

En prensa

Investigación neurológica en Valdecilla (1974-2021) y sus circunstancias: una visión personal y retrospectiva

José Berciano

Profesor emérito *ad honorem*, Universidad de Cantabria, ex-Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Santander

Para: Neurosciences & History, Sociedad Española de Neurología (Revisión)

Contenido del artículo: Texto, 13.937 palabras; Resumen, 182 palabras; 429 Referencias; y 25 Figuras

Correo electrónico: joseberciano51@hotmail.com; bercianj@unican.es

RESUMEN

Introducción. La neurología clínica moderna inicia su andadura a mediados de los '60 del pasado siglo, justo cuando se pone en marcha el programa de postgraduados en la Clínica Puerta de Hierro (CPH) de Madrid, donde nos especializamos entre 1969 y 1973.

Objetivos. Cronológicamente, analizamos nuestra formación pre-graduada, la creación y desarrollo de la CPH, nuestra formación postgraduada en este centro, y nuestra trayectoria investigadora el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde 1974 a 2021.

Desarrollo. La excelente docencia de la neuroanatomía fue determinante en nuestra elección de la especialidad de neurología en la CPH, centro pionero para la formación postgraduada de la Seguridad Social. Nuestra actividad investigadora se ha centrado fundamentalmente en el estudio de las ataxias, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y síndrome de Guillain-Barré, y en una miscelánea de síndromes con aspectos neurológicos inéditos o poco conocidos.

Conclusión. Han sido casi cinco décadas de ininterrumpida investigación neurológica, en gran medida derivada de nuestra sólida formación postgraduada, y del inestimable apoyo de los compañeros de trabajo. Nuestra actividad investigadora recibió pronto reconocimiento internacional que, desde luego, ha ejercido una espléndida función estimulante.

PALABRAS CLAVE

Ataxia; ataxia cordonal posterior y retinitis pigmentosa; ataxia de Friedreich; ataxia de Marie; atrofia olivo-ponto-cerebelosa; botulismo; Clínica Puerta de Hierro; degeneración estrionígrica; displasia occipital; enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; enfermedades de las neuronas motoras; epidemiología; esclerosis múltiple; formación postgraduada; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ictus juvenil; investigación neurológica; malformación de Chiari; paraplejía espástica hereditaria; SCA; síndrome de Guillain-Barré; síndrome de moya-moya; síndrome queiro-oral; síndrome de Sneddon; siringomielia.

Solo se puede saber lo que somos si se determina cómo hemos llegado a ser lo que somos
(Fusi JP, *Historia mínima de España*, Turner Publicaciones S.L., Madrid, 2012: 9)

1. Introducción

En *Todo lo que era sólido*, Muñoz Molina describe¹: “Los que conocimos el mundo anterior tenemos la obligación de contar cómo era: no para que se nos compadezca por las escaseces que sufrimos, sino para que los que han venido después y lo han dado todo por supuesto sepan que no existió siempre, que costó mucho crearlo, que perderlo puede ser infinitamente más fácil que ganarlo. Y que si nos importa de verdad tenemos que comprometernos para defenderlo y mantenerlo”. La neurología clínica moderna española se inició a mediados de la década de los '60 del pasado siglo. Como neurólogo que empezó su andadura profesional en esta etapa, quisiéramos dejar testimonio de las vicisitudes afrontadas para desarrollar una investigación clínica neurológica sostenida en el tiempo; apenas entraremos en aspectos asistenciales y docentes, que han sido analizados en otra parte².

Con el fin de dar una visión global de nuestra actividad académica hemos dividido este trabajo en cinco apartados: i/ formación pre-graduada del autor; ii/ creación de la Clínica Puerta de Hierro (CPH), un hito histórico para la medicina española; iii/ formación postgraduada del autor en la CPH; iv/ llegada del autor a Valdecilla; y v/ actividad investigadora desarrollada (1974-2021). En este apartado y deseando alcanzar el mayor grado de ecuanimidad posible, nos centraremos solamente en la actividad investigadora publicada en la que hemos sido primer autor, co-autor principal o autor para la correspondencia.

2. Formación pre-graduada del autor

Llevamos a cabo nuestros estudios de licenciatura (1962-1968) en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. De esta etapa destacaremos tan sólo la excelente docencia de la neuroanatomía (curso 1963-1964), impartida por Profesor Luis Jiménez-González³, que fue determinante para nuestra elección de la especialidad de neurología.

Durante los seis años de licenciatura nos alojamos en el Colegio Mayor Pedro Cerbuna, cuyo ambiente, tanto humano como cultural, era extraordinario. El Profesor Pascual López-Lorenzo (Director, 1957-1964) escribe lo siguiente en sus memorias "ser partícipe de las ilusiones y afanes de jóvenes estudiantes, estar inmerso en su futuro y su educación, en cierta manera en su porvenir, es aventura gratificante y riesgo que merece la pena correr" (cf. <https://cerbuna.unizar.es/>). Ciertamente, tanto Don Pascual como su sucesor en la Dirección (Profesor Celso Gutiérrez Losa, 1964-1971) organizaron la vida colegial para que adquiriéramos una formación lo más completa posible en un ambiente liberal, inédito en aquellos tiempos. El Colegio disponía, entre otras actividades, de un laboratorio de fotografía donde dimos nuestros primeros pasos en el arte del revelado; esto sería a la postre de inestimable valor para lo que iba a venir después (*vide infra*).

En julio de 1962, el Profesor Diego Figuera Aymerich fue nombrado Catedrático de Cirugía de la Universidad de Zaragoza. En octubre de ese año se incorporó a su actividad docente, alojándose junto con su Adjunto, Profesor José Luis Inchausti Teja, en el Cerbuna (planta primera reservada para profesores o doctorandos). Ambos se integraron en seguida en la vida colegial. Tenemos vivo recuerdo de uno de los primeros días del Curso Académico 1962-1963: estábamos desayunando tres

compañeros en una mesa de seis, cuando apareció Don Diego preguntándonos si los asientos vacíos estaban libres. Como por ensalmo nos pusimos de pie y le dijimos que sí, por supuesto. ¡Para nosotros esta era una situación inédita, dado que los profesores numerarios ocupaban siempre la mesa presidencial del comedor, que disponía de un servicio individualizado! Nos sentamos, se presentó como el nuevo Catedrático de Cirugía y entabló con nosotros una conversación distendida, interesándose por nuestras actividades académicas y colegiales. En seguida, tanto Don Diego como Don José Luis se convirtieron en auténticas estrellas del Colegio. A finales de 1963, el Dr. Inchausti nos anunció que su Jefe y él se iban a trasladar a Madrid para poner en marcha un proyecto hospitalario inédito en la CPH de Madrid, que incluía un novedoso programa de médicos internos; nos animó a seguir estudiando mucho, porque la selección de éstos se basaría en un rendimiento académico “sobresaliente” y en el resultado de las entrevistas personales.

3. Creación de la CPH: un hito histórico para la medicina española

Desde 1944 la asistencia sanitaria había corrido a cargo de las antiguas Residencias del Seguro Obligatorio de Enfermedad (SOE) dependientes del Instituto Nacional de Previsión (INP; Ministerio de Trabajo), que estaban concebidas no como un hospital moderno, sino como grandes estructuras sanatoriales a imitación de los sanatorios privados de las personas pudientes⁴. Dichas Residencias carecían de Servicios Centrales (eg, archivo de historias clínicas, laboratorios generales, o anatomía patológica) y tenían prohibida la docencia post-graduada. De hecho, en la década de los '60, España disponía de muy pocos centros que tuvieran una organización adaptada a las crecientes necesidades de la medicina de su tiempo; quizás cabría citar la Fundación

Jiménez Díaz en Madrid, el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo en Barcelona, la Casa de Salud Valdecilla (CSV) en Santander, el Hospital de Basurto en Bilbao, y el Hospital General de Asturias en Oviedo. Estos centros, sin embargo, no pertenecían al SOE; tenían tan solo convenios asistenciales con el INP. Escapa al objeto de este trabajo el análisis de las relevantes contribuciones que tales Instituciones aportaron al desarrollo de la neurología, las relativas a la CSV pormenorizadamente descritas en otra parte².

El cambio en la medicina hospitalaria española llegó por un conjunto de circunstancias, que analizamos a continuación⁵. Terminada la Segunda Guerra Mundial la Orden de Predicadores (Dominicos) recibió de Japón una indemnización de guerra por la destrucción de los edificios que dicha Orden tenía en las islas Filipinas. Con el dinero recibido erigieron un sanatorio de lujo en la selecta zona madrileña de Puerta de Hierro, que iría dotado de las más modernas instalaciones médico-quirúrgicas, y cuya dirección recayó en el Profesor Gregorio Marañón y Posadillo. Por desgracia, este falleció en marzo de 1960, cuando el edificio estaba construido, pero con las dotaciones médico-quirúrgicas a medio instalar. En este impasse, las Autoridades Japonesas reclamaron a los Dominicos que las indemnizaciones de guerra recibidas debían ser invertidas en Filipinas. En estas circunstancias, se puso a la venta el edificio, que fue adquirido en 1964 por el Ministerio de Trabajo (Ministro, Don Jesús Romeo Gorría) en 180 millones de pesetas. El equipo de Romeo Gorría, que contaba con la personalidad preclara de Don José María Guerra Zuzúnegui (Delegado General del INP) y con el asesoramiento del Profesor Carlos Jiménez Díaz, puso en marcha un plan para que este “sanatorio de lujo” fuera el punto de partida de un proyecto único para la sanidad española. A tal fin designaron Director del Centro al Profesor José María Segovia de Arana (desde noviembre de 1962, Catedrático de Patología Médica,

Universidad de Santiago de Compostela), y Director del Área quirúrgica al ya citado Profesor Figuera Aymerich. Dicho Centro se puso en marcha en junio de 1964, bajo la designación de CPH, y contando con un inédito Estatuto de Centro Especial (Centro Nacional de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de la Seguridad Social). Años después el Profesor Segovia de Arana recordaba los principios fundacionales de la CPH, que fueron los siguientes^{5, 6}:

- *Dedicación completa y exclusiva de todo el personal a la clínica; vinculación mediante contratos progresivos; horario de trabajo de mañana y de tarde; y posibilidad de práctica privada limitada.*
- *Organización asistencial de las diversas especialidades médicas y quirúrgicas en departamentos y servicios coordinados entre sí a través de secciones de técnicas especializadas, con lo que se lograron unidades funcionales muy operativas.*
- *Implantación de la docencia médica de post-graduados para médicos internos y residentes (MIR) por primera vez en los hospitales de la Seguridad Social, seguida a partir de 1968 de la docencia pre-graduada como hospital universitario de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.*
- *Introducción de la investigación clínica, con servicios de inmunología, bioquímica, endocrinología y cirugía experimentales, en los que se incorporaron investigadores básicos que colaboraron estrechamente con los clínicos.*
- *El hospital fue creciendo paulatinamente, adquirió solidez en sus planteamientos asistenciales y extendió sus actividades docentes con la creación de una escuela de enfermeras y escuelas de técnicos de laboratorio y radiología. También introdujo nuevos servicios generales (archivo central de historias clínicas, servicio de dietética, control de infecciones intra-hospitalarias), así como renovados sistemas de administración hospitalaria.*

La CPH fue un auténtico semillero de hospitales modernos por todo el territorio nacional, que el Profesor Segovia de Arana describe del siguiente modo: “la Seguridad Social fue incorporando paulatinamente gran parte de las experiencias que se adquirían al resto de sus instituciones hospitalarias, en un proceso llamado de *jerarquización* que transformó las residencias-sanatorio en hospitales modernos. A este proceso contribuyeron muy decisivamente los jóvenes especialistas, que,

formados en el sistema MIR -ya extendido a otros hospitales de la Seguridad Social-, compartían los puestos hospitalarios de nueva creación con especialistas de mayor experiencia profesional”.

