

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 escribe¹: “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. Escourrolle, 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 piramidismo 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 SGB 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

anormales⁴¹⁸. Como se ilustra en la [figura 25B](#), la lengua aparece extruida medialmente con los dedos índice y pulgar adyacentes a ésta, lo cual explica las peculiaridades de este síndrome lacunar aquí descrito.

La última observación de la que nos ocuparemos tiene un interés congresual y presencial histórico, que ni el Dr Polo Esteban ni este autor olvidarán jamás. Una mujer de 37 años en su 23 semana de gestación ingresó por un cuadro de visión borrosa y debilidad generalizada. En la exploración había una oftalmoplejía externa y paresia facial bilateral, voz nasal, disartria, y tetraparesia³¹⁴. La evaluación obstétrica fue normal. La madre de la paciente estaba afectada; el brote de botulismo fue desencadenado por una conserva casera de judía verde; tiene interés que todas las gallinas de su gallinero alimentadas con este producto contaminado hubieran muerto. No se identificó el tipo de *Clostridium botulinum* responsable. La estimulación repetitiva a 50 Hz demostró una potenciación del 70%. Se administraron 5 viales de antitoxina botulínica AB. La debilidad progresó hasta la tetraplejía requiriendo soporte ventilatorio; los movimientos fetales eran entonces los únicos visibles. En este periodo las ecografías abdominales sucesivas demostraron un desarrollo fetal normal. Fue dada de alta a los tres meses del inicio sintomático con mínima debilidad residual. El parto fue eutócico, con un bebé normal. Así, pues, el botulismo en esta paciente no tuvo ninguna repercusión negativa en el embarazo, lo cual apoya la decisión de tratar a la mujer embarazada con BoNT/A, cuando sea necesario, al menos en la segunda parte del embarazo. Este trabajo se publicó como una *Letter to the Editor* en *Lancet* el 20 de julio de 1996³¹⁴. Un mes antes, lo presentamos como póster en el *European Neurological Society Meeting* de la Haya⁴¹⁹. Como era nuestra costumbre, el Dr. Polo Esteban y un servidor acudimos a colgar el póster muy pronto (en torno a las 7:30). En

una sala inmensa y casi vacía, a unos escasos metros detrás de nosotros, advertimos la silueta de una mujer pacientemente esperando para hablar con el senior del trabajo, Dr. Polo Esteban. Era, ni más ni menos, que la Dra. Angela Vincent, reputadísima neuroinmunóloga de la Universidad de Oxford (UK), quien entabló un distendido diálogo del que fui testigo mudo. Al agradecer el trabajo afirmó: “esto va en contra de lo que hasta ahora habíamos pensado”.

6.5. Postscriptum: un reconocimiento para el Dr. Onofre Combarros Pascual

Como hemos esbozado anteriormente, en 1994 el Dr. Combarros Pascual puso en marcha el Laboratorio de Neurogenética en un espacio adosado al del Laboratorio de Genética Molecular del HUMV dirigido por el Dr. José Luis Fernández Luna. En sus casi tres décadas de existencia, ha cambiado tres veces de emplazamiento: sótano de la Escuela Universitaria de Enfermería, planta sexta de este edificio, y finalmente Facultad de Medicina. El Dr. Combarros Pascual orientó su investigación al análisis de la asociaciones de diversos *loci* genéticos de riesgo con la enfermedad de Alzheimer esporádica; más adelante, y dentro de un programa internacional, condujo varios estudios de epistasis en esta enfermedad. Su rendimiento investigador fue excepcional con 103 trabajos indexados en *PubMed* (*Search, Combarros O and Alzheimer disease*). Por añadidura, el Dr. Combarros Pascual creó un centro de atracción para investigadores jóvenes, por donde han pasado y siguen pasando Médicos Adjuntos y Especialistas becarios del IDIVAL y del ISCIII, lo cual ha sido un pilar esencial para la investigación del Servicio de Neurología. Además, él fue IP de nuestro de Grupo de Enfermedades Neurodegenerativas, tanto del CIBERNED como del IDIVAL. Tras su

jubilación, el Dr. Jon Infante Ceberio le ha relevado contando con el inestimable apoyo del Dr. Pascual Sánchez-Juan.

