

FIGURA 80.16 Histogramas de tamaño-frecuencia de fibras del nervio safeno mielinicas (FM) (izquierda) y amielinicas (FA) (derecha) de dos gemelos afectados por neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma tipo II (barras azules) y nervios de pacientes control (barras verdes). En los pacientes, el número de fibras mielinicas fue menor de 500/mm² y el de las fibras amielinicas fue menor de 10.000/mm².

festaciones autónomas que afecta a niños de la etnia judía asquenazi. Los síntomas comienzan al nacer e incluyen poca succión, deglución descoordinada por dismotilidad esofágica, episodios de vómitos, infecciones pulmonares recurrentes en gran medida por descoordinación orofaríngea, episodios de fiebre e inestabilidad cardiovascular. Los estímulos emocionales provocan episodios de hipertensión, sudoración profusa y una importante coloración de la piel causada por un defectuoso control autónomo. La hipotonía en la infancia contribuye al retraso motor. Posteriormente se hacen evidentes la hiporreflexia, la insensibilidad al dolor, la ataxia de la marcha, el freno en el crecimiento y la escoliosis. En el examen físico también pueden evidenciarse alteraciones en la lagrimación (ausencia de sobreproducción de lágrimas al llorar), ausencia de papilas filiformes en la lengua que le dan una apariencia lisa, e hipersensibilidad pupilar a agentes parasimpaticomiméticos. Los pacientes con disautonomía familiar son susceptibles de presentar «tormentas» autónomas periódicas, denominadas *crisis autónomas*. Se producen en el 40% de los pacientes,

habitualmente en respuesta al estrés, físico o emocional. También tienden a desarrollar hipoxemia profunda y taquipnea después de una anestesia o un viaje a grandes alturas por un descenso de la respuesta respiratoria a hipercapnia e hipoxia. En pacientes de mayor edad, pueden aparecer manifestaciones clínicas de hipotensión ortostática, que pocas veces ocasionan un síncope por adaptación de la autorregulación cerebrovascular. Al crecer, la maduración sexual de los niños se retrasa, pero se han producido embarazos normales y los hombres han sido padres.

Las VCN motoras suelen ser normales, mientras que los SNAP tienen con frecuencia amplitudes reducidas. En la biopsia del nervio safeno se observa una importante reducción en la densidad de los axones desmielinizados y de las fibras pequeñas mielinicas, incluso en los pacientes más jóvenes. El número de neuronas en los ganglios simpáticos, parasimpáticos y espinales se encuentra reducido. En los vasos sanguíneos periféricos también se observa la ausencia de terminaciones nerviosas autónomas. Los estudios genéticos han relacionado la enfermedad con el cromosoma 9q31-q33. El diagnóstico se establece por la detección genética molecular del gen *IKBKAP*, que codifica una proteína esencial denominada IKAP del complejo humano de elongación. La mutación mayor de la DF es una mutación de corte «*splicing*» que resulta en un corte aberrante, específico del tejido, del ARNm (Slaugenhaupt y Gusella, 2002). Se cree que el complejo de elongación interviene en la regulación del transporte de la superficie celular de exocitosis y su alteración causa la disregulación de la endocitosis neural.

La DF es una alteración potencialmente fatal con una alta mortalidad debida a neumonía por aspiración o crisis autónomas. La mejor atención en los tratamientos de apoyo ha permitido mejorar la supervivencia hasta la madurez. Existe una probabilidad superior al 50% de que los lactantes con disautonomía familiar lleguen a los 30 años de edad (Gold-von Simson y Axelrod, 2006).

Neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma tipo IV

La NHSa tipo IV es una rara alteración autónoma recesiva caracterizada por una insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, episodios reiterados de fiebre, piel gruesa y callosa, uñas distróficas, comportamiento de automutilación y un leve retraso mental asociado con labilidad emocional e hiperactividad. Los reflejos tendinosos y los SNAP están conservados, pero las respuestas cutáneas simpáticas están ausentes. En los nervios cutáneos sensitivos se observa una pérdida selectiva de los axones amielínicos y pequeñas fibras mielinicas. La confirmación de la alteración neuropática en los casos de insensibilidad congénita al dolor sin signos neurológicos aparentes depende del estudio morfométrico de las fibras mielinicas y amielinicas en las muestras de biopsia de nervio safeno y está apoyada por pruebas sensitivas cuantitativas y por la ausencia de sudoración por la prueba cuantitativa del reflejo axonal sudomotor. La inyección intradérmica de histamina produce un habón, aunque no una respuesta completamente desarrollada. La biopsia de piel demuestra una pérdida de las fibras nerviosas intradérmicas y de glándulas sudoríparas desprovistas de fibras nerviosas (Verzè et al, 2000). El *loci* del gen para la NHSa tipo IV se ha ubicado en el cromosoma 1q21-22. Las mutaciones en el gen *trkA* que codifica el receptor de la tirosinquinasa para el factor de crecimiento del nervio (FCN) se han descrito en pacientes con NHSa tipo IV (Indo, 2002). Estos hallazgos indican que el sistema FCN-trkA desempeña un papel crucial en el desarrollo de las fibras amielinicas nociceptivas y sudomotoras.

Los casos clínicamente similares con pérdida selectiva sólo de fibras mielínicas pequeñas han sido denominados como NHTA tipo V. Estos pacientes no tienen retraso mental. Se han encontrado mutaciones en el gen *trkA* en algunos de estos casos, lo que indicaría que las dos alteraciones pueden ser alélicas (Houlden et al, 2001a). Un trastorno relacionado con una pérdida de percepción de dolor profundo, pero sudoración normal, se ha relacionado con el cromosoma 1p13.2-pl 1.2 que codifica el gen *NGF* (Minde et al, 2004).

Abordaje y tratamiento

La prevención de fracturas de estrés y úlceras plantares es de capital importancia. Esto puede lograrse si se cuidan meticulosamente los pies, se evita caminar descalzo, se inspeccionan a diario los pies y los zapatos, y se mantiene un cuidado adecuado de la piel con cremas hidratantes. Cuando se desarrollan úlceras plantares, debe evitarse la presión producida por el peso corporal hasta su completa curación. La infusión de pamidronato, un bisfosfonato, puede ser de gran ayuda en el tratamiento de la artropatía neurogénica de Charcot. Por el momento, ningún tratamiento específico retrasa de manera efectiva la progresión de ninguna de las NHTA.

Neuropatía asociada con ataxias espinocerebelosas

La ataxia de Friedreich es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva que se caracteriza por degeneración de las neuronas sensitivas largas y de los tractos espinocerebelosos, miocardiopatía y una incidencia mayor de diabetes (v. Capítulo 76). Incluso en los estadios tempranos de la enfermedad, el examen revela arreflexia de miembros inferiores y afectación de la sensación de la posición articular y de la sensibilidad vibratoria, con preservación de la sensibilidad al dolor y a la temperatura. En el 90% de los casos aproximadamente los pacientes presentan pie cavo y dedos «en martillo».

Las VCN motoras se encuentran normales o están algo reducidas, y los SNAP están invariablemente ausentes o reducidos. En el nervio safeno se produce una pérdida selectiva de las fibras mielínicas gruesas. La ataxia de Friedreich es el resultado de una gran expansión repetida de un triplete GAA en el cromosoma 9q13-q21.1 que lleva a la pérdida de la expresión de frataxina (v. Capítulo 76). La afectación del nervio periférico se asocia con otras ataxias espinocerebelosas, la más notable la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (AEC3) en pacientes ancianos y SCA tipo 4, tipo 18 y sobre todo en SCA tipo 25. Se ha descrito una SCA autosómica recesiva y una neuropatía periférica con elevación de α -fetoproteína sérica, no relacionada con la ataxia-telangiectasia (Izatt et al, 2004).

Eritromelalgia primaria

La eritromelalgia hereditaria o primaria es un raro trastorno neuropático autosómico dominante caracterizado por ataques recurrentes de eritema y dolor urente intenso de manos y pies en respuesta al calor leve o al ejercicio moderado. Como alivio, los pacientes con frecuencia intentan enfriar las áreas afectadas. Estos síntomas pueden causar una discapacidad significativa. Los pacientes suelen tener un estado normal entre los episodios. Las mutaciones en el canal de sodio Na(v) 1.7 codificado por el gen *SCN9A* son las responsables del síndrome. El canal de sodio dependiente del voltaje, Na(v) 1.7 se expresa con preferencia en neuronas pequeñas de los ganglios de las raíces dorsales. Sus mutaciones causan un aumento de la actividad de las

neuronas del ganglio de la raíz dorsal y una sensibilidad al dolor incrementada (Choi et al, 2006; Waxman, 2007). Otras mutaciones en *SCN9A* que causan una pérdida de la función de Na(v) 1.7 dan lugar al trastorno opuesto de «incapacidad congénita de sufrir dolor», lo que destaca la importancia del canal de sodio en la nocicepción (Cox et al, 2006). El ligamiento entre dolor y temperatura en la eritromelalgia coincide con otras enfermedades de los canales de sodio. No existe ningún tratamiento eficaz. Se han usado ácido acetilsalicílico, gel de lidocaína, en parche o infusión, anticonvulsivos, antidepressivos tricíclicos y vasoactivos, con diversos resultados.

Una forma secundaria de eritromelalgia está causada por la policitemia vera y otros trastornos mieloproliferativos.

Polineuropatía amiloide familiar

La polineuropatía amiloide familiar (PAF) es un grupo de alteraciones autosómicas dominantes caracterizadas por un depósito extracelular de amiloide en los nervios periféricos y en otros órganos. El amiloide es una proteína fibrilar caracterizada por: 1) una birrefringencia verde de las secciones marcadas con rojo Congo visto a la luz polarizada; 2) la presencia de amiloide fibrilar de 10 nm no ramificado en el microscopio electrónico, y 3) una estructura en hoja plegada beta en la difracción de rayos X. Se sabe que más de 20 proteínas diferentes presentan cambios conformacionales que causan la generación de depósitos amiloides en los tejidos. Estos depósitos pueden extenderse o limitarse a ciertos órganos (amiloidosis localizada). La presentación clínica depende de los órganos afectados y del tamaño de las fibras de amiloide. En la PAF una de tres proteínas aberrantes (transtirretina, apolipoproteína A1 o gelsolina [Falk et al, 1997]) puede encontrarse en los nervios periféricos. Estos dos últimos son raros y limitados a algunas familias. En la amiloidosis sistémica primaria, adquirida, polipéptidos de la cadena ligera de inmunoglobulina de origen se depositan en los tejidos como amiloide, denominado *amiloide AL* (v. «Amiloidosis primaria sistémica» posteriormente).

La clasificación de la PAF suele basarse en la presentación clínica. El progreso en la comprensión de la composición de la proteína y de la genética molecular de estas alteraciones justifica los diferentes enfoques (Tabla 80.16).

Amiloidosis por transtirretina (polineuropatía amiloide familiar de tipos I y II)

La mayoría de los pacientes con PAF tiene mutaciones de la proteína plasmática transtirretina (TTR). Ésta es una proteína transportadora para tiroxina y proteínas que se ligan al retinol. Se sintetiza sobre todo en el hígado y en el plexo coroideo, y es un polipéptido de cadena simple de 127 residuos de aminoácidos. El gen para la TTR se localiza en el cromosoma 18q11.2-q12.1. La mayoría de pacientes son heterocigotos a las mutaciones del gen *TTR* (más de 90 descritas) que producen la transcripción de proteínas aberrantes con predisposición hacia la formación de amiloide que se deposita en el nervio periférico, corazón, riñones, ojos y, a veces, leptomeninges.