4. Formación post-graduada del autor en la CPH

Nuestra formación post-graduada tuvo lugar en la CPH entre enero de 1969 y diciembre de 1973. Fueron cinco años apasionantes que evocaremos brevemente. En un reciente simposio de la Fundación Areces en homenaje al Profesor Segovia de Arana (accesible en: <https://www.fundacionareces.es/fundacionareces/es/actividades/homenaje-al-profesor-segovia-de-arana-el-profesor-segovia-de-arana-persona-clave-en-la-sanidad-espanola-.html>), la Dra. Pilar España Saz (ex-Jefa de Oncología de la CPH) describía fidedignamente como era la vida de la “Clínica” en su etapa de MIR en Medicina Interna (1968-1971): “había un excelente ambiente de trabajo, de superación y de estudio; se respiraba ciencia en las consultas o pasando visita a los enfermos ingresados, y en las inolvidables sesiones clínicas; se aprendía por ósmosis en todos los rincones del hospital. Fueron años maravillosos para todos nosotros y para la medicina, que dudo mucho se puedan repetir”.

De nuestro primer año (1969), como Médico Interno, hay dos recuerdos muy especiales: i/ el rotatorio por Anatomía Patológica donde con una paciencia infinita la Dra. Josefina Menéndez Sánchez (“Pepita”) revisaba y corregía nuestros informes provisionales de las biopsias del día; y ii/ el rotatorio por Medicina Interna con el Dr. Juan Martínez López de Letona (“Dr. Letona”) y su Adjunto Dr. Ciriaco Aguirre Errasti, donde aprendimos el método clínico a marchas forzadas; a redactar una historia clínica

dirigida con sus datos positivos y negativos pertinentes; a fijar la potencial gravedad de cada enfermo, y con ello a priorizar los estudios complementarios; a comprobar cada cosa por uno mismo [es oportuno recordar el aforismo sobre la investigación (aquí práctica clínica de calidad), según el cual *se exige compromiso delegando poco o nada*⁷]; a efectuar un seguimiento cotidiano convenientemente reflejado en los evolutivos; y a dictar pautas terapéuticas bien estructuradas. El Dr. Letona supervisaba todo con sumo esmero: sabíamos que cualquier desliz iba a ser detectado: éramos conscientes de que los falsos positivos se toleraban muy mal, y que era infinitamente mejor reconocer nuestra ignorancia que fingir conocimientos no poseídos. La salida airosa de este rotatorio marcó un antes y un después en nuestra trayectoria profesional.

En el segundo año (1970), al llegar a R1, los Médicos internos teníamos la opción de elegir especialidad, o de seguir haciendo rotaciones trimestrales. Esta segunda opción fue la nuestra, de modo que rotamos por los Servicios de Cardiología, de Nefrología, y de Endocrinología. Tenemos un particular recuerdo del Dr. Manuel Artaza Andrade, quien con una maestría al alcance de pocos, nos dio unas sólidas bases de electrocardiografía y de la auscultación cardíaca. Fue un año muy fructífero, que nos ponía en la senda de la Medicina Interna. Sin embargo, en el último trimestre aterrizamos en el Servicio de Neurología dirigido por el Dr. Alberto Gimeno Álava: nos fascinó el método neurológico, cuyo aprendizaje nos facilitaría la excelente docencia recibida de la neuroanatomía (*vide supra*). Decidimos quedarnos aquí para especializarnos en Neurología (1971-1972). Tenemos una deuda de gratitud por la magnífica docencia recibida tanto del Dr. Gimeno Álava como de sus tres Médicos Adjuntos (Drs. Hugo Liaño Martínez, Félix López López y Eduardo Zaragoza García).

En 1972 se creó el puesto de Jefe de Guardia en la CPH. El Profesor Segovia de Arana tuvo a bien elegirnos, entre otros, para desempeñar este puesto durante 1973, lo cual llevó aparejada la renovación de nuestro contrato de MIR por un año más. Fue una magnífica oportunidad para ampliar la formación en neurofisiología clínica (con el Dr. Eduardo Cocero Oviedo en el Hospital Clínico, y el Dr. Alfonso Rodríguez de Castro en el Hospital La Paz), neuroradiológica (Dr. Juan Parera Simonet, CPH), y neuropatológica (Dr. José Ramón Ricoy Campos, CPH).

5. Llegada del autor a Valdecilla

En 1973 y a iniciativa del Dr. Segundo López Vélez (Director de la CSV) se ponía en marcha el Centro Médico Nacional Marqués de Valdecilla, un Centro Especial a semejanza de la CPH, que aunaba los dos hospitales públicos de Santander: la CSV fundada en 1929 que dependía de la Diputación Provincial de Santander, y la Residencia Sanitaria Cantabria inaugurada en 1969 y dependiente del INP⁸. También ese año se ponía en marcha la Facultad de Medicina; por este motivo, la designación del Centro se cambió pronto por la actualmente vigente de Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Nos incorporamos al HUMV en febrero de 1974 como Jefe de Sección de Neurología dentro del Departamento de Medicina, donde permanecemos hasta nuestra jubilación en diciembre de 2015. Se nos asignó una planta con 23 camas (que pasan a 33 en 1993), y una policlínica con tres despachos que se ampliaron a seis en 2013. Uno de nuestros primeros pacientes fue el caso de una mujer treintañera con ictus transitorio en territorio carotídeo izquierdo, cuya exploración neurológica al ingreso era normal; en la auscultación cardíaca detectamos, sin embargo, un

desdoblamiento fijo del segundo tono y un leve soplo sistólico de eyección pulmonar. En la radiografía de tórax se observó un patrón de hiperaflujo pulmonar con arco pulmonar prominente y agrandamiento de la aurícula derecha; en el ECG había un bloqueo completo de la rama derecha. Con el diagnóstico de comunicación interauricular la paciente fue trasladada al Servicio de Cardiología, siendo la primera cardiopatía congénita operada en Valdecilla por el Dr. Carlos Gómez-Durán Lafleur, quien acababa de acceder a la Jefatura del Servicio de Cirugía Cardiovascular.

Hasta 1979, año de la incorporación de un neurorradiólogo (Dr. Fernando Quintana Pando), tuvimos que realizar nuestros propios estudios neurorradiológicos (angiografía cerebral, neumoencefalografía y mielografía). Inicialmente contamos con el apoyo de un internista (Dr. Manuel Ortiz Ortiz), que seis meses después sería reemplazado por un neurólogo (Dr. Ricardo Navarro Izquierdo), y de dos MIR (Drs. José Miguel Polo Esteban y Mariano Rebollo Álvarez-Amandi). La Sección pasó a Servicio en 1989 coincidiendo con nuestro acceso a la Cátedra de Neurología, tras tres años como Profesor Titular. La dotación de personal estatutario fue muy lenta: en 1982 la Sección tenía cuatro Médicos Adjuntos (en orden cronológico los citados Drs. Rebollo y Polo, y los Drs. Onofre Combarros Pascual y Carlos Leno Camarero); entre 1988 y 1994, y tras asumir los cuatro cupos de neuropsiquiatría ambulatorios, se sumaron otros dos Médicos Adjuntos (Drs. Julio Pascual Gómez y Agustín Oterino Durán). Salta a la vista que las dos primeras décadas del Servicio no fueron un camino de rosas. A partir de 2000, con la puesta en marcha de los contratos post-MIR Río Hortega (Instituto de Salud Carlos III) y López Albo [Instituto de Investigación Universitario Marqués de Valdecilla (IFIMAV; IDIVAL en el acrónimo actual)] así como de las Guardias de Neurología, se produce un sensible incremento de la plantilla, que actualmente cuenta

1 Jefe de Servicio, 1 Jefe de Sección y 18 Médicos Adjuntos (información accesible en http://www.humv.es/index.php?option=com_content&task=view&id=183). Paulatinamente se fueron poniendo en marcha unidades monográficas, a saber: de Ictus, de Deterioro Cognitivo, de Cefalea, de Esclerosis Múltiple, de Patología neuromuscular, y de Parkinson. El HUMV es, además, Centro de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) para Ataxias y Paraplejías hereditarias. Desde su inicio en 1974 la Comisión Nacional de Neurología reconoció una capacidad docente de dos MIR por año, lo cual representa que en 2015 se habían formado 82 Especialistas en Neurología.

Como hemos señalado anteriormente, escapa al objeto de este trabajo analizar nuestra actividad asistencial y docente de pregrado. Sí desearíamos, empero, dar unos datos orientativos al respecto. De acuerdo con las Memorias anuales del Servicio, y sumando enfermos atendidos en la Consulta externa (nuevos y sucesivos), ingresos en Planta e interconsultas, el total de pacientes fue de 6.763 en 1981, 12.605 en 1998, y 23.642 en 2014. En 2013 había cuatro plazas Vinculadas de Neurología [dos de Catedrático (José Berciano y Onofre Combarros) y dos de Profesor Titular (José Miguel Polo y Mariano Rebollo)], y una de Profesor Asociado (Jon Infante) que ese año fue acreditado por la ANECA para optar a Plaza de Profesor Titular de Neurología. Impartíamos docencia de Fisiopatología del Sistema Nervioso (tercer curso), de Patología Médica del Sistema Nervioso (quinto curso), y de Clínica Médica (sexto curso).

Desde 1983 a 2014 hemos participado en 22 Proyectos de Investigación competitivos, siendo Investigador Principal en nueve de ellos.

Desde nuestra entrada en Valdecilla tuvimos una idea muy clara: el desarrollo integral de la Neurología requiere de una activa colaboración con Especialidades

afines. De este modo, establecimos contacto con el Dr. Fernando Val Bernal (Jefe del Servicio de Anatomía Patológica), quien facilitó que uno de sus Médicos Adjuntos (Dr. Javier Figols Ladrón de Guevara) se dedicara a la Neuropatología, tras la estancia de un año con el Dr. Jordi Cervós-Navarro (Universidad Libre de Berlín, Alemania).

Mantuvimos un estrecho contacto con los Servicios de Neurofisiología Clínica (Dr. Jesús Calleja Fernández), de Neurocirugía (Dr. Guillermo Dierssen Gervás) y de Neurorradiología (Dr. Quintana Pando), con los que compartimos sesiones semanales. Colaborando con el Profesor Miguel Lafarga Coscojuela y la Profesora María T. Berciano Blanco [Departamento de Anatomía y Biología Celular, Universidad de Cantabria (UC)] pusimos en marcha el laboratorio de histopatología de nervio. Con la inestimable ayuda del Servicio de Mantenimiento del HUMV y en el espacio de un urinario, montamos un laboratorio de fotografía que disponía de una ampliadora Durst M605, lo cual nos permitió el positivado de negativos convencionales y de placas de microscopía electrónica. En 1994 y colaborando con el Dr. José Luis Fernández-Luna (Servicio de Genética Molecular, HUMV), el Dr. Combarros Pascual puso en marcha el laboratorio de Neurogenética, que actualmente está emplazado en la Facultad de Medicina bajo de dirección del Dr. Jon Infante Ceberio.

Merced a nuestra actividad investigadora (*vide infra*), el Grupo de Enfermedades Neurodegenerativas está integrado en las siguientes redes de investigación: CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas), IDIVAL (Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla), EUROSCA (*European Integrated Project on Spinocerebellar Ataxias*), MSA-SG (*Multiple System Atrophy Study Group*), CMT Consortium (*Charcot-Marie-Tooth disease Consortium*), e IGOS (*International Guillain-Barré syndrome Outcome Study*).