7. Conclusiones

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.

Conflicto de interés

El autor no declara ningún conflicto de intereses. No se ha recibido ninguna financiación pública ni privada.

Agradecimientos

Quisiéramos manifestar nuestro profundo reconocimiento a todos quienes han colaborado con el Servicio de Neurología del HUMV, y particularmente a aquellos cuyos nombres no figuran en el texto. Vaya una mención especial para Doña Marta de la Fuente (Secretaria de Neurología) por su inestimable ayuda en el mecanografiado de nuestros manuscritos, y a Don Mario Corral (Responsable de la Biblioteca Marquesa de Pelayo) por su apoyo en la búsqueda de la bibliografía.

Hay dos personas a quienes quisiéramos dedicar este trabajo histórico. A mi esposa, May, siempre a mi lado dándome ánimo para seguir adelante en los 48 años que llevamos juntos. Y al Profesor Juan Martínez López de Letona (1937-2012) a quien debo el haber alcanzado mi madurez como médico en el amplio sentido de la palabra; cuando evoco su memoria siempre brota el último párrafo del obituario que le dedicó Ignacio Sotelo (El País, 17 de enero de 2013): *No hizo nunca el menor intento por recibir honores, todo lo contrario, se lo ponía difícil al que lo intentara, quedando en una débil penumbra en una España que, al brillar los oropeles y oírse tan solo los ecos, en vez de las voces, ha terminado por ignorar a los mejores.*

Bibliografía

1. Muñoz Molina A. Todo lo que era sólido. Madrid: Ediciones Seix, SA; 2013: 197.
2. Berciano Blanco JA. Neurología. En: Izquierdo Rojo JM, ed. 70 Años de Valdecilla. Santander: Gráficas Calima, SA; 1999: 113-133.
3. Jiménez González L. Sistema nervioso central. Anatomía funcional y fundamentos de patología. Zaragoza: Ediciones Heraldo de Aragón; 1962.
4. Segovia de Arana JM. Desarrollo del sistema sanitario público español. 1964-2004 Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid: Edimsa Editores Médicos, SA; 2005: 15-19.
5. Segovia de Arana JM. La Clínica Puerta de Hierro: 20 años después (Tribuna libre). El País, 16 de julio, 1985.
6. Segovia de Arana JM. 1964 Génesis del proyecto hospitalario Puerta de Hierro. En: 50 Aniversario (1964-2014) Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, p. 17-19
[file:///C:/Users/Usuario/Downloads/LIBRO+CUBIERTAS_50_ANIVERSARIO_HUPHM%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/LIBRO+CUBIERTAS_50_ANIVERSARIO_HUPHM%20(1).pdf)
7. Mackay AL. Diccionario de citas científicas. La cosecha de una mirada serena. Madrid: CSIC, Ediciones de la Torre; 1992: 36.
8. Rubín García JM, Maestre Sánchez A. Perspectiva histórica general. En: Izquierdo Rojo JM, ed. 70 Años de Valdecilla. Santander: Gráficas Calima, SA; 1999: 19-31.
9. Thomas A. Le cervelet. Paris, Stenheil; 1897: 164-231.
10. Dejerine J, Thomas A. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv Iconogr Salpêtr.* 1900; 13: 330-370.
11. Thomas A. Atrophie du cervelet et sclérose en plaque. *Rev Neurol.* 1903; 1: 121-131.
12. Ley R. Forme atypique d'atrophie cérébelleuse ayant évolué en syndrome rigide. *J Belge Neurol Psychiat.* 1925; 47: 92-108.
13. Guillain G, Mathieu P, Bertrand I. Étude anatomo-clinique sur deux cas d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse avec development progressif d'un état hypertonique. *Ann de Méd* 1926; 20: 417-459.
14. Guillain G, Bertand I, Godet-Guillain J. Examen anatomo-pathologique d'un cas de syndrome cérébelleuse progressive non hereditaire avec abolition des réflexes tendineux des membres. *Rev Neurol (Paris).* 1942; 74: 330-333.
15. Veron JP. Contribution á l'étude de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et des ses lésions associées. Thèse de médecin. Paris: Foulon ed.; 1968.
16. Bonduelle M, Escourolle R, Bouygues P, Lormeau G, Gray F. [Familial olivo-ponto-cerebellar atrophy with myoclonus. Limits of cerebellar myoclonic dyssynergia (Ramsay-Hunt syndrome)]. *Rev Neurol (Paris).* 1976; 132:113-124.
17. Berciano J. Nuevas contribuciones al conocimiento clínico y patológico de la atrofia olivopontocerebelosa. Tesis doctoral, Universidad de Bilbao, 1978.
18. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. A review of 117 cases. *J Neurol Sci.* 1982; 53: 253-272.
19. Berciano J, Ricoy JR, Rebollo M, Combarros O, Coria F, Val F. [Familial olivopontocerebellar atrophy (Menzel type). Apropos of a family followed for 46 years]. *Arch Neurobiol (Madr).* 1983; 46: 51-58.
20. Greenfield JG. The spino-cerebellar degenerations. Oxford: Blackwell; 1954.
21. Bassetti CL, Jagella EC. Joseph Jules Dejerine (1849-1917). *J Neurol.* 2006; 253: 823-824.
22. Duckett S. André-Thomas (1867-1963). *J Neurol.* 2000; 247: 235-236.

