P. G., Motomura, M., Newsom-Davis, J., et al. 1996, Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, *Neurology*, vol. 47, pp. 678-683
- Bataller, L., Graus, E., Saiz, A., & Vilchez, J. J. 2001, Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus, *Brain*, vol. 124, pp. 437-443
- Batchelor, T. T., Platten, M., & Hochberg, F. H. 1998, Immunoadsorption therapy for paraneoplastic syndromes, *J Neuro-oncol*, vol. 40, pp. 131-136
- Bell, J., Moran, C., & Blatt, J. 2006, Response to rituximab in a child with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus, *Pediatr Blood Cancer*, Epub ahead of print.
- Benyahia, B., Liblau, R., Merle-Béral, H., et al. 1999, Cell-mediated auto-immunity in paraneoplastic neurologic syndromes with anti-Hu antibodies, *Ann Neurol*, vol. 45, pp. 162-167
- Blaes, F., Fuhhuber, V., Korfei, M., et al. 2005, Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome, *Ann Neurol*, vol. 58, pp. 313-317
- Blaes, F., Strittmatter, M., Merkelbach, S., et al. 1999, Intravenous immunoglobulins in the therapy of paraneoplastic neurological disorders, *J Neurol*, vol. 246, pp. 299-303
- Boeck, K., Hofmann, S., Klopfer, M., et al. 1997, Melanoma-associated paraneoplastic retinopathy: case report and review of the literature, *Br J Dermatol*, vol. 137, pp. 457-460
- Camdessanche, J. P., Antoine, J. C., Honnorat, J., et al. 2002, Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients, *Brain*, vol. 125, pp. 166-175
- Dalakas, M. C., Fujii, M., Li, M., et al. 2001, High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 1870-1876
- Dalmau, J., Graus, F., Villarejo, A., et al. 2004, Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis, *Brain*, vol. 127, pp. 1831-1844
- Dalmau, J., Gultekin, H. S., & Posner, J. B. 1999, Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology, *Brain Pathol*, vol. 9, pp. 275-284
- David, Y. B., Warner, E., Levitan, M., et al. 1996, Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis and immunoglobulin: a case report, *Cancer*, vol. 78, pp. 2153-2156
- De Giorgio, R., Bovara, M., Barbara, G., et al. 2003, Anti-Hu-induced neuronal apoptosis underlying paraneoplastic gut dysmotility, *Gastroenterology*, vol. 125, pp. 70-79
- Dimopoulos, M. A., Panayiotidis, P., Mouloupoulos, L. A., et al. 2000, Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management, *J Clin Oncol*, vol. 18, pp. 214-226
- Dispenzieri, A., & Gertz, M. A. 2005, Treatment of Castleman's disease, *Curr Treat Options Oncol*, vol. 6, pp. 255-266
- Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Lacy, M. Q., et al. 2003, POEMS syndrome: definitions and long-term outcome, *Blood*, vol. 101, pp. 2496-2506
- Dispenzieri, A., Moreno-Aspitia, A., Suarez, G. A., et al. 2004, Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature, *Blood*, vol. 104, pp. 3400-3407
- Graus, F., Dalmau, J., Rene, R., et al. 1997a, Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival, *J Clin Oncol*, vol. 15, pp. 2866-2872
- Graus, F., Dalmau, J., Valldeoriola, F., et al. 1997b, Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease, *J Neuroimmunol*, vol. 74, pp. 55-61
- Graus, F., Keime-Guibert, F., Rene, R., et al. 2001, Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients, *Brain*, vol. 124, pp. 1138-1148
- Graus, F., Lang, B., Pozo-Rosich, P., et al. 2002, P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer, *Neurology*, vol. 59, pp. 764-766
- Graus, F., Delattre, J. Y., Antoine, J. C., et al. 2004, Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 75, pp. 1135-1140
- Gultekin, S. H., Rosenfeld, M. R., Voltz, R., et al. 2000, Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings, and tumor association in 50 patients, *Brain*, vol. 123, pp. 1481-1494
- Hart, I. K., Maddison, P., Newsom-Davis, J., et al. 2002, Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability, *Brain*, vol. 125, pp. 1887-1895
- Keime-Guibert, F., Graus, F., Broet, P., et al. 1999, Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor, *Neurology*, vol. 53, pp. 1719-1723
- Keltner, J. L., Thirkill, C. E., & Yip, P. T. 2001, Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: 11 new cases and a review of 51 previously published cases, *J Neuro-ophthalmol*, vol. 21, pp. 173-187
- Ku, A., Lachmann, E., Tunkel, R., & Nagler, W. 1995, Severe polyneuropathy: initial manifestation of Castleman's disease associated with POEMS syndrome, *Arch Phys Med Rehab*, vol. 76, pp. 692-694
- Latov, N. 2000, Prognosis of neuropathy with monoclonal gammopathy, *Muscle Nerve*, vol. 23, pp. 150-152
- Leow, Y. H., & Goh, C. L. 1997, Malignancy in adult dermatomyositis, *Int J Dermatol*, vol. 36, pp. 904-907
- Levin, M. I., Mozaffar, T., Al Lozi, M. T., & Pestronk, A. 1998, Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features, *Neurology*, vol. 50, pp. 764-767
- Lucchinetti, C. F., Kimmel, D. W., & Lennon, V. A. 1998, Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies, *Neurology*, vol. 50, pp. 652-657
- Mahe, E., Descamps, V., Burnouf, M., & Crickx, B. 2003, A helpful clinical sign predictive of cancer in adult dermatomyositis: cutaneous necrosis, *Arch Dermatol*, vol. 139, p. 539