6. Actividad investigadora desarrollada por el autor (1974-2021)

Expondremos la actividad investigadora desde nuestra llegada a Valdecilla en 1974 hasta la actualidad, lo cual incluye un cuatrienio como Profesor emérito ordinario de la UC (2016-2020) y nuestra actual posición como Profesor emérito *ad honorem* (2020-).

Para facilitar la exposición, dividiremos nuestras contribuciones en siguientes apartados:

- Ataxias y paraplejías hereditarias.
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).
- Síndrome de Guillain-Barré (SGB).
- Otras contribuciones.
- Postscriptum: un reconocimiento para el Dr. Onofre Combarros Pascual.

6.1. Ataxias y Paraplejías hereditarias

Al llegar a Valdecilla, en 1974, el Dr. Juan F. Díez Manrique (Jefe del Servicio de Psiquiatría, HUMV) nos pasó varias historias de pacientes con ataxia hereditaria (AH) y paraplejía espática hereditaria (PEH), estudiadas décadas antes por su ex-Jefe, Dr. José María Aldama Truchuelo (Jefe de Neuropsiquiatría de la CSV hasta su muerte en 1970). Estas historias contenían una detallada información clínica y genealógica.

6.1.1. Atrofia olivo-ponto-cerebelosa

En la probando de una de las estirpes citadas de AH con herencia autosómica dominante (AD), la neumoencefalografía demostró el patrón característico de la atrofia olivo-ponto-cerebelosa (AOPC). El cuadro clínico de esta paciente combinaba ataxia global con incapacidad para mantener la bipedestación, disartria, disfagia,

apraxia ocular, labilidad emocional con incontinencia de esfínteres, arreflexia y fasciculaciones diseminadas. La paciente falleció de una neumonía por aspiración. El examen del encéfalo (febrero de 1975) lo llevó a cabo el Dr. Ricoy Campos en el Hospital 12 de Octubre (Madrid). Se observó un patrón lesional de AOPC (figura 1) y lesiones asociadas en la substancia negra y médula espinal (cordones posteriores, haces espino-cerebelosos y neuronas del asta anterior). Se estableció un diagnóstico de AOPC tipo Menzel.

En el verano de 1975, el Dr. Dierssen Gervás organizó en Santander un Simposio Internacional titulado "The cerebellum". Aquí acudieron conocidos neurocientíficos, entre los que se contaba el Dr. Raymond Escourolle (Jefe del *Laboratoire de Neuropathologie Charles-Foix, Hôpital de la Salpêtrière, Paris*), quien dio una conferencia magistral titulada "Les atrophies cérébelleuses". Con el Dr. Ricoy Campos como co-autor, presentamos nuestro estudio clínico-patológico de la AOPC tipo Menzel. En el descanso del Simposio, el Dr. Escourolle se nos acercó para felicitarnos por el estudio, lo cual fue muy estimulante viniendo el elogio de tan reputada autoridad neuropatológica. Con su característica espontaneidad, el Dr. Ricoy Campos le planteó al Dr. Escourolle la posibilidad de que yo hiciera el trabajo de tesis doctoral sobre la AOPC, aunando nuestro material histológico con el de su serie de la *Salpêtrière*. Dicho y hecho, se planeó nuestra estancia en su laboratorio para los meses de junio-julio de 1976, lo cual llevamos a cabo sin ningún apoyo institucional.

Planificamos el estudio realizando una revisión clínico-patológica exhaustiva de las AOPC familiares (tipo Menzel) y esporádicas (tipo Dejerine-Thomas), tabulando datos clínicos y patológicos por separado, y haciendo análisis estadístico de las

diferencias. Téngase en cuenta que por entonces no había estudios en la AOPC con un planteamiento similar.

La estancia en el *Laboratoire de Neuropathologie Chales Foix* (designado *Raymond Escourolle* tras su muerte en 1984) fue una experiencia inolvidable. Madame Simonneau (Jefa de Laboratorio) nos dio el listado de los 15 estudios neuropatológicos de AOPC efectuados entre 1897 y 1976, a saber:

- Casos IV y V de la tesis de André Thomas⁹.
- Caso de Dejerine-Thomas¹⁰.
- Otro caso de Thomas¹¹.
- Caso de Ley¹², *Geis. Prosper*, retomado por Guillain et al¹³.
- Caso *Bil. Henry* de Guillain et al¹³.
- Otro caso de Guillain et al¹⁴.
- Cinco casos de la tesis de Veron¹⁵.
- Caso de Bonduelle et al¹⁶.
- Dos casos inéditos de síndrome de Shy-Drager con AOPC asociada.

Al revisar las bandejas de preparaciones echamos en falta el material histológico de los cuatro primeros casos⁹⁻¹¹, que como los restantes se habían reportado desde la *Salpêtrière*. Al preguntarle al Dr. Escourolle por esta cuestión, nos informó que el material estaba en el *Laboratoire Dejerine* de la *Faculté de Médecine*, Paris V. Pocos días después me acompañó a este laboratorio, a cuyos responsables explicó el objeto de nuestro proyecto, pidiéndoles que nos facilitaran las correspondientes preparaciones histológicas. Era sorprendente que una parte tan importante de la serie de AOPCs estuvieran fuera de la *Salpêtrière*, pero entonces no

intuimos la infame historia que subyacía en este affaire (*vide infra*). Lo cierto es que ya avanzada la revisión patológica, el Dr. Escourolle nos ofreció las imágenes que deseáramos para ilustrar la tesis: no tuvimos duda en escoger dos de las que figuran en el trabajo príncipes de Dejerine y Thomas¹⁰ (figura 2).

Con el plácet del Dr Escourolle y de madame Simonneau, antes de empezar el estudio elaboramos una planilla con las preparaciones existentes de cada caso, de modo que pudieran contrastarse las existencias de material al comienzo y a la finalización de nuestro trabajo. Esta cuestión, como veremos en seguida, tuvo a la postre indudable trascendencia para uno de los casos revisados.

La tesis doctoral incluyó los 16 casos de AOPC cuyo material histopatológico habíamos revisado personalmente, y 101 adicionales reportados en la literatura hasta 1976¹⁷⁻¹⁹; 48 eran formas familiares de AOPC (tipo Menzel) y las 59 restantes formas esporádicas (tipo Dejerine-Thomas). Establecimos que la edad media de inicio en la APOC tipo Menzel era significativamente menor que en la AOPC tipo Dejerine-Thomas (28,5±13,7 años versus 49,5±10,7; $p < 0,001$), y que, por el contrario, la duración media era mayor para la AOPC familiar (15,1±8,31 vs 6,3±4,8; $p < 0,001$).

La figura 3A documenta las frecuencias de los síntomas en la AOPC. Como cabía esperar, el más frecuente es ataxia cerebelosa estática y apendicular con disartria escándida. En la inmensa mayoría de casos, sin embargo, se suma semiología extra-cerebelosa, que incluye trastorno del movimiento (sobre todo parkinsonismo), demencia, signos espinales, trastorno de esfínteres, disminución de la agudeza visual o disfagia, con diferencias a menudo significativas entre formas familiares y esporádicas. La figura 3B ilustra las lesiones asociadas a la atrofia olivo-ponto-cerebelosa (por

definición constante); de nuevo obsérvese que hay diferencias significativas entre ambas formas.

La clasificación de la AOPC era una cuestión en constante debate. Tras analizar los inconvenientes, cuando no flagrantes errores de ciertas propuestas clasificatorias, nos alineamos con la recomendación de subdividir la enfermedad del modo más sencillo posible²⁰: formas familiares usualmente con transmisión AD (tipo Menzel), y formas esporádicas (tipo Dejerine-Thomas).

Nos ocuparemos de dos cuestiones históricas que tienen relevancia para entender ciertos entresijos de la neurología.

El Dr. Jules Dejerine es uno de los gigantes de la neurología y neuropatología de todos los tiempos²¹. Tras ser *Chef de Clinique* después *Professeur agrégé* del *Hôpital Bicêtre*, en 1887 se incorporó a la *Salpêtrière* donde obtuvo la Cátedra de Neurología (1910) derrotando en el proceso al Dr. Pierre Marie, quien se convirtió en el líder de sus peores y temibles enemigos científicos. El Dr. Dejerine contó con la colaboración del Dr. André-Thomas, su Jefe del laboratorio desde 1897, y de su esposa, Dra. Auguste Marie Klumpke, quien fuera la primera mujer en acceder a *Interne des Hôpitaux*. Dejerine padeció una larga enfermedad renal, que condicionó su retiro adelantado en 1913 cuando tenía 64 años; hasta su muerte, en 1917, André-Thomas le substituyó interinamente. A partir de 1917, la Cátedra de Neurología fue ocupada por Pierre Marie, cuya primera acción fue despedir de la *Salpêtrière* a personas (entre ellas la Dra Klumpke) y objetos que evocaran la memoria de su predecesor [recomendamos encarecidamente la lectura del esclarecedor manuscrito de Serge Duckett (1926-2020), ex-neuropatólogo de la *Salpêtrière*, publicado en la sección *Pioneers in Neurology* de *Journal of Neurology* 2000]²². Esto incluyó la famosa Colección histológica de Dejerine,

que fue apresuradamente trasladada a su actual emplazamiento en la *Faculté de Médecine*, Paris V. Así, pues, con más de dos décadas de retraso entendimos las miserables razones por las que los cuatro primeros estudios de la AOPC de la *Salpêtrière* están fuera de su archivo original.

Durante una estancia en la *Salpêtrière*, el Dr. Rodolfo Ley (neurólogo belga, que fue Presidente de la *Société Belge de Neurologie*, 1950-1951) revisó el caso *Geis. Prosper*, una AOPC con semiología parkinsoniana y degeneración nigrica¹². Poco después, Guillain y colaboradores retomaron este caso y el de *Bil. Henry*, otra AOPC con parkinsonismo, afirmando que la sustancia negra era normal en ambos, lo cual les llevó a proponer que la semiología rígido-acinética tenía un origen cerebeloso (“parkinsonismo de esfuerzo de origen cerebeloso”)¹³. En nuestra revisión patológica del caso *Bil. Henry* observamos, junto a las lesiones olivo-ponto-cerebelosas, pérdida neuronal en la sustancia negra, sobre todo en su tercio medial, pigmento esparcido en el intersticio y ligera gliosis, pero sin cuerpos de Lewy; no había lesiones estriatales. En el caso *Geis. Prosper* nos topamos con el hecho de que no había preparaciones histológicas del mesencéfalo; el estriado era también normal. Esta observación la había incluido el Dr. Jean de Recondo (*Chef de Service, Hôpital Saint Anne*, Paris) en su tesis doctoral²³, donde no se citaba el estado del *locus niger*. Comentada la cuestión con el Dr. Escourolle, estableció contacto telefónico con el Dr. de Recondo, quien acudió a la *Salpêtrière* reconociendo haber observado también lesiones nigricas. Siguiendo órdenes de su director de tesis, Dr. Raymond Garcin, yerno del Dr. George Guillain, las preparaciones de mesencéfalo se quedaron en el despacho de aquel. Así, pues, rige aquí el principio de que suspendida la causa, automáticamente desaparecen los efectos.

Realmente corresponde a Scherer^{24, 25} el mérito de haber demostrado que la presencia y severidad del parkinsonismo en la AOPC depende no del grado de atrofia cerebelosa sino del de la patología nigro-estriatal. Es más, con casi dos décadas de adelanto, Scherer hizo una magnífica descripción de la degeneración estriónigra (DEN), un hecho bien conocido por Ludo van Bogaert²⁶⁻²⁹, pero que fue deliberadamente soslayado en los trabajos originales de esta entidad nosológica³⁰⁻³². Como hemos descrito en otra parte, detrás de esta omisión hay una miserable historia de envidia y persecución hacia Hans Joachim Scherer, otro gigante de la neurología²⁸.