23. Recondo J. Sur quelques cas anatomocliniques d'atrophie cérébelleuse associée à des dégénérescences systématisées (cordons postérieures, voies d'association, système pallido-nigrique) avec une disgression sur le modalités de la paralysie des mouvement conjugués oculaires. Thèse médecin, Université de Paris; 1964.
24. Scherer HJ. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Kleinhirns: 3. Mitteilung (genuine Kleinhirnatrophien). *Z Ges Neurol Psychiatr.* 1933; 145: 335-405.
25. Scherer HJ. Extrapyramidale Störungen bei der olivopontocerebellären Atrophie: ein beitrage zum Problem des lokalen vorseitigen Alterns. *Z Ges Neurol Psychiatr.* 1933; 145: 406-419.
26. Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Oterino A. An early description of striatonigral degeneration. *J Neurol.* 1999; 246: 462-466.
27. Berciano J, Pascual J, Polo JM. History of ataxia research. En: Klockgether T ed. *Handbook of ataxia disorders.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 2000: 77-100.
28. Berciano J. Historical overview of hereditary ataxias with an annotation on the legacy of Hans Joachim Scherer. *Neurosci History.* 2018; 6: 85-100.
29. Berciano J. Hans Joachim Scherer (1906-1945). *J Neurol.* 2021; 268:3052-3053.
30. Van der Eecken H, Adams RD, van Bogaert L. Striopallidal-nigral degeneration. A hitherto undescribed lesion in paralysis agitans. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1960; 19: 159-60.
31. Adams R, van Bogaert L, van der Eecken H. Dégénérescences nigro-striées et cerebello-nigro-striées (Unicité clinique et variabilité pathologique des dégénérescences préséniles à forme de rigidité extrapyramidale). *Psychiatr Neurol (Basel).* 1961; 142: 219-59.
32. Adams RD, van Bogaert L, van der Eecken H. Striato-nigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1964; 23: 584-608.
33. Pascual J, Pazos A, del Olmo E, Figols J, Leno C, Berciano J. Presynaptic parkinsonism in olivopontocerebellar atrophy: clinical, pathological, and neurochemical evidence. *Ann Neurol.* 1991; 30: 425-428.
34. Berciano J, Valldeoriola F, Ferrer I, Rumià J, Pascual J, Marín C, et al. Presynaptic parkinsonism in multiple system atrophy mimicking Parkinson's disease: a clinicopathological case study. *Mov Disord.* 2002; 17: 812-816.
35. Quinn N. Multiple system atrophy--the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989; Suppl:78-89.
36. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. En: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore: Williams Wilkins; 1998: 263-95.
37. Berciano J. Multiple system atrophy and idiopathic late-onset cerebellar ataxia. En: Manto M and Pandolfo M (eds.), *The cerebellum and its disorders.* Cambridge: Cambridge University Press; 2002: 178-197.
38. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy (OPCA). En: Gilman et al, eds. *Neurobiology of disease.* Elsevier: Amsterdam; 2006: 95-104.
39. Berciano J, Boesch S, Pérez-Ramos JM, Wenning GK. Olivopontocerebellar atrophy: toward a better nosological definition. *Mov Disord.* 2006; 21: 1607-1613.
40. Marie P. Sur l'hérédoataxie cérébelleuse. *Sem Mèd (Paris).* 1893; 13: 444-447.
41. Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain.* 1907; 30: 466-89.