Las polineuropatías relacionadas con la TTR se presentan con dos fenotipos distintos. Los casos originales descritos por Andrade en Portugal se denominan como PAF del tipo I. Otros dos grandes focos de pacientes fueron encontrados en Suecia y Japón. Ésta es la forma más común de PAF y se observó en 30 países diferentes y en varios grupos étnicos (Ando et al, 2005). La neuropatía comienza insidiosamente en la tercera y en la cuarta décadas de la vida con una afectación sensitiva disociada (pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica) en las extre-

TABLA 80.16 Neuropatías familiares amiloideas

PROTEÍNA ABERRANTE	TIPO	DÉCADA DE COMIENZO	NEUROPATÍA	LESIONES ASOCIADAS
TTR	PAF I	Tercera a la quinta	Sensitivomotora y autónoma	Corazón, riñón
TTR	PAF II	Cuarta a la quinta	Síndrome del túnel carpiano	Corazón
Apolipoproteína A1	PAF III	Tercera a la cuarta	Sensitivomotora	Riñón, úlcera péptica
Gelsolina	PAF IV	Tercera	Craneal	Distrofia reticular corneal

PAF: neuropatía familiar amiloidea; TTR: transtirretina.

midades inferiores, a veces asociadas con un dolor lancinante o parestias. Puede ser difícil diagnosticar el trastorno por su similitud con otras neuropatías (Ikeda, 2007; Plante-Bordeneuve, 2007). La disfunción autónoma habitualmente incluye impotencia, hipotensión postural, disfunción vesical, anhidrosis distal y pupilas anormales con márgenes festoneados. Los síntomas gastrointestinales son estreñimiento alternado con diarreas, vaciamiento gástrico retardado y una importante pérdida de peso. A veces se desarrolla la forma generalizada con pérdida sensitiva, atrofia distal, debilidad y arreflexia. En el organismo el amiloide se deposita en el vitreo ocular, corazón y riñones. La alteración es implacablemente progresiva y en general los pacientes fallecen a causa de una insuficiencia renal o cardíaca o por malnutrición entre los 10 y 15 años después del comienzo de la enfermedad.

Los estudios electrofisiológicos revelan una neuropatía axonal distal que afecta, en primer lugar y de forma más importante, a las fibras sensitivas que a las fibras motoras. Entre los cambios tempranos se incluyen baja amplitud o ausencia de SNAP, una reducción leve de la amplitud de los CMAP, y preservación de las velocidades de conducción motora. La evidencia de denervación se encuentra en los músculos distales de las piernas. Hasta que se disponga de estudios bioquímicos y genéticos específicos, el diagnóstico puede confirmarse por la presencia de amiloide en las muestras de tejido de biopsia. En los casos tempranos, en la biopsia de nervio safeno se observa una pérdida predominante de fibras pequeñas mielínicas y amielínicas, así como depósitos de amiloide entre el endoneuro o alrededor de la *vasa nervorum*. La inmunofijación con anticuerpos para TTR puede identificar con frecuencia el tipo específico de amiloide. El patrón de afectación miocárdica varía de acuerdo con mutaciones de TTR específicas. En varias, aunque no en todas, las mutaciones hay evidencias de infiltración miocárdica en la ecocardiografía. Los mecanismos de lesión de las fibras nerviosas y su relación con los depósitos de amiloide son parcialmente conocidos. Se ha propuesto que el depósito preferencial de amiloide en los ganglios autónomos y sensitivos interfiere con la función neuronal, lo que lleva a la degeneración axonal dependiente de la longitud. Una teoría alternativa indica que el edema endoneural asociado con depósito de amiloide en los vasos sanguíneos y el endoneuro da como resultado una lesión isquémica de la fibra nerviosa. Sin embargo, esto no explica la afectación selectiva de fibras nerviosas de menor tamaño.

Rukavina et al describen una forma más restringida de la enfermedad, conocida como PAF tipo II, que se presenta con síndrome del túnel carpiano en la cuarta o en la quinta décadas de la vida y una progresión lenta hacia una polineuropatía periférica. No hay manifestaciones autónomas. Es frecuente la opacidad del vitreo y puede desarrollarse una afectación cardíaca. La descompresión quirúrgica del túnel carpiano proporciona el alivio de los síntomas. La demostración de infiltración amiloide del flexor retináculo obtenida por cirugía establece el diagnóstico.

Se han identificado más de 90 diferentes sustituciones de aminoácidos de la proteína TTR como causantes de los fenotipos, conocidas como *PAF Iy II*. Entre éstas, la sustitución de valina por metionina en la posición 30 (*VaBOMet*) es, con diferencia, el grupo más frecuentemente hallado en las distintas áreas de Portugal, Suecia y Japón. Entre otras variantes de la TTR se incluyen las sustituciones isoleucina 33, alanina 60 y tirosina 77, que tienen características similares de polineuropatía generalizada con grados variables de afectación autónoma. La sustitución de una serina en la posición 84 y de histidina en la 58 son las dos mutaciones de TTR detectadas más habitualmente en la PAF tipo II. La edad de comienzo varía bastante para las diferentes mutaciones de TTR. Incluso en familias con la mutación *VaBOMet* hay una variación en la edad de comienzo en diferentes regiones geográficas (Ikeda et al, 2002). Mutaciones específicas de TTR pueden producir fenotipos únicos con amiloidosis predominantemente cardíaca o de las leptomeninges (Hund et al, 2001).

Amiloidosis por apolipoproteína A1 (polineuropatía amiloide familiar tipo III, van Allen)

Las manifestaciones clínicas de la variante tipo III son muy similares a las de la tipo I, excepto por la temprana afectación renal y la alta incidencia de úlcera duodenal entre los individuos afectados. La uremia es la causa más común de muerte, y suele ocurrir entre los 12 y 15 años después del comienzo de la neuropatía. Algunos pacientes también pueden tener hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e impotencia. Un fragmento aberrante de la apolipoproteína A1 con la sustitución de arginina por glicina se acumula en los tejidos de los pacientes con PAF tipo III.

Amiloidosis por gelsolina (polineuropatía amiloide familiar de tipo IV, Meretoja)

La amiloidosis por gelsolina es un trastorno autosómico dominante descrito por primera vez en Finlandia, aunque a continuación se comunicaron casos aislados en otros países. Los síntomas comienzan en la tercera década de la vida con cataratas causadas por una fina cadena de filamentos amiloides, conocidos como *distrofia corneal reticular*, que continúa en la quinta década con neuropatías craneales progresivas con una importante parálisis facial y cambios en la piel que producen una habitual piel «en bolsa» sobre una cara atrófica. Pueden verse afectados otros pares craneales (VIII, XI y XII) y pueden desarrollarse signos bulbares, que causan a veces una aspiración, junto con neuropatía periférica leve y síndrome del túnel carpiano, pero sin una disfunción autónoma significativa.

La gelsolina, la proteína amiloide aislada de los tejidos de PAF tipo IV, es una proteína ligadora de actina encontrada en el plasma, leucocitos y otros tipos celulares. La gelsolina plasmática proviene

en gran parte del músculo. Parece ser que funciona como agente eliminador de la actina por su unión en el plasma. El gen de gelsolina se identificó en el cromosoma 9. Las sustituciones de aminoácidos (asparagina o tirosina en la posición 187) generan una forma mutante de gelsolina amiloide. La gelsolina plasmática mutante se deposita en los tejidos, sobre todo nervios y piel.

Las mutaciones en los genes que codifican fibrinógeno A, apolipoproteína A-II, lisozima y cistatina C se asocian con una forma no neuropática de amiloidosis familiar y están más allá de los objetivos de este capítulo.

Diagnóstico de polineuropatía amiloide familiar por ADN

El diagnóstico de PAF requiere diversos pasos. Inicialmente, el diagnóstico se establece al confirmar la presencia de amiloide en el nervio, el músculo, en biopsias rectales o en una biopsia de grasa subcutánea abdominal u otros tejidos que se han extirpado en el momento de realizar procedimientos no relacionados. La inmunofijación utilizando anticuerpos específicos sobre una de las tres proteínas aberrantes puede identificar cuál es la proteína responsable. En casos esporádicos, la proteína AL que es la amiloidosis más común debería ser excluida buscando una discrasia clonal de células plasmáticas (v. «Amiloidosis primaria sistémica» posteriormente). Si no existen evidencias de que haya una discrasia de células plasmáticas, la TTR puede identificarse por fijación isoelectrica del suero, separando las variantes y la forma salvaje de la TTR. Los hallazgos de una variante de TTR deberían guiar la utilización de otras pruebas genéticas. El ADN aislado de leucocitos periféricos o de los tejidos puede ser amplificado por la reacción en cadena de la polimerasa, y se pueden emplear sondas de oligonucleótidos específicos para amplificar las regiones de los genes de interés, demostrando de ese modo las mutaciones puntuales específicas. Se dispone de pruebas de ADN para la mayoría de las mutaciones comunes de TTR (*Met-30, Ile-33, Ala-60, Tyr-77, Ser-84*) en los laboratorios de referencia. Sin embargo, un resultado negativo no excluye la existencia de una mutación de la transtiretina. El análisis de las mutaciones del gen entero de TTR detecta más del 99% de las mutaciones amiloidogénicas.

Tratamiento

El pronóstico de la amiloidosis por TTR vaná con la mutación específica, con la edad de inicio y con los órganos afectados. Debido a que no existe ningún tratamiento específico, las medidas de apoyo resultan esenciales tanto para la neuropatía como para la afectación de órganos sistémicos; entre ellas se incluyen también el marcapasos cardíaco, la hemodiálisis, la nutrición parenteral y la terapia física. Dado que aproximadamente el 90% de las TTR se sintetiza en el hígado, el trasplante ortotópico de hígado se ha propuesto como un tratamiento definitivo de esta alteración. El trasplante da como resultado una rápida limpieza de la variante TTR del suero, que puede disminuir la progresión de los déficits neurológicos en los pacientes con neuropatía leve y detener el grado de degeneración axonal, pero la disfunción autónoma no se ve modificada (Adams et al, 2000; Stangou y Hawkins, 2004). La supervivencia a los 5 años es de casi el 80%. Globalmente, un 60% se estabilizan, un 20% mejoran y un 20% presentan una mala evolución. El trasplante hepático se recomienda en pacientes menores de 50 años, con neuropatía leve (que les permite caminar sin ayuda) y sin afectación cardíaca ni renal significativa. El trasplante no es efectivo en la amiloidosis cardíaca o de las leptomeninges. En algunos casos de mu-

tación no *Val30Met*, a pesar del trasplante hepático, la TTR amiloidogénica sigue depositándose en el corazón y el vitreo, según la «plantilla» existente de amiloide (Stangou et al, 1998). Se ha realizado un trasplante combinado de hígado y riñón en algunos pacientes con afectación renal grave. En pacientes con una mutación TTR *Tyr77*, la neuropatía y la miocardiopatía progresiva pueden seguir después del trasplante hepático. Un trasplante combinado de hígado y corazón en un paciente con la misma mutación produjo una leve mejoría de la neuropatía periférica. Otros tratamientos alternativos con agentes que estabilizan la variante de la TTR e inhiben la formación fibrilar están siendo objeto de investigación.

Neuropatía porfirica

Las porfirias hepáticas agudas son un grupo de trastornos metabólicos de herencia autosómica dominante que se manifiestan como una neuropatía motora potencialmente mortal, grave, aguda o subaguda, dolor abdominal, disfunción autónoma y manifestaciones neuropsiquiátricas (Albers y Fink, 2004). Se cree que el gen existe en una de cada 80.000 personas, aunque sólo un tercio de las personas afectadas manifiestan síntomas de la enfermedad. Las principales formas de porfiria incluyen porfiria intermitente aguda (PIA), porfiria variegata y coproporfiria hereditaria. Los defectos básicos son una reducción del 50% en la hidroximetilbilano sintasa (también conocida como porfobilinógeno desaminasa) en la PIA, de protoporfirinógeno IX oxidasa en la porfiria variegata y de coproporfirinógeno oxidasa en la coproporfiria, que causan anomalías de la síntesis del hemo. Cada anomalía de la actividad enzimática provoca una hiperproducción compensadora de las porfirinas y sus precursores por regulación de la retroalimentación negativa por el hemo de la enzima primera y limitante de la velocidad de la vía biosintética del hemo, la ácido S-aminolevulínico sintasa (ALA-S). Una cuarta alteración denominada *plumboporfiria* es hereditaria con un rasgo autosómico recesivo y es causada por una deficiencia de la enzima ácido 5-aminolevulínico (ALA) deshidratasa (Tabla 80.17). Se han identificado más de 90 mutaciones en el gen *PBG* desaminasa que disminuyen la actividad de la enzima y que pueden causar PIA (Eider et al, 1997). Este defecto enzimático parcial permanece latente hasta que diversos factores precipitantes desencadenan un ataque agudo. Entre los factores precipitantes se incluyen algunos fármacos inductores, el ciclo menstrual, el consumo de alcohol, las hormonas y el ayuno (intencionado o durante el transcurso de una enfermedad). Los factores precipitantes comparten la habilidad de inducir la síntesis de 8-ALA sintasa hepática, la enzima limitante del grado de la biosíntesis del hemo, lo que lleva a la sobreproducción y sobreexcreción de PBG y 5-ALA.