Merece la pena señalar que, como los casos *Geis. Prosper* y *Bil. Henry*, el parkinsonismo en la AOPC o en la atrofia de múltiples sistemas (AMS) puede ser pre-sináptico. Nosotros hemos demostrado esta cuestión en sendos casos de AOPC esporádica y AMS con parkinsonismo, ambos con buena respuesta a la levodopa. Los exámenes necrópsicos demostraron degeneración nigra sin cuerpos de Lewy e indemnidad estriatal; además, en el caso de la AOPC los receptores D2 estriatales estaban indemnes en el estudio radiométrico^{33, 34}.

Nuestra tesis incluyó una revisión 31 casos de síndrome de Shy-Drager y 48 de DEN, donde demostrábamos que la degeneración olivo-pontina ocurre en el 58% y 33% de ellos, respectivamente¹⁷. Actualmente, síndrome de Shy-Drager, DEN y un subgrupo de AOPC esporádicas se clasifican dentro de la AMS que tienen en común las inclusiones gliales con inmunoreactividad positiva para sinucleína³⁴⁻³⁹.

En la literatura clásica se usaba el término de ataxia cerebelosa de Marie⁴⁰, creado para distinguir la ataxia de Friedreich, que característicamente cursa con arreflexia, de otros síndromes de ataxia familiar con reflejos preservados o exaltados. Tiene interés señalar que la ataxia de Marie estaba reconocida en la CIE-8 (Clasificación

Internacional de Enfermedades de 1968; apartado 332.1. *Ataxia cerebelosa hereditaria*), pese a que Holmes hubiera hecho una durísima crítica, afirmando que dentro de la ataxia cerebelosa familiar sólo cabía la AOPC y la atrofia cerebelo-olivar⁴¹. Tras una detallada revisión del tema concluimos que, en efecto, lo descrito por el Dr. Pierre Marie tenía el mérito de llamar la atención sobre la existencia de formas de ataxia con reflejos preservados, pero carentes de especificidad neuropatológica^{17, 27, 42}. En el transcurso del *13th World Congress of Neurology* (Hamburgo, 1985), el Dr. Bruce S. Schoenberg convocó un panel de neurólogos interesados por las ataxias degenerativas con el fin de preparar la nueva edición de la CIE (CIE-9-MC), panel que fue presidido por la Dra. Anita Harding. Tras un vivo debate con un colega francés y de analizar cuanto Marie había descrito, el código ataxia de Marie fue excluido de la CIE-9 dando paso a la clasificación clínico-genética poco antes descrita por Harding^{43, 44}; clasificación que, ciertamente, mantiene su vigencia (*vide infra*).

6.1.2. Otras ataxias y paraplejías hereditarias

Siguiendo el orden cronológico de publicación, nos ocuparemos de dos fenotipos nuevos con herencia autosómica recesiva (AR). El primero fue la descripción de una estirpe con ataxia e hipogonadismo hipogonadotrópico, que incluía dos pacientes, hermano y hermana de 39 y 34 años, respectivamente⁴⁵. La estimulación repetitiva con LHRH se siguió de un incremento de los niveles de gonadotropinas, lo cual sugería por primera vez que el defecto hormonal de este síndrome no es pituitario sino hipotalámico; de hecho en el catálogo OMIM se recogió bajo la designación *Ataxia with LHRH deficiency* (OMIM # 212840). El segundo fenotipo corresponde a la asociación inédita de ataxia de Friedreich y glaucoma congénito⁴⁶ (OMIM # 229310).

La Dra. Ana Ramos González dedicó su tesis doctoral al estudio tomodensitométrico de 35 pacientes con ataxia progresiva divididos según la clasificación clínico-genética de Harding, y de 36 controles^{47, 48}. La atrofia se cuantificó midiendo el número y amplitud de los surcos cerebelosos, diámetro y área del cuarto ventrículo, ratio del tallo cerebral, tamaño de la cisterna cerebelo-pontina, e índice de Evans. Se identificaron patrones de atrofia relativamente específicos para los enfermos con diagnóstico presuntivo de AOPC o de atrofia cerebelosa cortical, y para pacientes con ataxia de Friedreich.

En su tesis doctoral, el Dr. Polo Esteban llevó a cabo el primer estudio epidemiológico español sobre las ataxias y paraplejías espásticas hereditarias⁴⁹⁻⁵¹. La serie comprendió 48 casos índice y 65 casos secundarios. La prevalencia quedó establecida en 20,2 casos (IC 95%: 16,4 - 24,3) por 100.000 habitantes; por síndromes las prevalencias más altas correspondieron a la forma pura de la PEH (9,6) y a la ataxia de Friedreich (4,7). Redefinimos el fenotipo de la PEH pura, estableciendo que puede haber penetrancia incompleta y expresividad clínica variable. Hay dos aspectos en este estudio que merecen mención aparte.

En estirpes con ataxia de Friedreich habíamos identificado enfermos en los que no se cumplían los criterios diagnósticos clásicos, sea porque tenían reflejos preservados o un inicio sintomático por encima de los 25 años, lo cual nos llevó a sugerir la necesidad de modificar tales criterios^{49, 50}. Poco después de la localización del gen de la enfermedad en el cromosoma 9⁵², la Dr. Sue Chamberlain (*St. Mary's Hospital, London, UK*) nos contactó para interesarse por posibles estirpes de ataxia de Friedreich que contuvieran dos o más afectos. Le advertimos que nuestra serie comprendía una larga estirpe pseudo-dominante (ver figura 1 en la referencia 50) en la

que había enfermos con los datos clínicos atípicos citados. Esta y otras tres estirpes cántabras entraron en un estudio multicéntrico que demostró una homogeneidad de locus genético en el global de casos estudiados⁵³, lo cual obligaba a revisar los criterios diagnósticos entonces vigentes⁵⁸. Tras la clonación del gen *FXN* causante de la enfermedad⁵⁴, se demostró que un cuarto de los pacientes portadores de la expansión homocigota *GAA* en el gen *FXN* exhiben un cuadro clínico atípico⁵⁵. Posteriormente describimos una estirpe con tres hermanos afectados de ataxia espástica de inicio tardío, cuyo estudio molecular demostró una pequeña expansión *GAA1* (entre 131 y 156 repeticiones)⁵⁶. Los estudios neurofisiológicos revelaron una relativa preservación de los parámetros de conducción sensitiva periférica con acusada alteración de los potenciales evocados somato-sensoriales. Esto es indicativo de que en esta variante tardía de la enfermedad puede operar una axonopatía sensitiva central, con indemnidad de las fibras aferentes somáticas incluyendo las la (*vide infra* para más detalles). En relación con las correlaciones clínico-moleculares en la ataxia de Friedreich, nuestro grupo estableció la posible relación entre un tamaño de *GAA2* anormal, dentro de las que no superan las 800 repeticiones, y una edad de inicio de los síntomas más baja^{57, 58}. Hemos descrito el caso de dos pacientes de ataxia de Friedreich con semiología inicial tabética pura, pese a que el estudio molecular demostró una expansión *GAA1* en el rango clásico, lo cual apoya la variable expresión fenotípica de la mutación de *FXN*^{59, 60}. Tal cuestión fue posteriormente corroborada en un caso de ataxia de Friedreich con inicio tardío, cuyo cuadro clínico remedaba la AMS cerebelosa⁶¹ (cf. vídeo en el material suplementario de la referencia 61).

Entre nuestros pacientes de ataxia precoz diferente de la ataxia de Friedreich había dos estirpes con transmisión AR o pseudo-dominante, cuyo cuadro clínico

combinaba retinitis pigmentosa y neuropatía sensitiva con acusado déficit propioceptivo (figura 4)⁵⁰. Tras revisar la literatura propusimos que esta es una entidad inédita y bien definida que debería figurar en el catálogo de *Mendelian Inheritance in Man* de McKusick (OMIM)⁶². En 1997 y sin citar nuestro artículo, Higgins y colaboradores⁶³ describieron una estirpe con un cuadro similar designado “autosomal recessive posterior column ataxia and retinitis pigmentosa (PCARP)”. Berciano y Polo⁶⁴ replicaron exponiendo que lo descrito por ellos y por nosotros era probablemente el mismo síndrome; en su dúplica Higgins⁶⁵ puso en duda nuestra puntualización. Al año siguiente y mediante análisis de ligamiento, Higgins localizó el gen de PCARP en el cromosoma 1q31-q32⁶⁶, lo cual nos llevó a escribirle para ofrecerle muestras de ADN de nuestros pacientes a fin de que comprobara si había homogeneidad genética, como así ocurrió⁶⁷. La historia culminó en 2010 al identificarse, en sus pacientes y en los nuestros, una mutación homocigota (N121D) en el gen *FLVCR1*⁶⁸; esta mutación posiblemente origina un defecto en la regulación o procesamiento del heme en el sistema nervioso central responsable de la neurodegeneración. Actualmente, PCARP figura en OMIM con el número de código 609033.

Entrada ya en la era molecular, el Dr. Infante Ceberio dedicó su tesis al estudio las ataxias dominantes (conocidas con el acrónimo anglosajón de SCA)^{69, 70}. Su serie incluyó 30 estirpes con 65 enfermos explorados. La prevalencia de SCA en Cantabria quedó fijada en 1,6 casos (IC 95%: 0,7-3,0) por 100.000 habitantes. En el 70% de las estirpes se detectó la correspondiente mutación dinámica causal con la siguiente distribución: SCA2 en 9, SCA3 en 6, SCA7 en 3, y DRPLA en 1. Se definieron las correlaciones clínico-moleculares y neurofisiológicas⁶⁹⁻⁷³. Junto a ataxia cerebelosa en SCA2 es característica la triada de arreflexia, sacadas lentas e hipopalestesia con

abolición del reflejo mandibular; en SCA3 hay nistagmus, signos piramidales o arreflexia en las piernas; y en SCA7 hay degeneración retiniana, sacadas lentas y signos piramidales. En esta serie hubo dos variantes semiológicas inéditas: SCA2 asociada a parkinsonismo con buena respuesta a la levodopa que culmina con un síndrome de neurona motora⁷⁴, y SCA3 con síndrome de la persona rígida y mioquimias generalizadas⁷⁴ (cf video en la referencia 74). En el material necrópsico de nuestra estirpe de AOPC tipo Menzel^{17, 19}, que eventualmente resultó ser SCA2^{68, 69}, demostramos la presencia de inclusiones gliales⁷⁵, que a diferencia de la AMS no eran inmunoreactivas frente a sinucleína⁷⁷. En relación con la AMS familiar originalmente descrita por Lewis⁷⁸, nuestra revisión crítica sugirió que no se trata de una AMS sino de una estirpe de SCA que quizás quepa ser catalogada como SCA3⁷⁹.

Con los portentosos avances de la genética molecular, la ataxia dominante ha alcanzado una enorme complejidad hasta englobar 48 subtipos, mayoritariamente causados por mutaciones dinámicas y rara vez por mutaciones convencionales (cf. OMIM, 67 *entries*). Tanto el Dr. Infante Ceberio como un servidor estamos integrados en EUROSCA desde su puesta marcha hace 16 años. De su fructífera actividad científica⁸⁰⁻⁸⁹, quisiéramos destacar tan solo nuestra contribución al diseño de la *Scale for Assessment and Rating of Ataxia* (SARA)⁸⁰. A tal fin, efectuamos exploraciones protocolizadas y video-filmadas en 12 enfermos de SCA, que con posterioridad fueron re-evaluadas por otros dos miembros de EUROSCA; el resultado final, que incluyó una media de 144 casos entre los dos ensayos, fue la creación de la escala SARA, que está siendo muy utilizada la práctica clínica neurológica.