42. Berciano J, Rebollo M, Coria F, Pérez JL, Leno C. [Marie's heredoataxia. New considerations on the use of this term and its nosologic independence]. *Med Clin (Barc)*. 1983; 80: 506-508.
43. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983; 1(8334): 1151-1155.
44. Harding AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
45. Berciano J, Amado JA, Freijanes J, Rebollo M, Vaquero A. Familial cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence for hypothalamic LHRH deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45: 747-51.
46. Combarros O, Calleja J, Leno C, Berciano J. Association of an ataxia indistinguishable from Friedreich's ataxia and congenital glaucoma in a family: a new syndrome. *J Med Genet*. 1988; 25:44-46.
47. Ramos A. Nuevas contribuciones del estudio con tomografía computadorizada y resonancia magnética al conocimiento de los síndromes espinocerebelosos. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 1992.
48. Ramos A, Quintana F, Díez C, Leno C, Berciano J. CT findings in spinocerebellar degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1987; 8: 635-640.
49. Polo JM. Prevalencia de los síndromes espinocerebelosos familiares en Cantabria. Estudio nosológico, genético, clínico y neurofisiológico de la forma pura de la paraplejía espástica hereditaria. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 1988.
50. Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain*. 1991; 114: 855-866.
51. Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary "pure" spastic paraplegia: a study of nine families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 175-181.
52. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y, et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature*. 1988; 334(6179): 248-250.
53. Chamberlain S, Shaw J, Wallis J, Rowland A, Chow L, Farrall M, et al. Genetic homogeneity at the Friedreich ataxia locus on chromosome 9. *Am J Hum Genet*. 1989; 44: 518-521.
54. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996; 271(5254): 1423-1427.
55. Dürr A, Cossée M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1169-1175.
56. Berciano J, Mateo I, De Pablos C, Polo JM, Combarros O. Friedreich ataxia with minimal GAA expansion presenting as adult-onset spastic ataxia. *J Neurol Sci*. 2002; 194: 75-82.
57. Mateo I, Llorca J, Volpini V, Corral J, Berciano J, Combarros O. GAA expansion size and age at onset of Friedreich's ataxia. *Neurology*. 2003; 61: 274-275.
58. Mateo I, Llorca J, Volpini V, Corral J, Berciano J, Combarros O. Expanded GAA repeats and clinical variation in Friedreich's ataxia. *Acta Neurol Scand*. 2004; 109: 75-78.
59. Berciano J, Combarros O, Calleja J, Polo JM, Pascual J, Leno C. Friedreich's ataxia presenting with pure sensory ataxia: a long-term follow-up study of two patients. *J Neurol*. 1993; 240: 177-180.
60. Berciano J, Combarros O, De Castro M, Palau F. Intronic GAA triplet repeat expansion in Friedreich's ataxia presenting with pure sensory ataxia. *J Neurol*. 1997; 244:390-391.
61. Berciano J, Infante J, García A, Polo JM, Volpini V, Combarros O. Very late-onset Friedreich's ataxia with minimal GAA1 expansion mimicking multiple system atrophy of cerebellar type. *Mov Disord*. 2005; 20: 1643-1645.