- Mason, W. P., Graus, F., Lang, B., et al. 1997, Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, *Brain*, vol. 120, pp. 1279-1300
- Meinck, H. M. 2001, Stiff man syndrome, *CNS Drugs*, vol. 15, pp. 515-526
- Miyamoto, K., Kato, T., Watanabe, H., et al. 2002, A case of paraneoplastic syndrome accompanied by two types of cancer, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 72, pp. 408-409
- Molinuevo, J. L., Graus, F., Rene, R., et al. 1998, Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy, *Ann Neurol*, vol. 44, pp. 976-980
- Motomura, M., Lang, B., Johnston, I., et al. 1997, Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, *J Neurol Sci*, vol. 147, pp. 35-42
- Oh, S. J. 1997, Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system, *Neurol Clin*, vol. 15, pp. 849-863
- Oh, S. J., Dropcho, E. J., & Claussen, G. C. 1997a, Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy responding to early aggressive immunotherapy: report of two cases and review of literature, *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 1576-1582
- Oh, S. J., Gurtekin, Y., Dropcho, E. J., et al. 2005, Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study, *Clin Neurophysiol*, vol. 116, pp. 28-34
- Oh, S. J., Kim, D. S., Head, T. C., & Claussen, G. C. 1997b, Low-dose guanidine and pyridostigmine: relatively safe and effective long-term symptomatic therapy in Lambert-Eaton myasthenic syndrome, *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 1146-1152
- O'Suilleabhain, P., Low, P. A., & Lennon, V. A. 1998, Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates, *Neurology*, vol. 50, pp. 88-93
- Pranzatelli, M. R., Tate, E. D., Dukart, W. S., et al. 2005, Sleep disturbance and rage attacks in opsoclonus-myoclonus syndrome: response to trazodone, *J Pediatr*, vol. 147, pp. 372-378
- Pranzatelli, M. R., Travelstead, A. L., Tate, E. D., et al. 2004, CSF B-cell expansion in opsoclonus-myoclonus syndrome: a biomarker of disease activity, *Mov Disord*, vol. 19, pp. 770-777
- Raju, R., Foote, J., Banga, J. P., et al. 2005, Analysis of GAD65 autoantibodies in stiff-person syndrome patients, *J Immunol*, vol. 175, pp. 7755-7762
- Rees, J. H., Hain, S. F., Johnson, M. R., et al. 2001, The role of (18F) fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders, *Brain*, vol. 124, pp. 2223-2231
- Ropper, A. H., & Gorson, K. C. 1998, Neuropathies associated with paraproteinemia, *N Engl J Med*, vol. 338, pp. 1601-1607
- Rotta, F. T., & Bradley, W. G. 1997, Marked improvement of severe polyneuropathy associated with multifocal osteosclerotic myeloma following surgery, radiation, and chemotherapy, *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 1035-1037
- Russo, C., Cohn, S. L., Petrucci, M. J., & de Alarcon, P. A. 1997, Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group, *Med Pediatr Oncol*, vol. 28, pp. 284-288
- Saiz, A., Dalmau, J., Butler, M. H., et al. 1999, Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 66, pp. 214-217
- Sanders, D. B. 1995, Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune-mediated mechanisms, and update on therapies, *Ann Neurol*, vol. 37, pp. S63-S73
- Shams'ili, S., de Beukelaar, J., Gratama, J. W., et al. 2006, An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes, *J Neurol*, vol. 253, pp. 16-20
- Shams'ili, S., Grefkens, J., de Leeuw, B., et al. 2003, Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients, *Brain*, vol. 126, pp. 1409-1418