SCA38 es forma infrecuente de ataxia dominante causada por mutaciones puntuales en el gen *ELOVL5*, que codifica para una elongasa (*ELOVL5*) implicada en la

síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga⁹⁰. Colaborando con el Dr. Gazulla Abío, hemos descrito una nueva estirpe de SCA38 con siete afectos; en todos ellos se detectó unavariante de *ELOVL5*, c.779A>G (p.Tyr260Cys)⁹¹. El fenotipo incluía inicio tardío, ataxia, sordera con disfunción vestibular, estrabismo intermitente, y neuropatía sensitiva. Los niveles basales de ácido docosahexanoico (DHA) estaban bajos en cuatro enfermos; el suplemento con DHA restituyó tales valores bajos con mejoría clínica medida mediante la escala SARA.

ARSACS (acrónimo derivado de *autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay*) es una forma ataxia espástica recesiva, de inicio precoz, y con una alta prevalencia en el área de Quebec (Canadá)⁹². El gen de la enfermedad se conoce como *SACS*; contiene un solo exón y codifica para saccina, que es una chaperona⁹³. La primera mutación de *SACS* en una familia europea fue reportada por el grupo de Nápoles⁹⁴. Nosotros habíamos estudiado una estirpe recesiva con dos sujetos afectos, hermano y hermana, cuya semiología recordaba en todo a la de ARSACS (figura 5) (semiología ilustrada en el video incluido como material suplementario de la referencia 95). El estudio molecular, realizado en el laboratorio del Dr. Giuseppe De Michele, demostró una nueva mutación con cambio de sentido en *SACS*, 7848C>T responsable de una substitución de arginina por cisteína del residuo 2556, que está conservado en todas las especies⁹⁵. Un interés particular en esta estirpe fue que los estudios neurofisiológicos demostraran un descenso de las velocidades de conducción en el rango intermedio^{96,97} (para definición de este concepto, *vide infra*). En trabajos posteriores colaborativos con el Dr. Gazulla Abío, describimos el papel fisiopatológico de la hiperplasia de las fibras ponto-cerebelosas en el piramidalismo de la enfermedad,

y los mecanismos que operan en la desnervación muscular⁹⁸⁻¹⁰⁰, comparables a lo que veremos para la CMT.

CANVAS (acrónimo anglosajón derivado de *cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia*) es una forma tardía de ataxia caracterizada por la triada de disfunción cerebelosa, vestibular y somatosensorial¹⁰¹. Nuestro grupo ha descrito una serie de cinco casos de CANVAS, con ciertos aspectos originales que pasamos a resumir¹⁰². Para los casos familiares propusimos una transmisión AR, cuestión corroborada tras descubrirse que la base molecular de la enfermedad es una mutación dinámica homocigota en el gen *RFC1*¹⁰³⁻¹⁰⁵. Puede haber tos espasmódica (ver figura 1 en el material suplementario de la referencia 102) que a menudo precede a la ataxia incluso en décadas; esta semiología se ha relacionado con una disfunción de las fibras C sensitivas de las vías aéreas superiores o del esófago. En nuestros pacientes había una acusada hipopalestesia con abolición o marcada atenuación de los potenciales sensitivos distales y somatosensoriales (ver figuras 2 y 3 en el material suplementario de la referencia 102), lo cual apunta a una neuropatía sensitiva con axonopatía secundaria distal y proximal. Pues bien, pese a esto los reflejos miotáticos estaban preservados; es más la exploración de reflejo T demostró una morfología y latencia de las respuestas normales (figura 6). Esto nos llevó a proponer que CANVAS es el primer modelo de grave neuropatía tabética con preservación de las aferencias la (*vide infra*).

Concluimos esta sección aludiendo a dos colaboraciones con el Dr. Gazulla Abío en las que aportamos nuevas contribuciones clínico-patológicas al estudio de la esclerosis lateral primaria hereditaria¹⁰⁶⁻¹⁰⁹, y a las ataxias episódicas^{110,111}.

6.2. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

La CMT es la neuropatía hereditaria más frecuente, clásicamente dividida en cinco grandes formas: i/ CMT1, desmielinizante y transmisión AD; ii/ CMT2, axonal y transmisión AD; iii/ CMT con transmisión AR, ya desmielinizante (AR-CMT1) o axonal (AR-CMT2); iv/ CMT con transmisión ligada al cromosoma X (CMTX); y v/ CMT intermedia, dominante (DI-CMT) o recesiva (RI-CMT). Con los recientes avances de la genética molecular (paneles, *WES* y *WGS*), la CMT se ha convertido en uno de los síndromes neurológicos más complejos, dado que se han clonado en torno al centenar de genes patogénicos (1421 *entries* en OMIM).

Nuestros estudios en la CMT se iniciaron con la tesis doctoral del Dr. Combarros Pascual¹¹²⁻¹¹⁵. La serie incluyó 49 casos índice y 95 casos secundarios, con lo que estimamos una prevalencia en Cantabria de 28,2 casos por 100.000 habitantes. Las prevalencias de formas desmielinizantes vs axonales fueron similares: 15,3 (IC 95%, 12,1 - 19) y 12,9 (IC 95%, 10,6 -16,3), respectivamente. En cuatro estirpes de CMT1, con 26 afectados y 21 sujetos no afectados explorados, establecimos los siguientes hechos: i/ el pico de la edad de inicio se sitúa en la primera década de la vida; ii/ en todas las categorías de edad la proporción de afectados vs no afectados no difirió significativamente del 50% esperado; iii/ hubo una concordancia completa de los valores de conducción entre los casos índice y sus familiares afectados; y iv/ los valores de conducción descendidos fueron detectados incluso en un afecto de 2,5 años. Contrariamente al criterio de Bird y Kraft, según el cual la penetrancia del gen de CMT1 no se alcanzaría hasta el final de la segunda década de la vida¹¹⁶, nuestros datos sugerían que esta era ya completa desde la infancia. Unos años después, en 11 familias de CMT1 con evaluación clínico-electrofisiológica en 73 afectados de los 99 explorados sugerimos que,

en efecto, la penetrancia es completa desde la infancia; es más, que a partir de los 6 meses de vida un sujeto en riesgo cuya una exploración clínico-electrofisiológica seanormal probablemente tiene un riesgo 0 de haber heredado el gen de la enfermedad¹¹⁷.

Nuestros estudios genealógicos de CMT1, con un estimable número de casos secundarios y de sujetos en riesgo no afectos, llamaron la atención de la Dra. Harding, quien en 1988 solicitó nuestra colaboración para llevar a cabo estudios de ligamiento. En 1982, Guilloff y colaboradores habían reportado que el locus de CMT1 iba ligado al locus Duffy en el cromosoma 1¹¹⁸. Esta propuesta no fue confirmada en una amplia muestra de 11 familias, cuatro de ellas procedentes de Cantabria¹¹⁹. En 1989, mediante análisis de ligamiento en seis familias de CMT1, Vance y colaboradores localizaron el locus de la enfermedad en 17p; esta forma sería reconocida, a partir de entonces, como CMT1A¹²⁰. Tal hallazgo fue inmediatamente corroborado en las 11 estirpes aludidas antes, e incluso en una familia cuyo locus se había localizado falsamente en el cromosoma 1¹²¹. En dos trabajos independientes publicados en 1992, Raeymakers¹²² y Lupski¹²³ comunicaban que la base molecular de la CMT1A es una trisomía alélica de 1,5 Mb en 17p11.2 (CMT1A con duplicación; OMIM # 118220), que hoy sabemos contiene el gen *PMP22*. Este hallazgo fue corroborado en nuestras estirpes¹²⁴; es más, posteriormente comprobamos la trisomía alélica en todas las familias de CMT1 previamente reportadas por nosotros^{113, 115}. Pronto se estableció que CMT1A con duplicación es la causa más frecuente de CMT1¹²⁵.

En la siguiente etapa, el Dr. Antonio García García dedicó su tesis doctoral al estudio de la maduración de los parámetros de la conducción nerviosa en los primeros años de la vida, dividiendo el estudio en dos partes que analizamos por separado: i/ un

estudio transversal de 92 niños control (sin patología neurológica) divididos en 6 grupos: <1 mes de vida, 2-6 meses, 7-12 meses, 13-24 meses, 25-48 meses y 49-72; y ii/ un estudio longitudinal de 20 niños en riesgo de CMT1A procedentes de seis familias no relacionadas, en las que uno de los progenitores, estudiado por nosotros, estaba afecto. Expondremos los resultados por separado¹²⁶⁻¹²⁹.

La maduración fisiológica de las velocidades de conducción motora y sensitiva (VCM y VCS) tiene lugar en el primer quinquenio de la vida¹²⁸. La evolución paralela de las latencias motoras distales se explica por el uso de una corrección consistente en considerar la distancia entre el cátodo y el electrodo de registro. Las modificaciones de la latencia de la onda F son explicadas tanto por el incremento de la VCM como por el crecimiento de la extremidad.

Por definición, los 20 niños en riesgo de CMT fueron valorados dentro del primer quinquenio de la vida, entre 1 mes y 4 años de vida (media, 1,5 años); al finalizar el estudio las edades variaron entre 4 y 19 años (media, 9 años)^{126, 127}. El promedio tiempo del seguimiento fue de 7,7 años. Doce (7 niños y 5 niñas) de los 20 (60%) sujetos en riesgo resultaron estar afectados. Estos 12 afectados tenían 2 ó más exploraciones neurofisiológicas consecutivas. La evolución semiológica se recoge en la [figura 7](#); nótese la neta progresión de los signos de la enfermedad, si bien una franca atrofia muscular peroneal sólo se detectó en la segunda década de la vida. Los porcentajes de sintomáticos (básicamente, torpeza en la marcha) fueron 17% en el grupo más joven (0-4 años), y 42% en la segunda década. Las frecuencias de signos polineuropáticos eran del 50% al inicio del estudio y 83% a su conclusión. Desde los 2 años en adelante los 12 niños afectados tenían alteraciones de los parámetros de conducción nerviosa ([figura 8](#)). Hubo una perfecta concordancia con el estudio

molecular de la duplicación 17p11.2. En síntesis: i/ en la mayoría de afectados de CMT1A los síntomas aparecen en la adolescencia, aunque la semiología de atrofia muscular peroneal¹³⁰ no se desarrolla hasta la segunda década; ii/ el inicio de pie cavo, manifestación cardinal de la CMT, ocurre mucho antes de que aparezca la atrofia muscular peroneal (ver [figura 7](#)), lo cual nos llevó a proponer que su desarrollo depende no de una debilidad de los músculos peroneos, como se admitía en la literatura, sino de la musculatura plantar (*vide infra*); iii/ los estudios neurofisiológicos consecutivos permiten detectar a los portadores de la mutación de CMT1A en la infancia; y iv/ confirmando nuestros estudios previos^{115, 117}, se demostró que la semiología clínica depende no del grado del enlentecimiento de la VCM sino del grado de atenuación de los potenciales motores distales, esto es, del grado de axonopatía secundaria^{126, 127, 129} ([figura 9](#)). Más recientemente, hemos demostrado que la detección de niños portadores de la mutación de CMT1A puede hacerse mediante la exploración del reflejo T¹³¹.

El papel patogénico de la amiotrofia de los músculos intrínsecos del pie en el desarrollo de pie cavo en la CMT sólo había sido sugerido por Sabir y Little, quienes, durante la corrección quirúrgica del pie cavo en sus pacientes de CMT, efectuaron biopsia de los músculos plantares observando que había atrofia neurógena¹³².