62. McKusick VA. Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes (Eight edition). Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press; 1988.
63. Higgins JJ, Morton DH, Patronas N, Nee LE. An autosomal recessive disorder with posterior column ataxia and retinitis pigmentosa. *Neurology*. 1997; 49: 1717-1720.
64. Berciano J, Polo JM. Autosomal recessive posterior column ataxia and retinitis pigmentosa. *Neurology* 1998; 51: 772-1773.
65. Higgins JJ. Autosomal recessive posterior column ataxia and retinitis pigmentosa (reply from the authors). *Neurology* 1998; 51: 1773.
66. Higgins JJ, Morton DH, Loveless JM. Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa (AXPC1) maps to chromosome 1q31-q32. *Neurology*. 1999; 52:146-150.
67. Higgins JJ, Klutzman K, Berciano J, Combarros O, Loveless JM. Posterior column ataxia and retinitis pigmentosa: a distinct clinical and genetic disorder. *Mov Disord*. 2000; 15: 575-578.
68. Rajadhyaksha AM, Elemento O, Puffenberger EG, Schierberl KC, Xiang JZ, Putorti ML, et al. Mutations in FLVCR1 cause posterior column ataxia and retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet*. 2010; 87: 643-654.
69. Infante J. Ataxias dominantes: caracterización genética, análisis del fenotipo y correlaciones clínico-genéticas en genealogías españolas. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 2003.
70. Infante J, Combarros O, Volpini V, Corral J, Llorca J, Berciano J. Autosomal dominant cerebellar ataxias in Spain: molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111: 391-399.
71. Álvarez Paradelo S. Estudio neurofisiológico multimodal en las ataxias espinocerebelosas con herencia autosómica dominante de tipo SCA2 y SCA3. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 2007.
72. Álvarez-Paradelo S, García A, Infante J, Berciano J. Multimodal neurophysiological study of SCA2 and SCA3 autosomal dominant hereditary spinocerebellar ataxias. *Neurologia*. 2011; 26: 157-165.
73. García A, Alvarez S, Infante J, Berciano J. Masseter reflex in the study of spinocerebellar ataxia type 2 and type 3. *Muscle Nerve*. 2009; 40:640-642.
74. Infante J, Berciano J, Volpini V, Corral J, Polo JM, Pascual J, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with Levodopa-responsive parkinsonism culminating in motor neuron disease. *Mov Disord*. 2004; 19:848-852.
75. Berciano J, Infante J, García A, de Pablos C, Amer G, Polo JM, et al. Stiff man-like syndrome and generalized myokymia in spinocerebellar ataxia type 3. *Mov Disord*. 2006; 21:1031-1035.
76. Berciano J, Ferrer I. Glial and neuronal cytoplasmic inclusions in familial olivopontocerebellar atrophy. *Ann Neurol*. 1996; 40: 819-820.
77. Berciano J, Ferrer I. Glial cell cytoplasmic inclusions in SCA2 do not express alpha-synuclein. *J Neurol*. 2005; 252: 742-744.
78. Lewis P. Familial orthostatic hypotension. *Brain*. 1964;87:719-728.
79. Berciano J, Wenning GK. The Lewis family revisited: no evidence for autosomal dominant multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005; 11: 363-365.
80. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006; 66: 1717-1720.
81. Jacobi H, Bauer P, Giunti P, Labrum R, Sweeney MG, Charles P, et al. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology*. 2011; 77: 1035-1041.
82. Tezenas du Montcel S, Durr A, Rakowicz M, Nanetti L, Charles P, Sulek A, et al. Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. *J Med Genet*. 2014; 51: 479-486.