Manifestaciones clínicas del ataque agudo de porfiria

Las manifestaciones neurológicas de todas las formas de porfiria agudas son idénticas. Todos los síntomas clínicos pueden explicarse por disfunción del sistema nervioso autónomo, SNP y SNC. De forma característica, los ataques de porfiria ocurren durante la tercera y la cuarta décadas de la vida son cinco veces más graves y frecuentes en las mujeres que en los hombres. Los síntomas más frecuentes de presentación son dolor abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento importante. Estos síntomas pueden producirse días antes de las manifestaciones neurológicas. Las manifestaciones autónomas son taquicardia, hipertensión lábil, hipotensión ortostática y dificultades durante la micción. Sólo unos pocos pacientes presentan una progresión y desanollan una

TABLA 80.17 Neuropatías por porfirias				
	PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE	PORFIRIA VARIEGATA	COPROPORFIRIA HEREDITARIA	PLUMBOPORFIRIA
Defecto enzimático	PBG desaminasa	Protoporfirinógeno oxidasa	Coproporfirinógeno oxidasa	ALA deshidratasa
Herencia	AD	AD	AD	AR
Cromosoma	11q24	1q22	3q12	9q34
Erupción fotosensible	NO	Presente	Presente	No
Excreción de porfirinas				
Orina				
PBG	+++	+++	+++	0
ALA	+++	+++	+++	+++
Uro	+	+	+	Negativo
Copro	Negativo	++	+++	+
Heces				
Copro	Negativo	+	+++	Negativo
Proto	Negativo	+++	+	+

+++ , ++ , + : indicación relativa de la cantidad excretada.
AD : autosómica dominante; ALA : ácido aminolevulínico; AR : autosómica recesiva; copro : coproporfirina; PBG : porfobilinógeno; proto : protoporfirina; uro : uroporfirina.

afectación grave como neuropatía motora y afectación del SNC, en forma de psicosis y epilepsia. El comienzo de la neuropatía predominantemente motora es subagudo, con debilidad muscular proximal, asimétrica y generalizada de los músculos que se desarrolla en días o semanas. Los brazos se ven afectados al principio con más frecuencia que las piernas, y los músculos esencialmente comprometidos son los proximales. La actividad muscular previa al comienzo de los síntomas puede influir en el patrón de debilidad. La debilidad facial y bulbar es común. En casos graves, puede desarrollarse una cuadriplejía flácida con insuficiencia respiratoria. Este cuadro puede ser similar a un síndrome de Guillain-Barré. La pérdida muscular rápidamente progresiva es una característica llamativa. Los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes, pero de forma paradójica los del tobillo pueden estar mantenidos. Puede producirse una afectación sensitiva con una distribución distal «en guante y calcetín» o que puede afectar al tronco o a la parte proximal de los miembros en un patrón inusual de «traje de baño». En casos excepcionales una neuropatía motora radial bilateral sin dolor abdominal puede ser la única manifestación de la PIA (King et al, 2002). El grado de afectación es variable. Algunos pacientes recobran la función de manera rápida, lo que indica una agresión neuronal tóxico-metabólica aguda reversible. Los pacientes que presentan una debilidad fija causada por degeneración axonal mejoran de forma lenta (media de tiempo de recuperación, 10,6 meses para músculos proximales y casi el doble para músculos distales). Entre otras manifestaciones del SNC durante los ataques graves se incluyen ansiedad, confusión, delirium, convulsiones y coma.

Los pacientes con PV y CPH desarrollan fotosensibilidad cutánea durante la vida adulta. Las manifestaciones de la piel consisten en ampollas, hiperpigmentación, hipertrichosis y aumento de la fragilidad capilar. La PIA se produce en todos los grupos étnicos, pero es más común en individuos escandinavos o descendientes de ingleses. La PV es también común entre sudafricanos y descendientes de afrikaans.

Estudios de laboratorio

La característica bioquímica de los ataques de porfiria es una importante elevación del PBG y ALA en sangre y orina. Los análisis enzimáticos pueden ser confusos y no deben usarse en vez del análisis de las porfirinas. Las pruebas de diagnóstico rápido en orina para PBG como

las pruebas de Watson-Schwartz y Hoesch dan resultados positivos durante casi todos los ataques agudos, por lo que se utilizan en urgencias. El resultado de una prueba positiva debe confirmarse con determinaciones urinarias cuantitativas de PBG y ALA. Las concentraciones urinarias de ALA y PBG pueden disminuir rápidamente después de un ataque de PV o CPH, pero continúan siendo altas en la PIA. Posteriormente es necesario realizar el estudio para protoporfirinas y coproporfirinas en heces para distinguir PV y CPH de la PIA. El diagnóstico de la deficiencia de S-ALA deshidratasa se confirma por el aumento en la excreción urinaria de ALA sin un aumento acompañante de PBG. Algunas medicaciones y alteraciones diferentes de las porfirias se asocian con el incremento de porfirias urinarias como ocurre, por ejemplo, en el envenenamiento por plomo, enfermedad renal, alcoholismo, insuficiencia renal crónica durante la hemodiálisis y tirosinemia hereditaria. El LCR es normal. La hiponatremia es frecuente y se relaciona con la liberación inadecuada de hormona antidiurética.

Los estudios electrofisiológicos en pacientes con neuropatía porfirica revelan una baja amplitud de los CMAP, aunque con una velocidad de conducción motora normal o ligeramente lenta. Los SNAP están reducidos en amplitud o se encuentran ausentes. El EMG obtenido en las etapas iniciales de la enfermedad revela un pobre reclutamiento de las unidades de potenciales motores normales. Los cambios denervatorios aparecen tardíamente, en primer lugar en los músculos paraespinales y proximales y después en los músculos distales. Los resultados de los estudios morfológicos confirman la degeneración axonal dependiente de la longitud y una pérdida preferencial de axones largos mielínicos.

Patogenia

El mecanismo de la lesión nerviosa axonal continúa siendo incierto. Las dos hipótesis principales implican a la deficiencia neuronal de hemo con deficiencia en el metabolismo energético o a una neurotoxicidad directa de ALA.

Abordaje y tratamiento

El tratamiento de los pacientes con porfiria hepática aguda comprende tres importantes pasos: 1) prevención de las crisis; 2) dismi-

nir la actividad de la enzima 5-ALA sintetasa a fin de reducir la producción de porfirinas, y 3) tratamiento de apoyo. Entre los fármacos inductores, los barbitúricos son los precipitantes más frecuentes, seguidos por las sulfonamidas, analgésicos, hipnóticos no barbitúricos, anticonvulsivos y hormonas sexuales femeninas. Deberían evitarse el ayuno voluntario y el consumo de alcohol. Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas pueden ser efectivos en las mujeres que presentan crisis recurrentes relacionadas con el ciclo menstrual. Las crisis deben tratarse rápidamente, como se indica en la Figura 80.17. En primer lugar deben suspenderse todos los fármacos que el paciente está tomando y que pudieran ser responsables de la crisis. Debe administrarse una dieta con un alto contenido en hidratos de carbono por vía oral o por sonda nasogástrica (al menos 400 g/día, o su equivalente en infusiones de levulosa o glucosa), ya que esto disminuye la producción del precursor de porfirinas. Si los síntomas continúan o los déficits neurológicos progresan durante las 24 horas posteriores a la carga de hidratos de carbono debe administrarse hematina (un hidróxido del hemo), ya que puede disminuir la actividad de la 5-ALA sintetasa hepática y restaurar las funciones del citocromo al reponer el déficit endógeno de hemo. La terapia con hematina, a la dosis recomendada de 6 inyecciones de 4 mg/kg de peso en intervalos de 12 horas, reduce de forma considerable los precursores de porfirinas en suero y orina, y conlleva una mejoría clínica en más del 80% de las crisis. El único estudio controlado indica que el beneficio clínico de la hematina es un poco más reducido. Se ha sugerido que la administración temprana de la hematina podría corregir la lesión metabólica antes de que la lesión neuronal se vuelva irreparable.

El tratamiento de apoyo consiste en la corrección del equilibrio hidroelectrolítico, la monitorización cercana de la función respiratoria y la terapia física. Puede ser necesario administrar suplementos de vitamina B₆ y bloqueadores β para controlar la taquicardia. El dolor abdominal puede controlarse con analgésicos habituales, aunque en ocasiones puede ser necesario administrar opioides. La sedación con clorpromazina suele ser efectiva. El tratamiento de las convulsiones es difícil, ya que la mayoría de los fármacos pueden exacerbar la enfermedad. El diazepam por vía intravenosa o el sulfato de magnesio administrado por vía parenteral son fármacos efectivos y seguros para controlar las convulsiones durante el episodio agudo. Debe buscarse una enfermedad latente en todos los familiares de riesgo.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry (angioqueratoma corporal difuso) es una alteración del depósito lisosomal, hereditaria, ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, lo que permite la acumulación del glucolípido globotriacilceramida (ceramidetrihexosida) en las células endoteliales vasculares del riñón, corazón, cerebro y piel. Con el tiempo se produce una enfermedad vascular progresiva que lleva a insuficiencia renal, enfermedad cardíaca y accidentes cerebrovasculares. La afectación de la piel se manifiesta con la presencia de los habituales angioqueratomas, que consisten en telangiectasias *punctata* de color rojo oscuro, localizadas en general en la parte baja del tronco, las nalgas o el escroto (Fig. 80.18). Una neuropatía dolorosa de pequeñas fibras aparece en la niñez o la adolescencia. De hecho, debe sospecharse una enfermedad de Fabry en un niño o joven con una neuropatía sensitiva dolorosa grave, y deben investigarse todas las lesiones cutáneas porque suelen ser escasas y es fácil que se pasen por alto. Los síntomas son parestesias distales y dolor lancinante que se intensifican con el ejercicio, con la fiebre o en los ambientes con altas temperaturas. La disfunción autónoma se manifiesta por la disminución de la sudoración, alteración de la formación de saliva o lágrimas y disminución de la motilidad. Algunos pacientes presentan una pérdida auditiva (Barras y Mair, 2006; Vibert et al, 2006). Excepto por la alteración de la sensación de la temperatura, los signos neurológicos están ausentes. Las mujeres portadoras a menudo presentan algún grado de afectación clínica pero pocas veces desarrollan una insuficiencia renal, que es característica de los hombres afectados.

Las VCN están algo reducidas en dos tercios de los pacientes. La disposición del glucolípido en las neuronas pequeñas de los ganglios periféricos autónomos ocasiona una degeneración neuronal y una pérdida selectiva de fibras mielínicas y amielínicas que pueden observarse en las biopsias del nervio safeno. En cuanto a su ultraestructura, las células perineurales, endoteliales y periepiteliales contienen inclusiones glucolípídicas laminadas. Los extendidos de leucocitos o fibroblastos de la piel se utilizan para realizar el diagnóstico con la prueba de α -galactosidasa.

Los analgésicos, la fenitoína o la carbamazepina, junto con la disminución de la exposición a los factores agravantes son efectivos para controlar el dolor. La terapia de reemplazo con α -galactosidasa

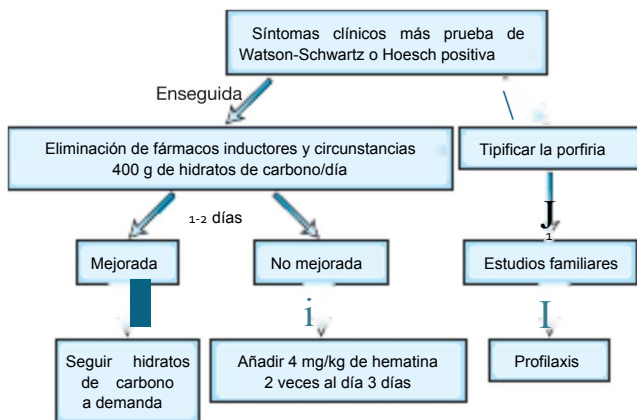


FIGURA 80.17 Tratamiento de los ataques agudos

de porfiria. (Adaptada de: Bosch, E. R y Pierach, C. A. 1987, «Acute hepatic porphyria», en *Current therapy in neurologic disease*, ed. R.T. Johnson, Decker, Toronto.)