El paso siguiente fue el estudio por resonancia magnética (RM) de la musculatura de miembros inferiores en pacientes CMT1A con duplicación, que constituyó el trabajo de tesis doctoral de la Dra. Elena Gallardo Agromayor¹³³⁻¹⁴⁰.

Planificamos un estudio transversal en 11 enfermos de CMT1A, con edades comprendidas entre 8 y 61 años (mediana, 24). Aplicamos la escala FDS (*Functional Disability Scale*)¹⁴¹ y CMTNS (*Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score*)¹⁴², de modo que

6 enfermos con pie cavo tenían mínima discapacidad (puntuaciones de 0-1 en la FDS, y ≤ 10 en la CMTNS), mientras que los 5 restantes tenían pie cavo con las puntuaciones propias de una discapacidad moderada. En todos los pacientes con enfermedad leve detectamos atrofia grasa de la musculatura intrínseca de los pies (figura 10C, D), pero indemnidad de los músculos de las pantorrillas. En los restantes 5 pacientes con enfermedad moderada la atrofia grasa de la musculatura de los pies era más acusada (figura 10E, F), acompañándose ahora de atrofia muscular grasa de las piernas de predominio peroneal (figura 11). Así, pues, estos hallazgos indican que el proceso de desnervación se inicia en la musculatura intrínseca del pie, particularmente en los lumbricales, lo cual pone en marcha el pie cavo anterior cuando todavía no hay afectación de la musculatura peroneal¹⁴³. Observamos, en fin, áreas de edema en la musculatura de la pierna (ver figura 6 en la referencia 134), que sugieren que en la CMT1A puede operar un proceso de desnervación subaguda; de hecho, hay casos de CMT1A con inflamación sobreañadida patogénica¹⁴⁴.

En dos extensas estirpes de CMT1A con duplicación, con 29 afectos explorados y seguidos regularmente durante dos o más décadas, observamos que el curso de la enfermedad es muy quiescente, con mínima o nula progresión en la mayoría de los casos^{135, 138}. Esta es una cuestión de suma importancia porque los ensayos terapéuticos se han venido planificando a dos años, es decir, una duración insuficiente dado que la historia natural de la enfermedad no cambia en un bienio¹⁴⁵. Este fue el fundamento para la tesis doctoral de la Dra. Ana L. Pelayo-Negro, quien condujo un estudio longitudinal de dos años de duración, clínico, neurofisiológico y de imagen, en 14 enfermos de CMT1A con duplicación, y en 14 controles^{146, 147}. En los pacientes se detectaron mínimos datos de progresión, pero en el análisis multivariante ninguno de

ellos permitió predecir la progresión de la enfermedad. A nuestro entender, los trastornos iniciales de la marcha, manifestación cardinal de CMT1A, dependen más de una modificación de la arquitectura del pie por la desnervación de su musculatura intrínseca, que de la debilidad peroneal; no cabe pensar que ningún tratamiento medicamentoso corrija la semiología del pie cavo anterior¹³⁹.

La activa participación en el *CMT Consortium* nos permitió establecer una estrecha colaboración con el Grupo de Neurogenética de la Universidad de Amberes (Dr. Peter De Jonghe y Dra. Albena Jordanova). Como resultados de ello han sido contribuciones a la definición nosológica de la CMT2M^{146, 147} (*DNM2*; OMIM # 606482), CMT2J¹⁴⁸ (*MPZ*; OMIM # 607736), y CMT2C^{149, 150} (*TRPV4*; OMIM # 606071). Mención aparte merecen nuestros dos estudios sobre la CMT2E^{151, 152} (*NEFL*; OMIM # 607684), porque posibilitaron redefinir electrofisiológicamente la forma intermedia de la CMT¹⁵³; la [figura 12](#) resume la cuestión, que esencialmente consiste en la necesidad de explorar segmentos nerviosos proximales de los brazos cuando el potencial distal está muy reducido de amplitud.

Para terminar este apartado, nos referiremos a una extensa estirpe de CMT2 con 10 afectados en tres generaciones y transmisión varón-varón¹⁵⁴. En 1986, siete de 10 sujetos de la segunda generación, con edades comprendidas entre 22 y 41 años estaban afectados; por el contrario solo 1 de 10 en riesgo de la tercera generación, con edades entre 1 y 15 años, estaba afecto. El cuadro clínico era un síndrome de atrofia muscular peroneal con pie cavo e hipoestesia en calcetín, pero sin semiología en las manos. Los resultados de examen necrópsico en el probando, y de los nervios en una pierna amputada traumáticamente de su hermano mayor, demostró una neuronopatía motora y sensitiva con axonopatía secundaria dependiente de la distancia ([figura 13](#)).

Hicimos seguimiento regular de los afectos y sujetos en riesgo. En 2004 y por análisis de ligamiento, se localizó el locus de la enfermedad en 12q-q13.3¹⁵⁵ (CMT2G; OMIM #610933). Por aquel entonces sospechábamos que podía haber penetrancia incompleta incluso en sujetos de la segunda o tercera década de la vida. El panorama cambió en la siguiente década, tras exploraciones clínicas (figura 14) y neurofisiológicas consecutivas, el uso de la RM de la musculatura de miembros inferiores (figura 15), y la aplicación de las nuevas tecnologías de análisis mutacional (WES/WGS). Se detectó una mutación patogénica en *LRSAM1* (p.Cys694Tyr) con perfecta correlación clínico-molecular, lo cual supuso la re-clasificación de la enfermedad como CMT2P^{156, 157} (OMIM # 614436); para mecanismos moleculares que operan en esta mutación *LRSAM1* ver referencia 157. Señalaremos tan solo que la máxima expresión de *LRSAM1* en el feto ocurre en las neuronas motoras y sensitivas espinales, lo cual está en perfecta armonía con nuestros hallazgos histopatológicos (*vide supra*). Nos costó, en fin, casi cuatro décadas de seguimiento para identificar fiablemente los portadores de la mutación *LRSAM1*, un hecho oportunamente subrayado por el Dr. Michael Shy en el Editorial acompañante¹⁵⁸: *Peeters and colleagues demonstrate to readers that making a genetic diagnosis still depends on careful clinical neurology, even with modern DNA analysis. The authors needed to go back and re-examine family members thought to be affected, comparing findings over many years, and it was only when several individuals thought to be affected were reclassified that the researchers were able to identify the LRSAM1 mutation.*

6.3. Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

El SGB es una poli-radiculo-neuropatía aguda e inmuno-mediada, que comprende tres patrones básicos¹⁵⁹: i/ desmielinizante o AIDP (acrónimo anglosajón de amplio uso en nuestro medioderivado de *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*); ii/ axonal o AMAN y AMSAN (*acute motor axonal neuropathy* y *acute motor-sensory axonal neuropathy*) a menudo asociadas a reactividad frente a gangliósido (sobre todo GM1 y GD1a); y iii/ síndrome de Miller Fisher (casi siempre con anticuerpos anti-GQ1b).

La Dra. María José Sedano Tous dedicó su tesis doctoral al estudio del SGB en Cantabria en el periodo 1975-1988^{160, 161}. En base al estudio de 69 pacientes residentes en Cantabria, se estableció que la incidencia anual era de 0,95 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 0,72-1,16). Hubo un neto predominio de AIDP, con tan sólo 8 variantes: 4 casos con la forma axonal, 2 con síndrome de Miller Fisher, y 2 con la variante sensitiva pura. A los 3, 6 y 24 meses del inicio el 70%, 46% y 12% de los pacientes, respectivamente, tuvo mal pronóstico. Factores asociados con peor evolución a los 3 meses fueron los siguientes: rápida progresión de los síntomas, larga duración de la fase de meseta, edad superior a los 40 años, debilidad acusada en el acmé del síndrome, presencia electromiográfica de desnervación activa, e inexcitabilidad nerviosa. Estos hallazgos han sido corroborados en otro reciente estudio efectuado en Valdecilla donde hubo un notable incremento de las formas axonales (28,5%), lo cual atestigua un mejor conocimiento de la nosología del síndrome¹⁶².

Pasaremos ahora analizar nuestros estudios clínico-patológicos efectuados en cinco casos fatales de SBG reportados entre 1993 y 2015¹⁶³⁻¹⁶⁸. Quisiéramos dejar

constancia de otros trabajos del Grupo de Valdecilla que, sobre la base de los hallazgos histopatológicos propios, han modificado la nosología del síndrome¹⁶⁹⁻¹⁹².

El SGB motor puro se hacía equivalente a su forma axonal. En un paciente con tal forma motora, el examen histológico reveló una patología desmielinizante de las raíces raquídeas ventrales con degeneración axonal secundaria¹⁶³ (figura 16). En la discusión del trabajo argumentamos el paralelismo lesional observado por nosotros con lo descrito por Feasby y colaboradores en la forma axonal del SGB¹⁹³. Esto desencadenó una viva controversia en torno a la nosología del SGB axonal en la sección *Issues and Opinions* (junio de 1994) de la revista *Muscle & Nerve*¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Con la madurez científica que da el tiempo y tras analizar con lupa la figura 1 (semifino de una raíz ventral lumbar) de la publicación original de Feasby¹⁹³, no tenemos ninguna duda de que aquí hay tanto lesiones axonales como desmielinizantes^{185, 189}; en línea con lo argumentado en su día, esto se hubiera podido confirmar de haberse hecho un estudio de fibras separadas en la raíz raquídea (ver figura 16). Sea como fuere, hemos concluido que en estadios precoces del SGB grave (*vide infra*), sigue siendo un reto establecer con seguridad si estamos ante una patología primaria del axón o de la mielina¹⁸⁹. A tal fin es imprescindible el estudio neurofisiológico consecutivo.

Cuatro años después estudiamos el caso de un paciente con SGB fulminante, cuyos estudios neurofisiológicos consecutivos, días 3, 10 y 17 de evolución, demostraron una inexcitabilidad universal de los nervios incluyendo la conducción mixta del nervio mediano¹⁶⁴. Argumentamos que la pérdida de excitabilidad nerviosa no solo era debida a un bloqueo distal, sino también a un fallo de la conducción en segmentos intermedios de los troncos nerviosos. El examen autopsico reveló una patología desmielinizante inflamatoria pura de las raíces raquídeas, mientras que en

todos los troncos nerviosos más distantes había una patología mixta de predominio axonal (figura 17). Llegados a este punto, nos preguntamos, ¿cómo explicar esta divergencia histológica? No habiendo nada similar en la patología humana, revisamos lo descrito en la neuritis autoinmune experimental (NAE) inducida con el componente P₂ de la mielina en la rata Lewis, que es un modelo reconocido de la AIDP¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Con las dosis habituales de inmunógeno hay una desmielinización inflamatoria uniforme del sistema nervioso periférico (SNP), mientras que con dosis más altas el substrato patológico es comparable a lo observado por nosotros: desmielinización pura de las raíces raquídeas, y patología mixta, desmielinizante y axonal, en troncos nerviosos más distantes. Este fenómeno se había correlacionado con un fenómeno *bystander* debido a la reacción inflamatoria más intensa que ocurre con altas dosis de inmunógeno. Argumentamos que este mecanismo no operaría en nuestro material, dado que el componente inflamatorio macrofágico era comparable en raíces y nervios más distales (ver figura 17). Tras estudiar la anatomía microscópica del SNP²⁰⁰ y de no pocas cavilaciones sobre el trasfondo patogénico del caso que nos ocupa, nos planteamos que la aparición de epi-perineuro a partir del ángulo subaracnoideo podría tener un papel patogénico en etapas tempranas de SGB. Para comprobar esta hipótesis era necesario comparar la patología de las raíces nerviosas, provistas de una tenue envoltura aracnoidea, y la de los nervios espinales provistos de epi-perineuro (*vide infra*).