83. Tezenas du Montcel S, Durr A, Bauer P, Figueroa KP, Ichikawa Y, Brussino A, et al. Clinical Research Consortium for Spinocerebellar Ataxia (CRC-SCA); EUROSCA network. *Brain*. 2014; 137: 2444-2455.
84. Linnemann C, Tezenas du Montcel S, Rakowicz M, Schmitz-Hübsch T, Szymanski S, Berciano J, et al. Peripheral neuropathy in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum*. 2016; 15: 165-173.
85. Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, Giunti P, Cook A, Labrum R, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 1101-1108.
86. Diallo A, Jacobi H, Schmitz-Hübsch T, Cook A, Labrum R, Durr A, et al. Body mass index decline is related to spinocerebellar ataxia disease progression. *Mov Disord Clin Pract*. 2017; 11: 689-697.
87. Diallo A, Jacobi H, Cook A, Labrum R, Durr A, Brice A, et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 327-334.
88. Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, Giunti P, Cook A, Labrum R, et al. Long-term evolution of patient-reported outcome measures in spinocerebellar ataxias. *J Neurol*. 2018; 265: 2040-2051.
89. Diallo A, Jacobi H, Cook A, Giunti P, Parkinson MH, Labrum R, et al. Prediction of survival with long-term disease progression in most common spinocerebellar ataxia. *Mov Disord*. 2019; 34: 1220-1227.
90. Di Gregorio E, Borroni B, Giorgio E, Lacerenza D, Ferrero M, Lo Buono N, et al. ELOVL5 mutations cause spinocerebellar ataxia 38. *Am J Hum Genet*. 2014; 95: 209-217.
91. Gazulla J, Orduna-Hospital E, Benavente I, Rodríguez-Valle A, Osorio-Cacedo P, Alvarez-de Andrés S, et al. Contributions to the study of spinocerebellar ataxia type 38 (SCA38). *J Neurol*. 2020; 267: 2288-2295.
92. Bouchard JP, Richter A, Mathieu J, Brunet D, Hudson TJ, Morgan K, et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Neuromuscul Disord*. 1998; 8: 474-479.
93. Engert JC, Bérubé P, Mercier J, Doré C, Lepage P, Ge B, et al. ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Québec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. *Nat Genet*. 2000; 24: 120-125.
94. Criscuolo C, Banfi S, Orio M, Gasparini P, Monticelli A, Scarano V, et al. A novel mutation in SACS gene in a family from southern Italy. *Neurology*. 2004; 13; 62:100-102.
95. Criscuolo C, Saccà F, De Michele G, Mancini P, Combarros O, Infante J, et al. Novel mutation of SACS gene in a Spanish family with autosomal recessive spastic ataxia. *Mov Disord*. 2005; 20:1358-1361.
96. García A, Criscuolo C, de Michele G, Berciano J. Neurophysiological study in a Spanish family with recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Muscle Nerve*. 2008; 37: 107-110.
97. Berciano J, García A, Infante J. Peripheral nerve involvement in hereditary cerebellar and multisystem degenerative disorders. *Handb Clin Neurol*. 2013; 115: 907-932.
98. Gazulla J, Vela AC, Marín MA, Pablo L, Santorelli FM, Benavente I, et al. Is the ataxia of Charlevoix-Saguenay a developmental disease? *Med Hypotheses*. 2011; 77: 347-352.
99. Gazulla J, Benavente I, Vela AC, Marín MA, Pablo LE, Tessa A, et al. New findings in the ataxia of Charlevoix-Saguenay. *J Neurol*. 2012; 259: 869-878.
100. Gazulla J, Mayayo-Sinués E, Benavente I, Modrego PJ, Berciano J. Ataxia of Charlevoix-Saguenay: MR and Clinical Results in Lower-Limb Musculature. *Can J Neurol Sci*. 2014; 41:37-41.
101. Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, et al. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology*. 2011; 76: 1903-1910.