FIGURA 80.1 8 Enfermedad de Fabry. Los angiokeratomas habituales se acumulan en la parte baja del tronco.

A recombinante ha demostrado ser segura y efectiva para remover los depósitos de globotriacilceramida del endotelio microvascular en los órganos afectados (Eng et al, 2001) y para causar una mejoría de la función autónoma (Ries et al, 2006). El trasplante renal puede corregir el defecto bioquímico, aliviando el dolor y recuperando parcialmente la sudoración.

Leucodistrofias con neuropatías

Las leucodistrofias son causadas por alteraciones hereditarias del metabolismo de la mielina que pueden afectar tanto al SNC como al SNP. La afectación periférica se observa en la leucodistrofia metacromática (MLD), enfermedad de Krabbe, adrenomieloneuropatía y el síndrome de Cockayne. El reconocimiento de una neuropatía asociada puede ser útil cuando se realiza el diagnóstico diferencial de la leucodistrofia subyacente. Las mutaciones puntuales en la proteína proteolipídica, el principal componente de la mielina del SNC, causan un espectro de alteraciones de éste relacionadas con el cromosoma X, sin neuropatía periférica, entre las que se incluyen la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y la paraparesia espástica hereditaria. La proteína proteolipídica se expresa también en las células de Schwann y en la mielina periférica compacta. La ausencia de la expresión de esta proteína causada por una mutación por cambio del punto de corte produce neuropatía desmielinizante con manifestaciones menos graves en el SNC (Gabern et al, 1997).

Leucodistrofia metacromática

La leucodistrofia metacromática (LDM) es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo sulfátido causada por deficiencia de la enzima lisosomal arilsulfatasa-A (ASA) y por la subsiguiente acumulación de sulfátidos en el cerebro, nervio periférico y otros tejidos. La acumulación de sulfátidos afecta a la mielina central y periférica ocasionando una desmielinización progresiva. El gen A&4 se localiza en el cromosoma 22q13, en el que se han identificado más de 60 mutaciones. Algunas mutaciones genéticas se correlacionan con diferentes fenotipos clínicos.

Se ha clasificado en tres formas clínicas según la edad de comienzo: 1) infantil (de los 6 meses a los 2 años); 2) juvenil (3 a 16 años), y 3) adulta. La afectación del nervio periférico que se caracteriza por una progresiva alteración de la marcha, hipotonía y arreflexia en los

miembros inferiores es una manifestación temprana que frecuentemente va seguida por la afección del SNC en la LDM infantil y juvenil. Al contrario, en la LDM del adulto las alteraciones de la conducta y una progresiva demencia predominan sobre los signos neurológicos. Una mutación puntual homocigota se ha descrito en un paciente adulto que presentaba una afectación aislada de tipo polineuropático y sin afectación del SNC (Felice et al, 2000). En los casos infantiles y juveniles se ha descrito un importante enlentecimiento de la conducción nerviosa. La mayoría de los pacientes adultos presentan VCN reducidas y un retardo en la latencia de los potenciales evocados visuales y somatosensitivos. En la biopsia de los nervios se observan una desmielinización segmentaria extensa y una vaina de mielina anormalmente fina, junto con inclusiones metacromáticas en las células de Schwann y macrófagos. Estas alteraciones son comunes a todas las variantes clínicas de LDM y, por ello, la biopsia de nervio periférico ofrece la posibilidad de confirmar el diagnóstico, aunque hoy día rara vez es necesario realizarla. La RM cerebral, el aumento de la excreción urinaria de sulfátido y una concentración anormal de enzima ASA en leucocitos o fibroblastos confirman el diagnóstico sin necesidad de realizar pruebas invasivas.

El trasplante de médula ósea puede aumentar suficientemente las concentraciones cerebrales de ASA como para detener la progresión de la enfermedad.

Leucodistrofia globoide celular

La leucodistrofia globoide celular o enfermedad de Krabbe es una enfermedad autosómica recesiva causada por una deficiencia hereditaria de la enzima lisosomal galactocerebrósida P-galactosidasa. El gen de la enfermedad de Krabbe se ha localizado en el cromosoma 14q31. La alteración se caracteriza por una gran desmielinización del SNC y del sistema nervioso periférico, así como por la presencia de macrófagos multinucleados (células globoides) en la sustancia blanca. La presentación clásica en la infancia consiste en un deterioro del desarrollo intelectual y motor, acompañado de hipertonicidad, postura opistotónica, atrofia óptica y convulsiones. En la forma de comienzo tardío la neuropatía periférica y la espasticidad pueden ser las únicas manifestaciones. La afectación del nervio periférico se demuestra por un importante enlentecimiento de las velocidades de conducción motora. En la biopsia del nervio safeno se observa desmielinización segmentaria, junto con las inclusiones tubulares o cristaloides ultraestructurales características en las células de Schwann y macrófagos. El trasplante de células hematopoyéticas proporciona una fuente de la enzima deficitaria y puede prevenir y revertir las manifestaciones del SNC (Krivit et al, 1998).

Adrenomieloneuropatía

La adrenomieloneuropatía (AMN), que corresponde a la forma fenotípica del adulto de la adrenoleucodistrofia, es una alteración del metabolismo de ácidos grasos de tipo recesivo ligada al cromosoma X. Se caracteriza por insuficiencia adrenal, mielopatía progresiva y neuropatía periférica. Un defecto en los peroxisomas de la [3-oxidación de los ácidos grasos saturados de cadena muy larga (VLCFA) lleva a la acumulación de ácidos tetracosanoico (C24:0) y hexacosanoico (C26:0) en los tejidos y líquidos biológicos de los pacientes afectados. Un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de VLCFA, fibroblastos o ambos permite detectar a los pacientes y a las mujeres portadoras heterocigotas. El gen defectivo (*ABCD1*) se localiza en la región Xq28 y codifica para una proteína de membrana

peroxisomal denominada *proteína ALD* que pertenece a la familia de proteínas transportadoras ABC (Moser, 1997). La adrenomielineopatía se presenta en la segunda o en la tercera décadas de la vida con una progresiva paraparesia espástica, debilidad muscular distal, pérdida de la sensibilidad y alteración de los esfínteres. Con frecuencia las características neurológicas se ven precedidas por evidencias clínicas o de laboratorio de la existencia de hipoadrenalismo. Casi un 10% de los pacientes tienen insuficiencia adrenal primaria sin que haya evidencias de afectación del SNC. Como mínimo un 20% de las mujeres portadoras desarrollan una paraparesia espástica similar a la de los hombres, pero menos grave y de comienzo más tardío.

Los estudios electrofisiológicos son útiles para identificar la afectación nerviosa, que puede no ser evidente durante el examen clínico debido a los importantes signos de afectación de la primera motoneurona. En los estudios de conducción nerviosa se observa una axonopatía axonal distal con amplitudes CMAP bajas y VCN algo reducidas. Menos del 10% de los pacientes tienen un enlentecimiento significativo de la conducción que indica desmielinización (van Geel et al, 1996). En la biopsia del nervio safeno se detecta pérdida de las fibras mielinizadas, formación de algunos bulbos de cebolla pequeños, e inclusiones lipídicas laminares curvilíneas en las células de Schwann. La RM cerebral suele ser anormal, presentando alteración de la sustancia blanca en la mitad de los pacientes que muestran AMN al mismo tiempo durante el curso de su enfermedad.

La restricción dietética de VLCFA junto con la administración de ácidos oleico y erúico (aceite de Lorenzo) disminuyen las concentraciones plasmáticas de VLCFA, pero no son efectivas para detener la progresión neurológica (van Geel et al, 1999). La insuficiencia adrenal responde rápidamente al reemplazo con corticoides. Frente a lo que sucede en las formas cerebrales, los pacientes con AMN no son considerados buenos candidatos para que se les realice un trasplante de médula ósea.

Enfermedad por depósito de ácido titánico (enfermedad de Refsum)

La enfermedad de Refsum, o hereditaria atáctica polineuritisiformis, es una rara alteración del metabolismo del ácido titánico de tipo autosómico recesivo. El defecto genético se ha localizado en el cromosoma 10 que codifica para la enzima peroxisomal fitanoil-CoA-hidroxilasa. El defecto en la enzima que inicia la vía de la α -oxidación de ácidos grasos (3-metil sustituidos ocasiona la acumulación de ácido titánico en el suero y en los tejidos. El ácido titánico deriva exclusivamente de la dieta, en general de la clorofila, productos lácteos, carnes y aceite de pescados. El comienzo clínico varía desde la infancia a la tercera década de la vida. Las manifestaciones principales son degeneración retiniana pigmentaria, con ceguera nocturna o alteración del campo visual, neuropatía hipertrófica crónica, ataxia y otros signos cerebelosos como nistagmo o temblor intencional. Inicialmente la neuropatía afecta a los miembros inferiores con atrofia distal de las piernas, debilidad, arreflexia, empeoramiento de fibras motoras grandes y, en ocasiones, agrandamiento palpable de los nervios. La debilidad se generaliza en las etapas tardías de la enfermedad. Además del pie cavo, el cabalgamiento de los dedos de los pies causado por un cuarto metatarsiano corto aporta elementos clínicos de simetría para detectar la enfermedad de Refsum. Entre los síntomas comunes se encuentran sordera neurológica progresiva, anosmia, miocardiopatía e ictiosis. El curso clínico puede ser progresivo o fluctuante, con exacerbaciones o remisiones. Las exacerbaciones son precipitadas por el ayuno que habitualmente moviliza el ácido titánico de los depósitos endógenos.

Las velocidades de conducción motora están muy reducidas y los SNAP están disminuidos o ausentes, y las proteínas del LCR aumentadas en el orden de 100-700 mg/dl. La biopsia safena revela una neuropatía hipertrófica con formaciones «en bulbo de cebolla» muy importantes. El diagnóstico se establece por las concentraciones elevadas de ácido fitánico.

El tratamiento crónico con una dieta que evite las fuentes exógenas de ácido fitánico (< 10 mg/día) y su precursor, el fitol, disminuye la concentración de ácido fitánico y produce una mejoría clínica. La dieta debería aportar una cantidad suficiente de calorías para evitar la pérdida de peso. La plasmáferesis se ha empleado en pacientes en estado crítico para disminuir las concentraciones tóxicas del ácido fitánico más rápidamente.

Enfermedad de Tangier

La enfermedad de Tangier es una alteración autosómica recesiva que adquiere su nombre de la Isla de Tangier, Virginia, EE.UU., donde se describió por primera vez. Se caracteriza por una deficiencia grave de lipoproteínas plasmáticas de alta densidad o α_1 , lo que permite el depósito de ésteres de colesterol en numerosos tejidos, incluidos el sistema reticuloendotelial y los nervios periféricos. La acumulación de lípidos ocasiona un agrandamiento de las amígdalas, que adquieren un color amarillo-anaranjado y que constituyen un hallazgo útil para llevar a cabo el diagnóstico. En la adolescencia o durante la vida adulta, aproximadamente la mitad de los pacientes desarrolla uno de los dos síndromes neuropáticos distintivos en esta enfermedad. El primero es una neuropatía simétrica progresiva, con una sensación disociada del dolor y de la temperatura en la cara, brazos y tronco superior, combinada con atrofia muscular facioabdominal y debilidad. Estos hallazgos presentan un ligero parecido con la siringomielia. El segundo síndrome consiste en una mononeuropatía multifocal que afecta a los nervios craneales, del tronco o de los miembros.

Las lipoproteínas de alta densidad y el colesterol sérico están notablemente reducidos, mientras que la concentración de triglicéridos está aumentada. La alteración neuropática se confirma por los SNAP ausentes o de baja amplitud y por una reducción de la velocidad de conducción. La biopsia del nervio de los pacientes con la variante de mononeuropatía múltiple demuestra la presencia de desmielinización segmentaria y de remielinización. En cambio, en la variante parecida a la siringomielia existe una pérdida preferencial de axones pequeños mielínicos y amielínicos. En ambos procesos hay abundantes vacuolas lipídicas en las células de Schwann. No se conoce un tratamiento específico.

Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig)

La abetalipoproteinemia es una rara alteración del metabolismo de las lipoproteínas de tipo autosómico recesivo. La enfermedad se asocia con defectos genéticos que codifican para la proteína de transferencia de triglicérido microsomal, que ocasiona una secreción anormal de lipoproteínas de muy baja densidad. La malabsorción grasa se presenta desde el nacimiento y produce una grave deficiencia de las vitaminas liposolubles (A, E y K). La esteatorrea, la hipocolesterolemia y los glóbulos rojos espiculados (acantocitos) están presentes desde el nacimiento. La mayoría de los pacientes no tratados desarrollan retinitis pigmentaria, neuropatía periférica y degeneración espinoocerebelosa durante las primeras 2 décadas de la vida. También desarrollan una neuropatía progresiva, en general de fibras grandes sensitivas, con marcha atáxica, arreflexia, alteración de la sensación

propioceptiva y una modesta debilidad distal; este proceso patológico debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las ataxias espino-cerebelosas. Los pacientes presentan ausencia de β -lipoproteínas plasmáticas y concentraciones extremadamente bajas de vitamina E.

La deficiencia familiar de vitamina E causada por mutaciones del gen de la proteína de transferencia α -tocopherol también produce manifestaciones clínicas de deficiencia de vitamina E. Estas mutaciones genéticas también son responsables de la incapacidad de incorporar α -tocopherol a las lipoproteínas de muy baja densidad en el hígado, y ocasiona bajas concentraciones de vitamina E sin malabsorción (Martinello et al, 1998).

La restricción de la ingestión de grasas y la administración de grandes dosis de vitamina E por vía oral (100 mg/kg/día) puede prevenir el comienzo de los síntomas o detener la progresión de las complicaciones neurológicas de la abetalipoproteinemia y de la deficiencia familiar de vitamina E.

Citopatías mitocondriales y polineuropatía

Los errores congénitos del metabolismo mitocondrial engloban un grupo heterogéneo de trastornos multisistémicos causados por mutaciones en el ADN mitocondrial o nuclear. Estas mutaciones alteran el metabolismo energético celular de prácticamente cualquier órgano, pero en concreto del SNC y los músculos. En varias mitocondriales también se ve afectado el SNP (Bouillot et al, 2002; Stickler et al, 2006). Sin embargo, la citopatía mitocondrial sigue siendo una causa infrecuente de neuropatía aislada y progresiva. Se observa una neuropatía axonal y desmielinizante mixta en la MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas). En el síndrome NARP (debilidad muscular neurogénica, ataxia, retinitis pigmentosa), causado por una mutación del gen *ATP6*, predomina una neuropatía axonal y puede ser el signo de presentación. De hecho, en este síndrome se describió el primer caso de citopatía mitocondrial y neuropatía establecida. En la SANDO (neuropatía atáxica sensitiva, disartria y oftalmoplejía), un trastorno de depleción mitocondrial múltiple, se desarrolla después de los 30 años una neuropatía axonal sensitiva grave y oftalmoplejía, junto con otras manifestaciones como migraña, depresión y fibras musculares con deficiencia de COX. Las mutaciones de la ADN polimerasa nuclear (POLG), básica en la replicación del ADN mitocondrial, dan lugar a epilepsia, ataxia, cefalea, mioclonía, oftalmoplejía de inicio tardío y neuropatía sensitivomotora (Tzoulis et al, 2006). En la MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a un ictus) a veces se observa una neuropatía desmielinizante. Sin embargo, la mayoría de pacientes (alrededor del 75%) tiene una neuropatía axonal predominante, la mitad sensitiva y el resto sólo tiene anomalías electrofisiológicas (Kaufmann et al, 2006). La afectación endocrina, especialmente de tiroides y páncreas, es común y la alteración del metabolismo de la glucosa y el hipotiroidismo pueden contribuir al desarrollo y gravedad de la neuropatía en la MELAS. La neuropatía de la MELAS parece más habitual en hombres que en mujeres. En el síndrome MNGIE (encefalopatía «mió», «neuro» gastrointestinal), un trastorno autosómico recesivo con una mutación de pérdida de función en el gen de la timidina fosforilasa, puede existir una neuropatía mixta axonal y desmielinizante. A veces, la neuropatía puede seguir un curso similar a la CIDP (Bedlack et al, 2004). Sin embargo, estos pacientes con frecuencia no presentan debilidad proximal, tienen una disfunción gastrointestinal por pseudoobstrucción intestinal, pueden presentar una desmielinización del SNC o acidosis láctica, tienen anomalías extraoculares y no responden a los tratamientos inmunomoduladores. La medición de la

concentración de timidina en suero o de la actividad de la timidina fosforilasa en la capa leucocítica confirma el diagnóstico. La secuenciación del ADN confirmará el diagnóstico al detectarse mutaciones en el gen de la timidina fosforilasa. En pacientes con MNGIE también se ha observado una presentación similar a la CMT, con atrofia muscular distal y pie cavo (Said et al, 2005). Sin embargo, el curso de la neuropatía en la MNGIE puede ser rápido y el dolor, importante. No debe ignorarse el papel de factores nutricionales secundarios a la dismotilidad gastrointestinal en el desarrollo e intensidad de la neuropatía en estos pacientes. En las biopsias del nervio realizadas en algunos pacientes con MNGIE se han observado anomalías variables, como una reducción de la densidad de fibras mielínicas, desmielinización y remielinización, irregularidad de la vaina de mielina y una alta proporción de fibras con degeneración axonal y atrofia axonal. Las células de Schwann, los axones y las células endoteliales pueden contener mitocondrias anormales que incluyen inclusiones paracristalinas. Informes recientes indican que el trasplante alogénico de células madre corrige las alteraciones bioquímicas en la sangre de pacientes con MNGIE, pero sigue sin demostrarse su eficacia clínica (Hirano et al, 2006). En otro trastorno mitocondrial habitualmente observado en niños, la enfermedad de Leigh, se observa una neuropatía desmielinizante-remielinizante e hipomielinización de los nervios. Esto es muy importante cuando las mutaciones se producen en genes nucleares (p. ej., *SURF1* y *SCO2*) que codifican el montaje del complejo IV de la cadena respiratoria. La neurohepatopatía de los navajos, un síndrome autosómico recesivo, único, multisistémico y progresivo prevalente en niños navajos del sudoeste de Estados Unidos, está causada por una mutación en el gen *MPV17* mitocondrial, que se cree que interviene en el mantenimiento del ADN mitocondrial y en la regulación de la fosforilación oxidativa (Karadimas et al, 2006). Estos niños desarrollan una neuropatía sensitivomotora grave asociada con ulceraciones corneales, mutilación de partes acras, poco aumento de peso, estatura corta, infantilismo sexual, infecciones sistémicas graves y alteración hepática, incluidos episodios tipo síndrome de Reye, que causan cirrosis e insuficiencia hepática.

Las citopatías mitocondriales deben considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente con una neuropatía periférica y un trastorno multisistémico.

POLIRRADICULONEUROPATÍAS INFLAMATORIAS DESMIELINIZANTES

Las polirradiculoneuropatías inflamatorias desmielinizantes son enfermedades adquiridas y mediadas inmunológicamente que se clasifican por su curso clínico en dos grupos principales: una polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (AIDP) o síndrome de Guillain-Barré (SGB) y polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria (CIDP). En el SGB el déficit máximo se desarrolla a lo largo de los días (máximo 28 días), seguido de una fase de meseta y una recuperación gradual. La forma crónica puede tener un curso lentamente progresivo (2 meses o más) o con recaídas.

Polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré)

En 1916, Guillain, Barré y Strohl puntualizaron las características principales del SGB: debilidad motora, arreflexia, parestias con ligera pérdida sensitiva y un aumento de las proteínas del LCR sin pleocitosis (disociación albuminocitológica). Nuestro conocimiento actual de la

enfermedad mejoró en gran medida gracias a la descripción de la desmielinización inflamatoria multifocal de las raíces espinales y los nervios periféricos. La desmielinización generalizada se confirma por el hallazgo frecuente de bloqueo de la conducción motora y de las VCN reducidas en los estudios electrofisiológicos. La mejoría de la atención de los pacientes críticos ha cambiado drásticamente el pronóstico del SGB, incluida una reducción de la tasa de mortalidad del 33% antes de la introducción de la ventilación con presión negativa a una frecuencia del 5-10%. El diagnóstico de SGB depende de criterios clínicos apoyados por estudios electrofisiológicos y hallazgos en el LCR (Tabla 80.18). Estos criterios diagnósticos definen AIDP, que es la forma más común de SGB en Europa y Norteamérica. Sin embargo, en los últimos años se ha sabido que el SGB es un trastorno heterogéneo y no todos los casos de esta enfermedad se deben a una desmielinización. Una lesión inmunitaria axonal también puede producir un cuadro clínico parecido. Esta variante axonal del SGB se denomina *neuropatía axonal sensitivomotora aguda* (AMSAN) por la afectación de fibras motoras y sensitivas, y se conoce por su gravedad y por la poca recuperación. Una segunda forma axonal motora pura, que recibe el nombre de *neuropatía axonal motora aguda* (AMAN), se ha descrito en el norte de China, donde aparece de forma epidémica en los meses de verano en niños y adultos jóvenes. La variante del síndrome de Miller-Fisher explica el 6% de todos los casos de SGB en países occidentales, mientras que en Taiwán, la proporción es de hasta el 18%, lo que indica una diferencia geográfica. Otras variantes del SGB, como la pandisautonomía aguda y la polineuritis craneal, se producen en tan raras ocasiones que no puede ofrecerse una cifra exacta de su prevalencia y de su incidencia. Se ha propuesto una clasificación aproximada de los subtipos de SGB basándose en las variantes expresiones clínicas, estudios electrofisiológicos y hallazgos patológicos (Tabla 80.19; Griffin et al, 1996).

Características clínicas

La forma clásica del SGB es una enfermedad no estacionaria que afecta a personas de todas las edades, pero los hombres se ven afectados en mayor medida que las mujeres (1,5:1). Con la práctica erra-

TABLA 80.19

Clasificación de los subtipos del síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda
Neuropatía motora axonal aguda
Neuropatía axonal sensitivomotora aguda
Síndrome de Miller-Fisher
Pandisautonomía aguda
SGB sensitivo

dicación de la poliomielitis aguda, el SGB ha pasado a ser la causa principal de enfermedad que causa parálisis aguda en los países occidentales. La incidencia anual media es de 1,8 casos por 100.000 habitantes y se ha mantenido estable en las últimas 3 décadas (Flache-necker, 2006). El grado de incidencia se incrementa con la edad desde un 0,8 en los jóvenes de 18 años hasta un 3,2 para las personas de 60 años y mayores de esta edad.

Casi dos tercios de los pacientes refieren un episodio precedente, más frecuentemente una infección respiratoria alta o gastrointestinal, una intervención quirúrgica o una inmunización de una a 4 semanas antes del comienzo de los síntomas neurológicos (Govoni y Granieri, 2001; Tabla 80.20). El agente responsable de la enfermedad prodromática a menudo no se identifica. Entre las infecciones específicas relacionadas con el SGB se incluyen citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Bar, virus de varicela zóster, hepatitis A y B, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), *Mycoplasma pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. El microorganismo bacteriano identificable ligado de forma más habitual al SGB y en particular a su forma axonal es *Campylobacter jejuni*, un bacilo gramnegativo curvado que es causa frecuente de enteritis bacteriana en todo el mundo. Pueden encontrarse evidencias de infección por *C. jejuni* por cultivos de heces o por pruebas serológicas en un 26% de los pacientes con SGB admitidos en los hospitales de Reino Unido, si se comparan con el 2% de

TABLA 80.18

Criterios diagnósticos del síndrome de Guillain-Barré

Características requeridas para el diagnóstico
Progresiva debilidad de piernas y brazos
Arreflexia
Características clínicas que apoyan el diagnóstico
Progresión en días a 4 semanas
Relativa simetría de los signos
Leves síntomas o signos sensitivos
Afectación de los nervios craneales (parálisis bifacial)
Recuperación en 2-4 semanas desde el final de la progresión
Disfunción autónoma
Ausencia de fiebre al comienzo
Estudios de laboratorio que apoyan el diagnóstico
Aumento de proteínas en el LCR con < 10 células/pl
Características electrodiagnósticas de disminución de la conducción nerviosa o bloqueo*

*Las características que apoyan un proceso axonal se ven en la neuropatía motora axonal aguda y en la neuropatía axonal sensitivomotora.