En sendos casos de SGB grave con neurofisiología axonal de inicio, el estudio necrópsico demostró las alteraciones propias de la AIDP, pero con una drástica modificación de la patología entre las raíces raquídeas y los nervios espinales: a este nivel la desmielinización inflamatoria iba acompañada de lesiones sugestivas de

isquemia endoneural ([figura 18](#))^{165, 166}. Estos hallazgos no venían sino a corroborar la descripción primigenia de Haymaker y Kernohan que situaba la lesión predominante inicial donde las raíces raquídeas anteriores y posteriores se unen para formar los nervios espinales; es más, estos autores señalaron con enorme precisión que la alteración histológica inicial era el edema²⁰¹. Años más tarde, Izumo y colaboradores describieron la cronología semiológica y lesional en la NAE del siguiente modo¹⁹⁷: i/ la enfermedad se inicia con flaccidez de la cola y parálisis de las patas traseras entre el día 3,5 y 4 post-inoculación (pi) del inmunógeno (aquí linfocitos T sensibilizados frente al componente P₂ de la mielina); ii/ la primera alteración histológica es visible al cuarto día pi, y está caracterizada por edema inflamatorio endoneural; y iii/ entre los días 7 y 9 pi, aparición de desmielinización y degeneración axonal. Por entonces se estableció que en la NAE el edema puede ser patogénico cuando eleva críticamente la presión endoneural, que constriñe los vasos sanguíneos transperineurales causando fallo isquémico de la conducción, y eventualmente isquemia endoneural con la consiguiente degeneración axonal activa²⁰² (como se ha mostrado en la [figura 17B](#)).

Persuadidos del valor patogénico del edema endoneural en estadios precoces del SGB, planteamos un estudio prospectivo en su fase precoz (≤ 10 días del inicio) incorporando el mapa neural ultrasonográfico de troncos nerviosos periféricos incluyendo los ramos ventrales de los nervios cervicales, quinto a séptimo¹⁶⁷. El estudio comprendió 6 pacientes con SGB clásico y grave, 4 tipificados como AIDP y 2 como AMSAN. Comparativamente con los controles, el hallazgo ultrasonográfico más relevante, aunque no constante, fue el incremento significativo del área fascicular transversa de los nervios cervicales con borramiento de sus anillos perineurales ([figura 19](#)). El estudio necrópsico de uno de los dos casos fatales, fallecido al noveno día,

demostró que la lesión fundamental es el edema inflamatorio endoneural, de neto predominio en los ramos ventrales de los nervios cervicales y lumbares (figura 20).

Como se ha expuesto en el apartado dedicado a la CMT, la RM muscular es una técnica sensible para detectar la desnervación muscular desde su estadio agudo hasta el crónico²⁰³. En nuestras manos esta técnica ha sido de inestimable valor para visualizar la evolución de las alteraciones en la musculatura de pelvis y de miembros inferiores en dos situaciones específicas: i/ en un paciente con SGB e inexcitabilidad prolongada de los nervios, indicativo de mal pronóstico, el estudio RM consecutivo demostró ausencia de signos de desnervación subaguda, lo cual sugiere indemnidad muscular y buena evolución, como así ocurrió en un seguimiento prolongado²⁰⁴; y ii/ en un paciente de AMAN con grave paresia de las piernas y muslos, el examen RM demostró fidedignamente la desnervación muscular crónica, que a la postre sirvió para asesorar el pronóstico funcional y guiar la rehabilitación²⁰⁵. La RM con secuencias donde se anula la señal grasa (STIR o T2 con supresión grasa) pueden ser de enorme ayuda para delimitar la topografía del edema endoneural en las fases iniciales del SGB, y particularmente para demostrar que los nervios espinales son un *hotspot* en cualquier forma de SGB^{167, 182, 183, 185, 188-190, 206}.

También persuadidos del papel patogénico del edema endoneural en fases muy tempranas del SGB (≤ 4 días del inicio), hemos efectuado dos estudios retrospectivos que incluyen 22 casos con estudios neurofisiológicos consecutivos, el primero de los cuales fue siempre llevado a cabo dentro de los primeros cuatro días de inicio sintomático^{187, 191}. En el primer examen neurofisiológico, sólo el 20% de los casos pudo ser tipificado como forma axonal o desmielinizante, siendo la alteración de la onda F y la atenuación de los PAMC distales los hallazgos neurofisiológicos más frecuentes. De

nuevo, en el primer estudio se corroboró que las alteraciones ultrasonográficas precoces recaen en los nervios espinales¹⁸⁷. Concluimos que el edema endoneural de los nervios espinales y de los pre-terminales motores es un elemento patogénico esencial en los primeros días de enfermedad, cuando todavía ni desmielinización ni degeneración axonal ha entrado en escena. La [figura 21](#) representa la anatomía microscópica del SNP desde su origen radicular hasta la formación del nervio espinal, con su rama dorsal y su rama ventral, aquí seguida de un tronco nervioso más distante subsidiario. Pretendemos con ello ilustrar que el acomodamiento del edema inflamatorio inicial difiere entre troncos nerviosos pre- y post-foraminales (ver leyenda de esta figura), lo cual en estadios muy precoces del SGB comporta otras consideraciones adicionales, a saber: i/ la isquemia endoneural abrupta justifica la elevación sérica de la tasas de NfL (*neurofilament light protein*) incluso en formas primariamente desmielinizantes²⁰⁷; ii/ el probable papel patogénico del edema es la base racional para agregar pulsos de metilprednisolona intravenosa a la inmunoterapia convencional^{189,192, 208, 209}; y iii/ el bloqueo de la conducción motora proximal, sea en la AMAN o en la AIDP, puede manifestarse como un fallo reversible de la conducción¹⁹¹.

Hemos visto antes que en CANVAS puede haber una indemnidad de las fibras aferentes la pese a que haya un grave déficit somato-sensorial¹⁰². Pues bien, en una paciente de 36 años con SGB clásico (tetraparesia 3-4/5 en la escala MRC) y arreflexia generalizada observamos al séptimo día abolición del reflejo T aquileo, cuando sus estudios de conducción motora y sensitiva eran normales¹⁸⁶. Tratada con IGIV hubo una rápida respuesta con recuperación total. En el día 33 el estudio del reflejo T aquileo demostró una respuesta de amplitud y latencia normales. Con estos datos propusimos que el registro del reflejo T permite detectar un fallo reversible de la

conducción, que probablemente traduzca la disfunción selectiva de las fibras Ia. Las fibras Ia son las más rápidas (velocidad de conducción, 80-120 m/s) y más gruesas (diámetro, 12-21 μm) del SNP²¹⁰, por lo que, como lo sugieren nuestros hallazgos, probablemente tengan una vulnerabilidad selectiva ante las causas de los diversos síndromes neuropáticos²¹⁰.

Resumiendo, nuestros estudios epidemiológicos, clínicos, electrofisiológicos, de imagen e histopatológicos han contribuido a dar una visión renovada de la nosología del SGB, poniendo en cuestión ciertos dogmas muy arraigados en la literatura.

6.4. Otras contribuciones

Incluimos aquí un conjunto de publicaciones por orden cronológico de aparición en el *PubMed*²¹²⁻⁴¹². Este conjunto engloba trabajos originales, editoriales, revisiones, notas clínicas, cartas al editor o comentarios, en los que hemos actuado también como primer autor o co-autor principal. Algunos de tales trabajos guardan relación con los tres apartados anteriores, motivo por el cual no haremos comentarios adicionales. Para no extendernos en exceso, nos centraremos en ciertos trabajos que para nosotros tienen una especial significación.

6.4.1. Síndrome de Sneddon

En 1971, siendo MIR de Neurología atendimos el caso de una mujer de 40 años que había sido remitida a la consulta externa por ictus transitorios de repetición. La enferma reconocía, en efecto, numerosos episodios de hemiparesia alternante o amaurosis fugax mono-ocular de uno u otro ojo, con rápida y completa recuperación. Tales episodios habían ocurrido varias veces al año durante la década previa. Negaba

cefalea o síntomas constitucionales; sus cifras de tensión arterial, controladas por su médico, fueron siempre normales. En la exploración el único hallazgo positivo fue una livedo racemosa generalizada (LRG), que la mujer reconocía padecer desde su adolescencia. Ante tal livedo nos quedamos estupefactos: ¡por entonces ningún texto de neurología hacía referencia a la LRG! Tras una búsqueda en el *Index Medicus*, nos topamos con el trabajo de Sneddon donde por primera vez se asociaba LRG e ictus⁴¹³. En línea con lo recomendado por el propio Sneddon, barajamos como posibilidades etiológicas la panarteritis nodosa, el lupus eritematoso, la enfermedad de Takayasu y la trombocitopenia. Los estudios analíticos y las biopsias de piel y músculo no apoyaron ninguna de estas posibilidades. Pese a todo se estableció un diagnóstico de presunción de periarteritis nodosa recomendándose tratamiento con prednisona durante unos meses con pauta descendente posterior. A nuestro entender, era más fácil decir lo que la enferma no tenía como causa del excepcional síndrome que combinaba LRG e ictus. El prolongado curso clínico, de 30 años para la LRG, y su benignidad, así como la ausencia de semiología constitucional nos parecieron sólidos argumentos en contra de cualquier vasculitis sistémica.

Ya en Valdecilla, entre enero de 1977 y diciembre de 1981, recopilamos ocho casos con síndrome de Sneddon, que constituyeron la base de la tesis doctoral del Dr. Rebollo Álvarez-Amandi^{223, 229, 414}. En este periodo de cinco años se había establecido un diagnóstico de ictus (CIE-8, 430-438) en 3006 pacientes, por lo que los ocho casos de Sneddon representaban el 0,26% de todos accidentes cerebrovasculares. Tras un estudio clínico, analítico, angiográfico (craneal y de la mano), tomodensitométrico craneal e histológico de las arterias digitales, concluimos que el síndrome de Sneddon es una nueva arteriopatía progresiva, oclusiva y no inflamatoria que afecta a las

arterias de mediano calibre. En base al componente familiar en 3 de los 8 casos, propusimos que el síndrome puede tener una base genética con transmisión AD. Esta cuestión fue soslayada en una revisión posterior sobre las causas mendelianas de ictus⁴¹⁵, lo cual nos llevó a redactar una réplica²⁵⁴ tras la cual el síndrome de Sneddon entró en el catálogo OMIM (#182410). La [figura 22](#) ilustra los hallazgos necrópsicos en el caso 4 en la serie de Rebollo^{223, 407}. En esta enferma, que tenía un patrón angiográfico de suplencia tipo moya-moya, el estudio autopsico demostró una arteriopatía obstructiva y no inflamatoria universal, con una profusa proliferación compensatoria de los vasos corticales que no debe confundirse con una angiomatosis, es decir, se trata de una pseudo-angiomatosis, concepto que probablemente sea también aplicable parano pocos casos diagnosticados de síndrome de Divry-Bogaert²⁴³. Tiene interés cultural e histórico que la LRG hubiera sido ilustrada en la pintura⁴¹¹.