102. Infante J, García A, Serrano-Cárdenas KM, González-Aguado R, Gazulla J, de Lucas EM, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent Ia fibres. *J Neurol*. 2018; 265: 1454-1462.
103. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet*. 2019; 51: 649-658.
104. Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF, Sobreira NLM, Pope K, Smith KR, et al. Bioinformatics-Based Identification of Expanded Repeats: A Non-reference Intronic Pentamer Expansion in RFC1 Causes CANVAS. *Am J Hum Genet*. 2019; 105: 151-165.
105. Träschütz A, Cortese A, Reich S, Dominik N, Faber J, Jacobi H, et al; RFC1 Study Group. Natural History, Phenotypic Spectrum, and Discriminative Features of Multisystemic RFC1 Disease. *Neurology*. 2021; 96: e1369-e1382.
106. Gazulla J, Ferrer I, Izquierdo-Alvarez S, Alvarez S, Sánchez-Alcudia R, Bestué-Cardiel M, et al. Hereditary primary lateral sclerosis and progressive nonfluent aphasia. *J Neurol*. 2019; 266:1079-1090.
107. Gazulla J, Ferrer I, Berciano J. The clinical and radiological profile of primary lateral sclerosis: an annotation on its pathological and clinical background. *J Neurol*. 2020; 267:574.
108. Gazulla J, Ferrer I, Berciano J. Reader response: The underacknowledged PPA-ALS: A unique clinicopathologic subtype with strong heritability. *Neurology*. 2020; 94: 282-283.
109. Gazulla J, Izquierdo-Alvarez S, Ruiz-Fernández E, Berciano J. Initial Cerebellar Ataxia in hereditary adult-onset primary lateral sclerosis. *Case Rep Neurol*. 2021; 13: 414-421.
110. González Sánchez M, Izquierdo S, Álvarez S, Bautista Alonso RE, Berciano J, Gazulla J. Clinical manifestations of episodic ataxia type 5. *Neurol Clin Pract*. 2019; 9: 503-504.
111. Gazulla J, Izquierdo-Alvarez S, Ruiz-Fernández E, Lázaro-Romero A, Berciano J. Episodic vestibulocerebellar ataxia associated with a *CACNA1G* missense variant. *Case Rep Neurol*. 2021; 13: 347-354.
112. Combarros Pascual O. Aportaciones al estudio de la atrofia muscular peroneal. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 1980.
113. Combarros O, Rebollo M, Calleja J, Berciano J. [Prevalence of peroneal muscular atrophy in Cantabria]. *Rev Clin Esp*. 1982; 166:281-28
114. Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand*. 1987; 75: 9-12.
115. Combarros O, Calleja J, Figols J, Cabello A, Berciano J. Dominantly inherited motor and sensory neuropathy type I. Genetic, clinical, electrophysiological and pathological features in four families. *J Neurol Sci*. 1983; 61: 181-191.
116. Bird TD, Kraft GH. Charcot-Marie-Tooth disease: data for genetic counseling relating age to risk. *Clin Genet*. 1978; 14: 43-49.
117. Berciano J, Combarros O, Calleja J, Polo JM, Leno C. The application of nerve conduction and clinical studies to genetic counseling in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Muscle Nerve*. 1989; 12: 302-306.
118. Guiloff RJ, Thomas PK, Contreras M, Armitage S, Schwarz G, Sedgwick EM. Linkage of autosomal dominant type I hereditary motor and sensory neuropathy to the Duffy locus on chromosome 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45: 669-674.
119. Middleton-Price HR, Harding AE, Berciano J, Pastor JM, Huson SM, Malcolm S. Absence of linkage of hereditary motor and sensory neuropathy type I to chromosome 1 markers. *Genomics*. 1989; 4: 192-197.