Adaptado de: Asbury, A. K. y Comblath, D. R. 1990, «Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome», *Ann Neurol*, vol. 27 (Suppl.), págs. S21-S24.

TABLA 80.20

Acontecimientos previos a un episodio de síndrome de Guillain-Barré*

ANTECEDENTE	PORCENTAJE
Infección respiratoria	58
Infección gastrointestinal	22
Enfermedad respiratoria y gastrointestinal	10
Cirugía	5
Vacunación	3
Otros 2	
EVIDENCIA SEROLÓGICA DE UN AGENTE INFECCIOSO ESPECÍFICO	
<i>Campylobacter jejuni</i>	26**
Citomegalovirus	15**
Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1	?
Virus de Epstein-Barr	8
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10

?: variabilidad de acuerdo con poblaciones estudiadas. En estudios retrospectivos de grandes centros urbanos es del 8%.

*Setenta por ciento en las grandes series.

**Porcentajes de acuerdo con los estudios controlados de casos y controles.

los casos controles (Rees et al, 1995). En estudios retrospectivos realizados en Estados Unidos, Países Bajos, Alemania y Australia se han comunicado evidencias serológicas recientes de infección por *C. jejuni* en el 17-39% de los pacientes con SGB. Debe observarse que sólo en Estados Unidos se describen 2,4 millones de casos de infección entérica por *C. jejuni* al año, aunque sólo unos 2.500 individuos desarrollan SGB. Esto indica que los factores relacionados con el huésped o cierto polimorfismo de *C. jejuni* determinan el desarrollo del SGB. La infección por *C. jejuni* podría desempeñar un papel aún mayor en el norte de China, donde el grado de infección en pacientes con AMAN es del 76% y en pacientes con AIDP del 42% (Ho et al, 1995). Se ha establecido un mimetismo molecular entre gangliósido GM1 y lipooligosacárido de *C. jejuni* como nexo patogénico para esta asociación. Los datos epidemiológicos indican un ligero incremento en los casos de SGB después de la inmunización contra la gripe con la vacuna 1976 A/New Jersey, aunque no se encontró un riesgo aumentado en las campañas de vacunaciones posteriores de la gripe. Los estudios más recientes indican un descenso aún mayor de casos descritos de SGB después de la vacuna de la gripe de los valores bajos descritos hace una década, lo que supone que el riesgo de SGB después de la vacuna de la gripe es ahora de sólo un caso más por 2,5 millones de personas vacunadas (Haber et al, 2004). Un estudio más reciente del Reino Unido también confirma que la gran mayoría de casos esporádicos de SGB no se asocia con la vacunación (Hughes et al, 2006b). Por estas razones, el SGB previo no debería excluir la administración de la vacuna de la gripe en individuos de alto riesgo. En algunos casos se ha asociado la aparición de la enfermedad con la administración de otras vacunas (toxoides del tétanos y difteria, rabia y la vacuna oral de la polio); fármacos, incluidos la estreptocinasa, suramina, gangliósidos y drogas como la heroína, y la picadura de himenópteros. Se han descrito episodios graves en individuos inmunocomprometidos con linfoma de Hodgkin o en pacientes inmunosuprimidos farmacológicamente después de recibir un trasplante de médula ósea o de órganos sólidos.

Los pacientes con un SGB clásico pueden presentar debilidad al inicio, con síntomas sensitivos parestésicos o sin ellos. La debilidad de los miembros inferiores es simétrica y asciende de forma proximal en horas hasta varios días comprometiendo los músculos de los brazos, cara y orofaríngeos y, en casos graves, los músculos respiratorios. Con menos frecuencia la debilidad puede comenzar en los músculos proximales o en los músculos inervados por los nervios craneales. La gravedad varía desde una afectación leve, en la que los pacientes aún son capaces de caminar sin asistencia, hasta cuadriplejía. La hiporreflexia y la arreflexia son características invariables, pero pueden estar ausentes durante los estadios tempranos de la enfermedad. Por definición la progresión finaliza en 1-4 semanas durante el transcurso de la enfermedad; si continúa 4-10 semanas la enfermedad se denomina *polirradiculoneuropatía subaguda inflamatoria desmielinizante*, o si es crónica o con múltiples brotes, *CIDP*.

La afectación de los nervios craneales varía entre el 45 y el 75% en diferentes series. La paresia facial, en general bilateral, se encuentra al menos en la mitad de los pacientes. La afectación de los músculos extraoculares y de los nervios craneales bajos se observa con menor frecuencia. Los pacientes a veces desarrollan mioquimia facial. Una rara complicación es el pseudotumor cerebral con papiledema que casi siempre está causado por un aumento crónico de la presión intracraneal. La proporción de pacientes que desarrollan una insuficiencia respiratoria y que requieren ventilación asistida se incrementa con la edad, y varía entre el 12% en series epidemiológicas y el 30% en series hospitalarias.

La pérdida sensitiva no es una característica frecuente y en general se limita a la afectación distal de la sensibilidad vibratoria. El 85% de los pacientes ingresados en el hospital presentan dolor de moderado a grave, localizado habitualmente en el área interescapular o dorsal baja con irradiación a las piernas, lo que a veces puede causar dudas sobre la posibilidad de que se trate de un hematoma epidural o de un absceso. El dolor disestésico en las extremidades descrito como quemante o sensación de hormigueo se presenta en casi la mitad de los pacientes; sin embargo, el dolor miálgico de los miembros asociados con rigidez es menos habitual (Moulin et al, 1997).

Las variantes clínicas menos frecuentes que se presentan con patrones restrictivos de debilidad pueden causar dificultades diagnósticas. La debilidad aislada de la cara, orofaringe, cuello y brazos sin afectación de las piernas es una característica distintiva de la variante faríngeo-cérvico-braquial. Pocas veces la debilidad se limita a los miembros inferiores, simulando una lesión de la cola de caballo. Se han comunicado diferentes grados de disfunción autónoma en el 65% de los pacientes ingresados en el hospital. Gran parte de la disfunción autónoma clínicamente significativa se produce en las primeras 2 a 4 semanas de la enfermedad, el período máximo de parálisis. Las variadas y complejas manifestaciones pueden estar relacionadas con una actividad parasimpática-simpática aumentada o disminuida, lo que da lugar a hipotensión ortostática, retención urinaria, atonía gastrointestinal, iridoplejía, hipertensión episódica o sostenida, taquicardia sinusal, taquiarritmias, anhidrosis o diaforesis episódica y vasoconstricción de partes acras. La excesiva actividad vagal se manifiesta por episodios de bradicardia súbita, bloqueo cardíaco y asistolia. Estos «episodios vagales» pueden ocurrir de forma espontánea o ser desencadenados por aspiración traqueal o estímulos similares. Las arritmias cardíacas graves con inestabilidad hemodinámica tienden a ser más frecuentes en pacientes con tetraparesia grave e insuficiencia respiratoria. La disfunción autónoma puede ocasionar cambios electrocardiográficos entre los que se incluyen ondas T anormales, depresión del segmento ST, QRS ensanchado, prolongación del QT y varias formas de bloqueo cardíaco.

Es importante destacar que algunas de las complicaciones médicas comunes, como embolia pulmonar, hipoxia y neumonía, provocan síntomas similares (p. ej., taquicardia) y deben descartarse estas enfermedades antes de que puedan atribuirse a la disfunción autónoma. Además, debido a que la respuesta a los fármacos puede ser exagerada y afectar a los sistemas simpático y parasimpático, estos fármacos deberían administrarse con precaución a los pacientes con SGB.

Variantes del síndrome de Guillain-Barré

Se han descrito diferentes variantes de la presentación habitual. Su conexión con el SGB se ve apoyada por la presentación de episodios infecciosos anteriores, disminución de los reflejos, aumento de las concentraciones de proteínas del LCR y etiologías mediadas inmunológicamente.

El síndrome de Miller-Fisher (SMF), que supone el 5% de los casos, se caracteriza por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Los pacientes presentan diplopía seguida de ataxia en la marcha y de las extremidades. Los signos oculares varían desde una oftalmoplejía completa, incluyendo pupilas no reactivas, hasta oftalmoparesia externa con ptosis o sin ella. Además del nervio oculomotor común pueden verse afectados otros nervios craneales. De manera característica, se conserva la fuerza motora, aunque puede producirse una superposición con el SGB común cuando algunos pacientes presentan tetraparesia. La ataxia se atribuye a la superposición de la información aferente propioceptiva de

los husos musculares con la información cinestésica de los receptores articulares. Los pacientes presentan parálisis múltiples de los nervios craneales de manera simétrica y de comienzo rápido, y la mayoría de ellos tienen parálisis facial bilateral (polineuritis craneal) que puede ser una forma frustrada de este síndrome. Los estudios de electrodiagnóstico demuestran un proceso axonal que afecta de forma predominante a las fibras sensitivas con sólo leves anormalidades de la conducción motora. Las amplitudes de los SNAP se encuentran reducidas o están ausentes. Los estudios de conducción motora, incluyendo las latencias de las ondas F, suelen ser normales. La mayoría de los pacientes presentan desde una semana después del comienzo un incremento en las proteínas del LCR sin pleocitosis. En la RM cerebral no se evidencian lesiones en el tallo cerebral o lesiones cerebelosas, aunque hay algunos informes de casos similares a SMF que presentan lesiones del tallo cerebral en la RM. Se ha comunicado el refuerzo con gadolinio de los nervios oculomotores. La mayoría de los pacientes con SMF y SGB con oftalmoplejía y ataxia, sobre todo los que tienen una infección previa por *C. jejuni*, presentan durante la fase aguda anticuerpos IgG séricos antigangliósidos GQIb, lo que indica que los anticuerpos son específicos de la enfermedad y que están relacionados con la patogenia (Yuki y Koga, 2006). GQIb se encuentra en abundancia en regiones paranodales de los nervios oculares, lo que explicaría la asociación entre los títulos altos de este anticuerpo y la oftalmoplejía. Otros anticuerpos antigangliósidos como anti-GT1 a, anti-GD3 y anti-GDI b también se han asociado con el SMF, pero con una menor frecuencia. Esta enfermedad posee un pronóstico favorable, con recuperación después de una media de 10 semanas y una reducción correspondiente en los títulos de los anticuerpos.

La *pandisautonomía aguda*, considerada otra variante del SGB, se caracteriza por una alteración combinada del sistema nervioso simpático y parasimpático, de comienzo rápido, sin afectación somática sensitiva ni motora, aunque en general durante el curso de la enfermedad los pacientes presentan arreflexia. Estos pacientes desarrollan una grave hipotensión ortostática, anhidrosis, boca y ojos secos, pupilas fijas, frecuencia cardíaca invariable, y alteraciones en la función intestinal y vesical. Cerca de la mitad de los pacientes tienen autoanticuerpos contra receptores gangliónicos de acetilcolina que probablemente desempeñan un papel importante en la patogenia por bloqueo colinérgico en la transmisión en los ganglios autónomos (Vemino et al, 2000). Los anticuerpos que bloquean los receptores gangliónicos sirven como marcadores serológicos de las neuropatías autónomas autoinmunitarias y se encuentran elevados tanto en la pandisautonomía aguda como en la neuropatía autónoma paraneoplásica.

Fasby et al estudiaron casos de SGB fulminante con mala recuperación (AMSAN). Todos los pacientes presentaban una progresión con un curso hiperagudo con el pico de déficit en menos de 7 días. Todos desarrollaban una tetraparesia profunda con enfermedad muscular grave, y requirieron apoyo respiratorio prolongado. En los estudios de electrodiagnóstico se detectó una importante reducción o la ausencia de CMAP con una estimulación supramáxima distal sin retraso en la conducción y ausencia de SNAP. La aparición subsiguiente de abundantes potenciales de fibrilación en la aguja del EMG, junto con la persistente inexcitabilidad de los nervios motores y una pobre recuperación, indican una axonopatía primaria como la causa subyacente de la enfermedad. La extensa degeneración walleriana de los axones sin inflamación significativa o desmielinización fue descrita en autopsias de ganglios ventrales y dorsales y en nervios periféricos (Griffin et al, 1996).