- Shillito, P., Molenaar, P. C., Vincent, A., et al. 1995, Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves, *Ann Neurol*, vol. 38, pp. 714-722
- Sillevis, S. P., Grefkens, J., de Leeuw, B., et al. 2002, Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy, *J Neurol*, vol. 249, pp. 745-753
- Sommer, C., Weishaupt, A., Brinkhoff, J., et al. 2005, Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin, *Lancet*, vol. 365, pp. 1406-1411
- Somnier, F. E., & Engel, P. J. 2002, The occurrence of anti-titin antibodies and thymomas: a population survey of MG 1970-1999, *Neurology*, vol. 59, pp. 92-98
- Tanaka, K., Tanaka, M., Inuzuka, T., et al. 1999, Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuropathy with anti-Hu antibody, *J Neurol Sci*, vol. 163, pp. 159-162
- Tate, E. D., Allison, T. J., Pranzatelli, M. R., & Verhulst, S. J. 2005, Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome, *J Pediatr Oncol Nurs*, vol. 22, pp. 8-19
- Thirkill, C. E. 2005, Cancer-induced, immune-mediated ocular degenerations, *Ocul Immunol Inflamm*, vol. 13, pp. 119-131
- van den Berg, J. S., Van Engelen, B. G., Boerman, R. H., & De Baets, M. H. 1999, Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin, *J Neurol*, vol. 246, pp. 623-625
- Vasconcelos, O. M., & Dalakas, M. C. 2003, Stiff-person syndrome, *Curr Treat Options Neurol*, vol. 5, pp. 79-90
- Vedeler, C. A., Antoine, J. C., Giometto, B., et al. 2006, Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force, *Eur J Neurol*, vol. 13, pp. 682-690
- Vemino, S., O'Neill, B. P., Marks, R. S., et al. 2004, Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders, *Neuro-oncol*, vol. 6, pp. 55-62
- Vemino, S., Tuite, P., Adler, C. H., et al. 2002, Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma, *Ann Neurol*, vol. 51, pp. 625-630
- Vigliani, M. C., Magistrello, M., Polo, P., et al. 2004, Risk of cancer in patients with Guillain-Barré syndrome (GBS): a population-based study, *J Neurol*, vol. 251, pp. 321-326
- Vincent, A., Buckley, C., Schott, J. M., et al. 2004, Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis, *Brain*, vol. 127, pp. 701-712
- Vingerhoets, F., Kuntzer, T., Delacretaz, E., et al. 1995, Chronic relapsing neuropathy associated with Castleman's disease (angiofollicular lymph node hyperplasia), *Eur Neurol*, vol. 35, pp. 336-340
- Vitaliani, R., Mason, W., Anees, B., et al. 2005, Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma, *Ann Neurol*, vol. 58, pp. 594-604
- Voltz, R., Gultekin, S. H., Rosenfeld, M. R., et al. 1999, A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer, *N Engl J Med*, vol. 340, pp. 1788-1795
- Weide, R., Heymanns, J., & Koppler, H. 2000, The polyneuropathy associated with Waldenström's macroglobulinaemia can be treated effectively with chemotherapy and the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab, *Brit J Haematol*, vol. 109, pp. 838-841
- Wirtz, P. W., Smallegange, T. M., Wintzen, A. R., & Verschuuren, J. J. 2002, Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases, *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 104, pp. 359-363
- Younes-Mhenni, S., Janier, M. F., Cinotti, L., et al. 2004, FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes, *Brain*, vol. 127, pp. 2331-2338
- Yu, Z., Kryzer, T. J., Griesmann, G. E., et al. 2001, CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma related autoimmunity, *Ann Neurol*, vol. 49, pp. 146-154