6.4.2. Malformaciones de la charnela cráneo-cervical y de Chiari tipo I

Durante nuestra etapa MIR de Neurología (1971-1973) establecimos una especial relación con el Dr. Zaragozá, quién en aquel tiempo estaba enfrascado con su tesis doctoral sobre las malformaciones de la charnela cráneo-cervical (MChCC) y su correlación con la malformación de Chiari tipo I (MChI) y la siringomielia⁴¹⁶. Con él aprendimos el arte de realizar una mielografía con pantopaque para demostrar la ectopia de las amígdalas cerebelosas y la estenosis vallecular, sin que el contraste pasara a las cisternas supratentoriales. La anomalía neural era entonces considerada el fenómeno patogénico primario. En 1980 estábamos estudiando la extensa stirpe que aparece en la [figura 23A](#) con nueve afectos en tres generaciones, tres de los cuales padecía un síndrome de ataxia espástica. En los estudios de imagen se descubrió una

displasia occipital de grado variable (figura 23B, C) y MChI (ver figuras 3 y 4 en la referencia 224), si bien el único rasgo que unía las tres generaciones era la displasia occipital. Estábamos sumidos en un mar de dudas sobre los mecanismos fisiopatológicos que operaban en esta familia, cuando el Dr. Jesús Flórez Beledo (catedrático de Farmacología, UC) nos telefoneó para decirnos que el Dr. Miguel Marín-Padilla, con quien había coincidido en la Universidad de Darmouth (USA), iba a impartir una conferencia sobre la morfogénesis de la MCh, que a buen seguro sería de interés para los neurólogos. Acertó de pleno: ¡fue una experiencia inolvidable! El Dr. Marín-Padilla expuso sus estudios anatómicos en fetos anencefálicos y sus trabajos experimentales sobre las alteraciones mesodérmicas inducidas por la hipervitaminosis A, según los cuales desde la anencefalia hasta la MCh el defecto básico sería un mal desarrollo del mesodermo para-axial, que en el caso de la MCh afecta sobre todo al basi-occipital⁴¹⁷⁻⁴¹⁹. Tal defecto genera una fosa posterior de tamaño insuficiente para albergar al cerebelo en su crecimiento postnatal. Con estos datos in mente y tras la revisión de la literatura, concluimos que las MChCC pueden ser hereditarias con un patrón AD (OMIM # 118420), cuya secuencia patogénica podría ser la siguiente^{224, 231}:

- i/malformación ósea (occipital y suboccipital) como hecho malformativo primario; ii/ desplazamiento caudal de la amígdalas cerebelosas (MChI) como un fenómeno secundario a la estenosis de la fosa posterior ocasionada por la displasia occipital; y iii/ siringomielia como posible complicación del compromiso al flujo licuoral cuando (i) y (ii) están presentes.

Pocos años después el Dr. Alfonso Vega Bolívar dedicó su tesis doctoral a la volumetría de la fosa posterior en 42 pacientes con MChI comparativamente con 46 controles, demostrando que, en efecto, el mal desarrollo del basicondrocráneo es un

hallazgo integral de este complejo malformativo^{271, 420}. Entre otras, nuestras contribuciones constituyeron el fundamento para planificar una nueva estrategia quirúrgica de la MChI sintomática, consistente no en la descompresión de la fosa posterior sino en su reconstrucción⁴²¹. Reconocido experto en el campo de la cefalea^{259, 261, 262,269, 276, 292, 300, 306, 312,320, 322, 330, 332}, el Dr. Pascual Gómez analizó la incidencia de cefalea en una serie de 50 pacientes con MChI, observando que 14 (28%) de ellos tenían un patrón específico de cefalea: prolongada, suboccipital, de características variables, agravada por las maniobras de Valsalva (esfuerzo, tos, o cambios posturales), eventualmente aliviada por la craniectomía, y correlacionada con el grado de ectopia de las amígdalas cerebelosas²⁸⁷.

6.4.3. Ictus en el adulto joven

El Dr. Leno Camarero llevó a cabo el primer estudio prospectivo español del ictus en el adulto joven (≤ 50 años) durante el periodo 1 de abril de 1986 a 31 de marzo de 1988^{249, 275, 284, 286, 293, 305, 422}. Con los 81 pacientes estudiados, la incidencia en Cantabria para ambos sexos quedó establecida en en 13,9 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 9,6-18,2). La distribución por entidades nosológicas fue la siguiente: 24 enfermos (30%) de infarto cerebral no embólico, 14 (17%) de infarto cerebral embólico, 20 (25%) de hemorragia subaracnoidea, 22 (27%) de hemorragia cerebral espontánea, y 1 (1%) de trombosis venosa cerebral. Dieciocho enfermos (22%) fallecieron dentro de los 30 días de curso clínico, y otros dos durante el periodo de seguimiento; el 79% de los supervivientes tuvo una recuperación satisfactoria. Se corroboró, en fin, la complejidad etiológica del ictus en el adulto joven.

6.4.4. Esclerosis múltiple

Como hemos analizado en otra parte², el Dr. Julio Miró Jornet desarrolló un programa específico para enfermos de esclerosis múltiple (EM) en el HUMV. El Dr. Miró empezó a interesarse por tales pacientes siendo MIR de Medicina Interna (1978-1982). En 1983 leyó su Tesina de licenciatura, basada en 30 enfermos de EM recopilados entre 1976 y 1980^{230, 423}; preliminarmente, la incidencia fue estimada en 1,21 casos/año por 100.000 habitantes, y la prevalencia en 5,6 por 100.00 que situaba a Cantabria en zona de riesgo medio. Terminada su etapa MIR, el Dr. Miró se incorporó al Servicio de Urgencias del INSALUD de Torrelavega, desde donde continuó en contacto con nosotros, atendiendo altruistamente a los enfermos de EM y diseñando protocolos diagnósticos y terapéuticos; por encima de todo, hizo un seguimiento clínico modélico de cada paciente. En estas condiciones, el Gerente del HUMV (Dr. Julio Baro Calle) aceptó nuestra propuesta, fechada el 22-I-1986, de crear un Programa específico para la atención de pacientes con EM. Inicialmente la consulta de EM se integró en las actividades ordinarias de la policlínica de Neurología. Con su incorporación al Centro de Salud de El Astillero, que implicaba una consulta completa de mañana, el Dr. Miró decidió pasar la consulta de EM a la jornada de tarde, dos días a la semana. Ante la creciente demanda asistencial, solicitamos a la Administración la creación de un Programa especial que le liberara parcialmente de su actividad en el Centro de Salud, solicitud por desgracia no atendida. A finales de 1997, el Dr. Miró se vio forzado a dejar la asistencia de la EM, ante la imposibilidad de compaginarla con la alta demanda sanitaria de su Centro de Salud. Por entonces el Programa de EM contaba con 170 enfermos, que implicaban 450 consultas anuales (incluyendo nuevos, brotes y revisiones). Cronológicamente, las contribuciones científicas del Dr. Miró cabe

resumirlas como sigue^{247, 265, 268, 282, 359, 424}: i/ descripción de dolor pélvico como una nueva manifestación paroxística de la EM; ii/ tras un estudio protocolizado y prospectivo de 64 pacientes de EM consecutivos, demostración de que la asociación de la enfermedad con el síndrome de Sjögren primario es casual, lo cual, como así lo atestiguaba un Editorial acompañante⁴²⁵, rompía un dogma sobre la presunta relación patogénica entre ambos procesos; iii/ demostración de que el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal está preservado tras la terapia esteroidea de los brotes, sea con prednisona oral o con pulsos de metilprednisolona intravenosa, lo cual hace innecesaria la terapia esteroidea compensadora; iv/ con indudable repercusión diagnóstica, demostración del efecto inhibitor de los corticoides sobre la síntesis cuantitativa licuoral de IgG (estimada mediante fórmulas), efecto que no opera para síntesis cualitativa (bandas oligoclonales); v/ tras el seguimiento longitudinal a largo plazo (≥ 10 años) desde el inicio de los síntomas, constatación de que el 48% de los enfermos tienen una EM benigna, lo cual podría servir como un dato de ponderación para instaurar la inmunoterapia; y vi/ importancia de la psicopatología asociada a la enfermedad (54%) con una prevalencia de la depresión del 22%.

6.4.5. Enfermedad de las neuronas motoras

Cuando iniciaba su último curso de Medicina, en 1985, el Dr. José Manuel López-Vega nos planteó que tenía interés por revisar las historias de los pacientes con enfermedad de la motoneurona (EMN) diagnosticados en el Servicio de Neurología (1974-1985). Le proporcionamos los correspondientes códigos de nuestro archivo (CIE-8, 348.0 a 348.9). Sobre nuestra casuística redactó su tesina de licenciatura al finalizar el curso escolar^{247, 426}. La serie incluyó 62 pacientes, de los cuales 33 (53,2 %) fueron tipificados

como esclerosis lateral amiotrófica, 22 (35,5%) como parálisis bulbar progresiva, y 7 (11,3%) como atrofia muscular progresiva. Por primera vez en España se daban datos epidemiológicos de la enfermedad: para Cantabria, incidencia de 1,01 y prevalencia de 3,52 casos por 100.000 habitantes. Este trabajo incluyó un detenido análisis semiológico. Dando un salto en el tiempo, un nuevo estudio epidemiológico analizando nuestra casuística de pacientes con EMN, durante el periodo 2003-2013 con 53 enfermos identificados en el Área de Salud de Santander, ha demostrado un ligero incremento de la incidencia, 1,7/100.000, y de la prevalencia, 4/100.000, si bien los patrones clínicos han permanecido invariables⁴⁰².

El Dr. Javier Riancho Zarrabeitia dedicó su Tesis doctoral al estudio del posible efecto neuroprotector del bexaroteno en un modelo de ELA-SOD1 experimental en ratones transgénicos (B6SJLTg [SOD1-G93A] 1Gur/J)^{318-401, 415}. Los resultados experimentales sugieren que el fármaco tiene un efecto beneficioso en esta enfermedad devastadora, que hasta ahora carece de terapia etiopatogénica. Las ilustraciones histológicas, incluyendo microscopía óptica convencional, inmunohistoquímica, semifinos y ultrafinos, y microscopía confocal (material procedente del Departamento de Anatomía y Biología Celular, UC), constituyen un documento de inestimable valor para comprender la patología lesional de este síndrome neurodegenerativo; en este sentido, merece la pena señalar el papel patogénico de las alteraciones de la glia perisináptica, tanto en el asta anterior como en los ganglios raquídeos.

6.4.6. Tres consideraciones finales

Entre nuestras contribuciones al estudio de la enfermedad de Creutzfeldt-Jako (ECJ)^{260, 263, 273, 274, 291, 303, 313, 317}, quisiéramos destacar tan sólo el estudio clínico-patológico y de imagen en una paciente con la forma atáxica y panencefalopática de la enfermedad^{263, 274}. El estudio del cerebelo demostró una desaparición de la capa granular, lo cual implicadegeneración masiva de las fibras paralelas con la consiguiente desaferentización de las células de Purkinje. Pues bien y como lo ilustra la [figura 24](#), las células de Purkinje estaban numéricamente preservadas, aunque su árbol dendrítico estaba constituido por un plexo supraganglionar hipertrófico; esto demuestra su plasticidad para evitar la atrofia trans-sináptica anterógrada. El patrón de atrofia de la fosa posterior, con una enorme y progresiva enorme dilatación del cuarto ventrículo, es muy característico de esta variante de ECJ (ver figura 1 en la referencia 274).

En la práctica neurológica es un ejercicio casi diario la localización lesional en pacientes que se presentan con una semiología inhabitual. Un caso extremo lo representa la siguiente enferma, de 54 años, hipertensa, con un pequeño infarto talámico, que súbitamente desarrolló un síndrome queiro-oral contalateral²⁸¹. La paciente refería parestesias quemantes (como si se hubiera ortigado) en la lengua, cavidad oral, labios, y puntas de los dedos índice y pulgar del lado izquierdo; el sentido del gusto estaba preservado. El examen RM puso de manifiesto un infarto lacunar en la parte inferolateral derecha del tálamo óptico ([figura 25A](#)), que se corresponde con su núcleo ventral posterior. La particular topografía del déficit sensitivo aquí observado se justifica por la representación de la superficie del cuerpo humano en el núcleo ventral posterior, tal y como se obtiene con las técnicas de mapeo con microelectrodos durante talamotomía esterotáctica para el tratamiento de trastornos del movimiento