Casos esporádicos de una variante motora pura que se presenta con parálisis flácida aguda sin afectación clínica o electrofisiológica

de los nervios sensitivos se observaron en amplias series de pacientes con SGB. Las descripciones de estos casos son similares a la AMAN que ocurre en proporciones epidémicas en niños y adultos jóvenes en el norte de China durante los meses de verano. La AMAN difiere del SGB por los resultados de los estudios electrofisiológicos que demuestran una reducción en la amplitud de los potenciales musculares, pero con latencias motoras distales y velocidades de conducción normales. En los estudios autopsicos de algunos casos se observó una degeneración no inflamatoria semejante a la walleriana de las raíces ventrales y los axones motores en los nervios mixtos. Sin embargo, otros estudios de biopsias de nervios demostraron una infiltración de macrófagos entre el axón y alrededor de la vaina de mielina, con relativamente poca degeneración axonal. La mayoría de los pacientes con AMAN se recuperan tan rápidamente como los pacientes con AIDP (Ho et al, 1997). La recuperación clínica rápida y la escasez de hallazgos patológicos en algunos casos fatales pueden explicarse por el bloqueo en la conducción de los axones motores en los nodos de Ranvier por la intrusión de los macrófagos o por degeneración axonal de las terminales nerviosas motoras. El 76% de los pacientes con AMAN del norte de China presentaban el antecedente serológico de infección por *C. jejuni*, lo que indica que estos microorganismos desempeñan un papel importante en la patogenia.

La existencia de variantes sensitivas de SGB que afectan de forma principal a fibras nerviosas sensitivas se ha sugerido muchas veces, pero ha sido raramente confirmada. Estos pacientes presentan pérdida sensitiva aguda, arreflexia, aumento de las proteínas en el LCR y características de desmielinización de la conducción nerviosa (Oh et al, 2001). Una neuropatía aguda y dolorosa de fibras pequeñas, que es otra variante del SGB, responde a los corticoesteroides, a diferencia de otras variantes (Dabby et al, 2006). Se ha referido que el SGB después de una infección por CMV es más probable que tenga una afectación sensitiva importante o predominante.

Estudios de laboratorio

El examen del LCR y los estudios electrofisiológicos seriados son fundamentales para confirmar el diagnóstico de SGB. Otros estudios de laboratorio tienen un valor limitado. Una elevación de las enzimas hepáticas leve y transitoria, sin causa obvia que la sustente, se encuentra en casi un tercio de los pacientes. La hiponatremia se observa con más frecuencia en pacientes sometidos a ventilación debido a la secreción inadecuada de hormona antidiurética. En raras ocasiones puede haber glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos, lo que da como resultado hematuria macroscópica y proteinuria. En la primera semana de síntomas neurológicos las proteínas del LCR pueden continuar siendo normales, pero se encuentran elevadas en las siguientes determinaciones. En casi un 10% de los casos las proteínas del LCR continúan siendo normales a lo largo de la enfermedad. En algunos pacientes pueden detectarse bandas oligoclonales IgG y un aumento de las concentraciones de la proteína básica de la mielina. La pleocitosis moderada del LCR es una característica distintiva del SGB asociado a la infección por el VIH.

Las alteraciones en los estudios electrofisiológicos se encuentran en aproximadamente el 90% de los casos establecidos y reflejan un cuadro evolutivo de desmielinización multifocal asociada con degeneración axonal secundaria. Entre las anormalidades electrofisiológicas más comunes se incluyen prolongación de la latencia de las ondas F motoras distales, ausencia o falta de persistencia de ondas F, bloqueo de la conducción, reducción de las amplitudes de CMAP distales con dispersión temporal o sin ella, y enlentecimiento de las velo-

ciudades de conducción motora (Cros y Triggs, 1996). El bloqueo de la conducción de los axones motores es la correlación electrofisiológica de la debilidad clínica y se reconoce por una disminución mayor del 50% en la amplitud de los CMAP desde la estimulación proximal hasta la distal sin dispersión temporal. Estudios de conducción nerviosa pueden no ser diagnósticos en las fases tempranas durante el curso de la enfermedad. La ausencia de reflejos H, el retraso o la ausencia de ondas F y la baja amplitud o la ausencia de los SNAP en las extremidades superiores combinadas con SNAP sáfenos normales son cambios que apoyan el diagnóstico en la primera semana de la enfermedad (Gordon y Wilbourn, 2001). Las agujas del EMG inicialmente indican una disminución de la unidad de reclutamiento motor. Posteriormente, si hay algún grado de degeneración axonal, aparecen potenciales de fibrilación después de 2-4 semanas del comienzo. En los estudios electrodiagnósticos realizados en los pacientes enrolados en el North American GBS Study se han detectado alteraciones de las latencias motoras distales y de las ondas F en casi la mitad de los pacientes estudiados dentro de los 30 días del comienzo de los síntomas. El bloqueo parcial de la conducción motora (30%), el enlentecimiento de la velocidad de la conducción motora (24%) y la reducción de las amplitudes distales de los CMAP (20%) fueron menos frecuentes. En los casos con degeneración axonal puede encontrarse una reducción de las amplitudes de CMAP y SNAP. Estos pacientes tienden a presentar una menor y más lenta recuperación que aquellos casos en quienes la debilidad está relacionada primariamente con el bloqueo de la conducción. Los parámetros electrodiagnósticos son los más claros indicadores de pronóstico. Una amplitud de CMAP distal de menos del 20% o en el límite inferior a lo normal se relacionó con un peor pronóstico en los pacientes del North American GBS Study. Debido a que la degeneración axonal progresiva de las raíces nerviosas produce la desintegración de la membrana axonal y la liberación de proteínas axosqueléticas, como neurofilamentos y proteínas x, en el LCR, se ha propuesto que los valores más altos de neurofilamentos y x en el LCR sirven como predictores de un peor pronóstico motor y funcional (Jin et al, 2006; Petzold et al, 2006).

En la RM espinal lumbosacra puede demostrarse un aumento del gadolinio en las raíces lumbares. El valor de las pruebas serológicas específicas en el diagnóstico de SGB es limitado. El incremento sérico de los anticuerpos para *Mycoplasma*, CMV o *C. jejuni* puede demostrar la existencia de una infección previa. Las pruebas serológicas para la infección por *C. jejuni* son difíciles tanto de realizar como de interpretar. La infección previa por *Campylobacter* se ha relacionado con variantes axonales, una peor evolución y altos títulos anticuerpos antigangliósido de la clase IgG anti-GM₁, anti-GD_{1b}, anti-GD_{1a} y anti-GalNAc-GD⁺ (Jacobs et al, 1996). Otros estudios confirmaron la presencia de anticuerpos antiglicolípido IgG en un 10-40% de los pacientes con SGB, pero no pudieron correlacionarla con la infección por *Campylobacter* (Ho et al, 1995). El aumento de anticuerpos anti-GQ_{1b} se encuentra de manera constante en el SMF. Los anticuerpos antigalactocerebrósido se detectaron en pacientes con infección previa por *Mycoplasma*. La mayoría de los pacientes con SGB presentan durante la fase aguda anticuerpos antimielina de los nervios periféricos por fijación de complemento.

Diagnóstico diferencial

Debe distinguirse cuidadosamente el SGB de otras enfermedades que producen debilidad motora subaguda (Tabla 80.21). Entre las neuropatías de comienzo agudo deben considerarse la porfiria aguda, la difteria y, en ocasiones, neuropatías tóxicas (arsénico, talio, arbusto

TABLA 80.21

Diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré

- I. Neuropatías agudas
 - Porfirias hepáticas
 - Neuropatías del enfermo crítico
 - Difteria
 - Toxinas
 - Arsénico, talio, organofosforados, plomo
 - Pescados neurotóxicos y venenos de mariscos (ciguatoxina, tetrodotoxina, saxitoxina)
 - Toxina del arbusto tullidora o coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*)
 - Parálisis por garrapatas
 - Vasculitis
 - Meníngoradiculopatías Inflammatorias
 - Enfermedad de Lyme, radiculomielopatía lumbosacra por citomegalovirus
- II. Enfermedades de la unión neuromuscular
 - Botulismo, miastenia gravis
- III. Miopatías
 - Hipopotasemia, hipofosfatemia
 - Rabdomiólisis
 - Polimiositis
 - Miopatía asociada con tratamiento intensivo
- IV. Alteraciones del sistema nervioso central
 - Poliomielitis
 - Poliomielitis por el virus del Nilo del Oeste
 - Rabia
 - Mielitis transversa
 - Trombosis de la arteria basilar

tullidora o coyotillo [*Karwinskia humboldtiana*], acrilamida, compuestos organofosforados y H-hexano). La debilidad flácida general y el fallo para lograr la desconexión de la ventilación mecánica son características comunes de la neuropatía por enfermedad crítica que desarrollan los pacientes con sepsis y fallo multiorgánico ingresados en las UCI. Las características electrodiagnósticas de una neuropatía axonal y el LCR normal distinguen la neuropatía del enfermo crítico de un SGB. Un síndrome relacionado, la miopatía aguda de pacientes ingresados en UCI, puede aparecer después del empleo de agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes combinados con corticosteroides intravenosos. También deben considerarse como diagnóstico diferencial las alteraciones metabólicas (hipofosfatemia, hipopotasemia o hipermagnesemia graves), miopatías, alteraciones de la transmisión neuromuscular, la parálisis por picadura de garrapatas y el botulismo, que se desarrolla posteriormente a la ingestión de comida contaminada y que se presenta con oftalmoparesia y debilidad facial y bulbar. En esta enfermedad los estudios de conducción nerviosa revelan una baja amplitud de los potenciales del componente neuromuscular. La estimulación nerviosa repetitiva a alta frecuencia o la contracción voluntaria máxima lleva a un aumento de la respuesta que es habitual de los defectos de transmisión neuromuscular presináptica. Los infartos agudos de la sustancia cerebral, la compresión de la médula espinal, los abscesos epidurales y la mielitis transversa postinfecciosa pueden presentar dificultades diagnósticas antes de que se desarrollen los signos de motoneurona alta y antes de que se disponga de los resultados de estudios electrodiagnósticos y de LCR. Entre otros signos, la retención urinaria temprana y la demar-

cación repentina del nivel sensitivo sobre el tronco indican la existencia de una enfermedad de la médula espinal, y deben alertar a solicitar rápidamente una RM espinal. La presencia de pleocitosis del LCR (> 50 células/il) siembra dudas sobre el diagnóstico de un SGB sin complicaciones e indica la presencia de una meningoradiculopatía inflamatoria causada por enfermedad de Lyme, infección por VIH o CMV en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La poliomielitis anterior causa una debilidad asimétrica rápidamente progresiva acompañada de fiebre y pleocitosis del LCR. Una afectación similar a la poliomielitis se observa en más del 27% de los pacientes con complicaciones neurológicas por infección por el virus del Nilo Occidental en quienes se produce una parálisis flácida. Un error frecuente que debe evitarse es diagnosticar de manera equivocada como debilidad histérica un SGB temprano.

Patología

Los estudios patológicos clásicos de AIDP demostraron la existencia de infiltración celular mononuclear endoneural perivascular junto con desmielinización multifocal. Los nervios periféricos pueden verse afectados en todas sus localizaciones, desde las raíces hasta las terminaciones nerviosas motoras intramusculares distales, aunque la mayoría de las lesiones con frecuencia se hallan en las raíces ventrales, nervios espinales proximales y nervios craneales bajos. La intensa inflamación puede llevar a degeneración axonal como consecuencia de un efecto de lesión colateral. Estudios ultraestructurales han demostrado que los macrófagos desempeñan un papel principal en la desmielinización al extraer la mielina laminar del axón. Los infiltrados inflamatorios consisten sobre todo en monocitos positivos clase II, macrófagos y linfocitos T. La expresión de antígenos de clase II en las células de Schwann está aumentada, lo que podría incrementar la presentación de estos antígenos a células T autorreactivas y activar la destrucción de mielina. En algunos casos de AMSAN se encuentra una extensa destrucción primaria semejante a la forma de degeneración walleriana de las raíces motoras y sensitivas y de nervios sin inflamación significativa ni desmielinización.