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

INFECCIONES DEL SISTEMA
NERVIOSO*Asliok Yerma*

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de mortalidad y discapacidad en todo el mundo, a pesar de los grandes avances que se han producido en las últimas décadas en prevención y tratamiento. La simplicidad genética de muchos microbios permite que sigan una rápida evolución y desarrollen ventajas selectivas que causan una variación en las manifestaciones clínicas y en la resistencia farmacológica. Cada patógeno puede provocar distintas enfermedades, lo que dificulta el diagnóstico. Además, los rápidos viajes globales, el movimiento de la población, los cambios ambientales y la propia medicina (uso de antibióticos e inmunosupresores) pueden cambiar significativamente el efecto de la enfermedad infecciosa en la humanidad. Las infecciones deben incluirse en el diagnóstico diferencial de síndromes no infecciosos que afectan a diferentes sistemas del organismo, incluido el sistema nervioso central (SNC).

El SNC está protegido del entorno por la barrera hematoencefálica, que consiste en una tupida red de capilares. La función de esta barrera es impedir la entrada en el espacio subaracnoideo y el cerebro de patógenos, células inflamatorias y macromoléculas. Sin embargo, la barrera hematoencefálica no puede controlar la inventiva y plasticidad de muchos microorganismos. Numerosos patógenos poseen mecanismos altamente especializados (aunque todavía mal conocidos), que les permiten superar la barrera hematoencefálica y entrar en el SNC. Por ejemplo, ciertas bacterias y hongos fuertemente encapsulados disponen de componentes de superficie que les sirven para atravesar esta tupida red de capilares y entrar en el cerebro. El grado de especialización necesaria para que estos mecanismos funcionen adecuadamente se puede comprender si se tiene en cuenta la capacidad para provocar meningitis que tienen sólo ciertos serotipos de un mismo microorganismo dentro de una misma especie. Las cepas de tipo 3 de los estreptococos del grupo B causan prácticamente todos los casos de meningitis neonatal estreptocócica, aunque los otros serotipos son la causa de un número importante de infecciones fuera del SNC. Esta disparidad parece deberse únicamente a la disposición de los componentes de glucosa de los polisacáridos capsulares. Otros serotipos del estreptococo del grupo B casi nunca causan meningitis neonatal, si bien sus cápsulas poseen los mismos cuatro componentes de glucosa, aunque con una disposición diferente. Otra estrategia utilizada por algunos microorganismos patógenos, tales como el virus del herpes simple y el virus de la rabia, para penetrar en el sistema nervioso consiste en trasladarse utilizando el transporte axonal retrógrado de los nervios periféricos hasta alcanzar el SNC.

Muchos microorganismos infecciosos poseen un tropismo muy específico para determinadas localizaciones dentro del SNC, incluso para un tipo específico de célula. En la poliomielitis, por ejemplo, el virus que provoca esta enfermedad tiene tropismo únicamente para

las células del asta anterior de la médula espinal y de las motoneuronas homólogas del tronco encefálico. No sabemos por qué sólo una pequeña parte de todas las infecciones provocadas por el virus de la poliomielitis afecta al SNC. La poliomielitis se observa en menos del 1% de todas las infecciones causadas por este virus en humanos.

En condiciones adecuadas para su supervivencia, prácticamente todos los microorganismos patógenos humanos hasta ahora conocidos pueden provocar una infección del SNC. Hay agentes infecciosos del SNC bien conocidos desde hace mucho tiempo que pueden aparecer en otros lugares del planeta, debido al gran número de viajes a larga distancia que realizan los humanos actualmente y a los cambios que se están produciendo en el entorno. Por ejemplo, el espectacular avance del virus del Nilo Occidental de un único foco en la ciudad de Nueva York en 1999 a toda Norteamérica en el verano de 2004 ha extendido la alarma. La liberación intencionada de esporas mortales de *Bacillus anthracis* en Estados Unidos en 2001 desató el miedo y la preocupación sobre la realidad de las armas biológicas. La posibilidad de que una serie de agentes infecciosos aparezcan en nuevos lugares y con características distintas a las conocidas exige que las autoridades sanitarias, los investigadores y los médicos permanezcan alertas y no dejen de plantearse cualquier hipótesis a la hora de considerar muchas enfermedades del cerebro que no tienen fácil explicación. Por otro lado, durante las últimas décadas han ido apareciendo patógenos totalmente nuevos, por lo que no dejan de detectarse nuevos tipos de infecciones del SNC. El papel desempeñado por los agentes infecciosos en la etiología de ciertas enfermedades del cerebro que anteriormente se pensaba que no eran de origen infeccioso es un tema al que los neurólogos prestan cada vez más atención. Por ejemplo, en la actualidad, prácticamente toda la comunidad científica acepta que el virus de Epstein-Barr es la causa del linfoma primario del SNC en los pacientes infectados por VIH.

La introducción de los antibióticos, los antivíricos, los antimicóticos y los antiparasitarios indujo a algunos científicos a creer que las enfermedades infecciosas podrían ser rápidamente eliminadas de la faz de la Tierra y pasarían a ser sólo historia. Se producen y comercializan cientos de medicamentos que son eficaces contra bacterias, virus, hongos y parásitos. Sin embargo, actualmente se sabe que, conforme vamos produciendo y utilizando agentes antimicrobianos más eficaces y sofisticados, los microorganismos patógenos van, al mismo tiempo, desarrollando nuevas estrategias para sobrevivir y contrarrestar el efecto de las armas terapéuticas utilizadas por los humanos. Se está produciendo un aumento alarmante de la resistencia a los antibióticos por parte de todos los tipos de patógenos. Hay enfermedades que se pensaba que habían sido erradicadas en los países desarrollados (p. ej., la tuberculosis del SNC) y han reaparecido en