Patogenia

El volumen de pruebas clínicas y experimentales indica que el SGB es un trastorno inmunitario, organoespecífico, causado por una interacción sinérgica de respuestas inmunitarias celular y humoral a antígenos de nervios periféricos caracterizados parcialmente (Kieseier et al, 2006a).

Una infección previa puede desencadenar una respuesta autoinmunitaria mediante mimetismo molecular en la cual el organismo desencadena una respuesta inmunitaria contra un agente infeccioso que comparte epítomos con los nervios periféricos del hospedador. En el comienzo de la enfermedad, las células T activadas desempeñan un papel principal al romper la barrera hematonerviosa y permitir que los anticuerpos circulantes puedan acceder a los antígenos de los nervios periféricos. Los marcadores de activación de las células T (interleucina-6, interleucina-2, receptor soluble de la interleucina-2 e interferón- γ) y el TNF- α , una citocina proinflamatoria liberada por las células T y los macrófagos, especialmente IL-23 (Hu et al, 2006), se encuentran notablemente aumentados en el suero de los pacientes. Además, las moléculas de adhesión y la matriz de metaloproteinasas están muy comprometidas en facilitar el reclutamiento y transigración de células T activadas y monocitos a través de la barrera hematonerviosa. La selectina E soluble, una molécula de adhesión

producida por las células endoteliales, y las metaloproteinasas se incrementan en pacientes con SGB durante los estadios tempranos de la enfermedad. La reacción inmunitaria mediada por las células sobre los componentes de la mielina se ve apoyada por la neuritis alérgica experimental, el modelo animal aceptado para AIDP. En este modelo, la neuritis alérgica experimental puede ser producida por inmunización activa con homogenizado de nervio periférico total, mielina o proteína básica de mielina específica del SNP P_2 , P_Q o galactocerebrósido.

Diversas observaciones indican que los factores humorales participan en el ataque autoinmunitario sobre la mielina de los nervios periféricos, axones y terminales nerviosas: 1) por inmunomarcación pudo demostrarse la presencia de inmunoglobulinas y complemento sobre fibras mielínicas de pacientes afectados; 2) SMF y AMAN están muy asociados con anticuerpos antigangliósido específicos; 3) el suero de pacientes con AMAN y SMF contiene anticuerpos IgG que bloquean la transmisión neuromuscular en una preparación neuromuscular de ratón; 4) el anticuerpo antimielina de nervio periférico unido a la fracción C1 del complemento puede ser detectado en el suero de pacientes durante la fase aguda de SGB; 5) la inyección intraneural de suero de SGB en el nervio ciático de rata produce una infiltración secundaria en la zona de la inyección al tiempo que aparece una debilidad en la parte posterior de los miembros inferiores, y 6) la plasmaféresis o la infusión de inmunoglobulina dan como resultado una mejoría.

Cuidadosos estudios ultraestructurales e histoquímicos de los casos confirmados por autopsias en el norte de China han mejorado la comprensión de los mecanismos inmunitarios del SGB y de sus variantes. Los cambios que pueden verse en AIDP durante los primeros días consisten en el depósito de productos de activación del complemento y de complejos de ataque de membrana sobre la superficie exterior de la célula de Schwann, seguido por cambios vesiculares de la mielina en la mielina laminar externa con el consiguiente reclutamiento de macrófagos y desmielinización progresiva (Hafer-Macko et al, 1996). Previamente se había postulado que el complemento desempeñaba un papel importante por el hallazgo de valores aumentados de productos de activación del complemento en el LCR y por complejos del complemento terminal solubles en el suero de pacientes con AIDP. La lesión inmunitaria en la AIDP parece comenzar con la unión de los autoanticuerpos a epítomos específicos en la superficie externa de la membrana de las células de Schwann con la consiguiente activación del complemento (Fig. 80.19). La naturaleza del epítomo en AIDP, aunque no está identificada por completo, es probablemente un glucolípido. En los primeros estudios anatomopatológicos de pacientes con AMAN se encontraron depósitos de componentes activados del complemento e inmunoglobulinas a lo largo del axolema. Esto se sigue de disrupción del espacio paranodal, que permite la entrada del complemento e inmunoglobulinas a lo largo del axolema, con el consiguiente reclutamiento de macrófagos en los nodos afectados. Finalmente, los macrófagos invaden el espacio periaxonal produciendo una degeneración similar a la de tipo walleriana de las fibras motoras (Hafer-Macko et al, 1996; Fig. 80.20). Estos hallazgos indican que la causa de la AMAN es una lesión mediada por anticuerpos y complemento contra epítomos del axolema en las fibras motoras. Las dianas más probables son los gangliósidos GM1 y los asialogangliósidos similares, que están presentes en las membranas nodales e internodales de las fibras motoras. Ciertas cepas de *C. jejuni* asociadas con variantes axonales de SGB y MFS contienen epítomos semejantes a GM1 en su membrana de polisacáridos. Los anticuerpos anti-GM1 y GQ1b que tienen reacción cruzada con estos epítomos polisacáridos se encuentran en una alta proporción de pacientes con

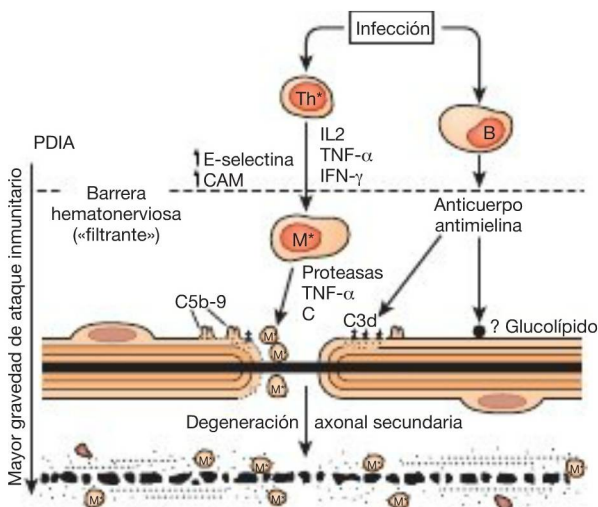


FIGURA 80.19 Lesión inmunitaria de las fibras nerviosas

en la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (AIDP). Una infección precedente puede desencadenar la formación de autoanticuerpos antimielina y linfocitos *helper* activados. Citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral- α [TNF- α], interferón- γ [IFN- γ]) y sobreexpresión en unas moléculas de adhesión (selectina E, moléculas de adhesión intercelular [ICAM]) facilitan la rotura de la barrera sangrenervio por las células T activadas, macrófagos y anticuerpos antimielina. Estos últimos reaccionan contra epítopos en la membrana abaxonal de las células de Schwann con la consiguiente activación del complemento. La disposición de los productos activados de complementos (C3d) y el complejo de ataque de membrana (C5b-9) en la parte externa de la célula de Schwann lleva a los cambios vesiculares de la mielina, seguidos por el reclutamiento de los macrófagos (M^*) y la desmielinización progresiva. La intensa inflamación puede llevar a una degeneración axonal secundaria. B: células B; IL2: interleucina 2. (Adaptada de: Bosch, E. P. 1998, «Guillain-Barré syndrome: an update of acute immune-mediated polyradiculoneuropathies», *Neurologist*, vol. 4, págs. 211-226.)

AMAN y MFS y en algunos pacientes con SGB. Estas observaciones apoyan el concepto de mimetismo molecular en el cual epítopos de agentes infecciosos estimulan la producción de anticuerpos que tienen reacción cruzada con epítopos compartidos por los axones, y de esta forma las fibras nerviosas se convierten en un blanco inadvertido de una respuesta inmunitaria dirigida contra organismos infecciosos. Los anticuerpos antigangliósido obtenidos de los pacientes con AMAN y MFS bloquean la transmisión neuromuscular en un modelo *in vitro* de un preparado nervio-músculo. La actividad de bloqueo de estos anticuerpos IgG puede ser neutralizada por inmunoglobulina intravenosa (Buchwald et al, 2002). Además, conejos inmunizados con GM1 desarrollaron AMAN, cumpliendo de esta forma los postulados que apoyan la existencia de una patogenia autoinmunitaria (Sheik y Griffin, 2001). La AMSAN puede ser causada por una lesión inmunitaria más grave desencadenada por epítopos axonales, ya que en estos casos se observaron cambios patológicos similares que afectan a las fibras motoras y sensitivas.

Tratamiento

Los pacientes con SGB con un empeoramiento agudo rápidamente progresivo deberían ser ingresados en el hospital hasta que la máxima extensión de la progresión se haya establecido. La reducción de la mortalidad a menos del 5% refleja los modernos avances en los cuidados intensivos. Las medidas de apoyo en las UCI previenen las complicaciones más importantes, como la disfunción autónoma o la insuficiencia respiratoria, lo cual aumenta las probabilidades de un buen pronóstico (Bosch, 1998). Durante la fase de progresión deben monitorizarse la función respiratoria y bulbar, deben tratarse las secreciones y controlarse el rendimiento cardíaco y la presión arterial. La insuficiencia respiratoria requiere asistencia ventilatoria mecánica en más del 30% de los pacientes con SGB. Entre los signos de una insuficiencia respiratoria inminente se incluyen el deterioro de la capacidad vital forzada (CVF), el descenso máximo de las presiones respiratorias y la hipoxemia causada por atelectasias. Al principio, puede ser necesario monitorizar la CVF y la presión inspiratoria negativa cada 4-6 horas mientras el paciente está despierto. Los pacientes deberían ser monitorizados por pulsioximetría, sobre todo por la noche, para detectar de manera temprana desaturación de oxígeno. Se han identificado otros parámetros clínicos que permiten predecir la necesidad de ventilación mecánica: progresión rápida de la enfermedad (desde el comienzo hasta la admisión menor a 7 días), disfunción bulbar, parálisis facial bilateral o inestabilidad autónoma. Entre las mediciones seriadas para valorar la disminución de la función respiratoria que podrían ser predictivas de insuficiencia respiratoria se incluyen la capacidad vital de menos de 20 ml/kg o una disminución del 30% desde el valor basal, una presión respiratoria máxima menor de 30 cm, y una presión máxima espiratoria respiratoria de menos de 40 cmH₂O (Lawn et al, 2001). Esta regla, denominada «20-30-40», permite identificar a los pacientes de mayor riesgo que necesitan ser transferidos a una UCI para realizar una monitorización más intensa. En una serie de 200 pacientes, la presencia de estos tres factores de enfermedad de corta duración, incapacidad para levantar la cabeza y una capacidad vital de menos del 60% predijeron la necesidad de recibir ventilación mecánica en el 85% de los pacientes (Sharshar et al, 2003). Cuando la CVF descende por debajo de 12 a 15 ml/kg o de 18 ml/kg en pacientes con debilidad orofaríngea grave, o cuando los valores de P_{O_2} descienden por debajo de 70 mmHg con aire ambiente inspirado, los pacientes deberían ser intubados de forma electiva para ser sometidos a asistencia ventilatoria. Si la necesidad de la asistencia respiratoria se mantiene por más de 2 semanas debería realizarse una traqueostomía.

En el caso de arritmias cardíacas o de fluctuaciones importantes de la presión arterial, la monitorización continua de la presión arterial y de la actividad eléctrica cardíaca permiten detectar de forma temprana situaciones con riesgo vital y que requieren un tratamiento inmediato. En estos casos de inestabilidad autónoma los fármacos hipertensivos y vasoactivos deben utilizarse con extrema precaución. La aspiración traqueal puede desencadenar episodios súbitos de hipotensión o bradiarritmia. El dolor de espalda y el dolor radicular a menudo responden a la administración de AINE, aunque a veces puede ser necesario emplear opioides en forma oral o parenteral para un adecuado control del dolor. El aumento de los requerimientos metabólicos, junto con el aporte calórico negativo ocasionado por la alteración de la deglución, puede llevar a un estado de relativa inanición en pacientes en estado grave. Los requerimientos nutricionales deben valorarse para administrar una dieta hiperproteica e hipercalórica o para comenzar la alimentación parenteral tan pronto como sea posible.