120. Vance JM, Nicholson GA, Yamaoka LH, Stajich J, Stewart CS, Speer MC, et al. Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a to chromosome 17. *Exp Neurol.* 1989; 104: 186-189.
121. Middleton-Price HR, Harding AE, Monteiro C, Berciano J, Malcolm S. Linkage of hereditary motor and sensory neuropathy type I to the pericentromeric region of chromosome 17. *Am J Hum Genet.* 1990; 46:92-94.
122. Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk JE, Baas F, et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord.* 1991; 1: 93-97.
123. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell.* 1991; 66: 219-232.
124. Hallam PJ, Harding AE, Berciano J, Barker DF, Malcolm S. Duplication of part of chromosome 17 is commonly associated with hereditary motor and sensory neuropathy type I (Charcot-Marie-Tooth disease type 1). *Ann Neurol.* 1992; 31: 570-572.
125. Berciano J, Sevilla T, Casanovas C, Sivera R, Vílchez JJ, Infante J, et al; Programa 3 (Enfermedades Neuromusculares) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) del Instituto de Salud Carlos III. [Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease]. *Neurologia.* 2012; 27: 169-178.
126. García A. Contribución del estudio neurofisiológico al diagnóstico de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A en la infancia. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 1996.
127. García A, Combarros O, Calleja J, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood: a longitudinal clinical and electrophysiologic study. *Neurology.* 1998; 50: 1061-1067.
128. García A, Calleja J, Antolín FM, Berciano J. Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111:513-520.
129. Berciano J, García A, Calleja J, Combarros O. Clinico-electrophysiological correlation of extensor digitorum brevis muscle atrophy in children with charcot-marie-tooth disease 1A duplication. *Neuromuscul Disord.* 2000; 10: 419-424.
130. Berciano J, Berciano MT, Combarros O. Original descriptions of peroneal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2003; 28:251-252.
131. García A, Pelayo-Negro AL, Álvarez-Paradelo S, Antolín FM, Berciano J. Electromyographic tendon reflex recording: An accurate and comfortable method for diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease type 1a. *Muscle Nerve.* 2015; 52: 39-44.
132. Sabir M, Lyttle D. Pathogenesis of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1983; 175: 173-178.
133. Gallardo E. Contribuciones de la Resonancia Magnética al estudio de la amiotrofia de las extremidades inferiores en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 2008.
134. Gallardo E, García A, Combarros O, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain.* 2006; 129: 426-437.
135. Berciano J, Gallardo E, García A, Infante J, Mateo I, Combarros O. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication with severe paresis of the proximal lower limb muscles: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 1169-1176.

136. Berciano J, Gallardo E, García A, Ramón C, Mateo I, Infante J, et al. CMT1A duplication: refining the minimal adult phenotype. *J Peripher Nerv Syst.* 2008; 13: 310-312.
137. Berciano J, García A, Gallardo E, Ramón C, Combarros O. Phenotype and clinical evolution of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 652:183-200.
138. Berciano J, Gallardo E, García A, Ramón C, Infante J, Combarros O. Clinical progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: clinico-electrophysiological and MRI longitudinal study of a family. *J Neurol.* 2010; 257: 1633-1641.
139. Berciano J, Gallardo E, García A, Pelayo-Negro AL, Infante J, Combarros O. New insights into the pathophysiology of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *J Neurol.* 2011; 258: 1594-1602.
140. Berciano J, Gallardo E. Charcot-Marie-Tooth disease. En: Saba L edit. *Imaging in neurodegenerative disorders.* Oxford: Oxford University Press; 2015: 437-460.
141. Birouk N, Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain.* 1997;120: 813-823.
142. Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology.* 2005 12; 64: 1209-1214.
143. Berciano J, García A, Combarros O. Initial semeiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1A duplication. *Muscle Nerve.* 2003; 27:34-39.
144. Gazulla J, Almárcegui C, Berciano J. Reversible inflammatory neuropathy superimposed on Charcot-Marie-Tooth type 1A disease. *Neurol Sci.* 2018; 39: 793-794.
145. Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JH, de Haan RJ, de Visser M. The natural history of Charcot-Marie-Tooth type 1A in adults: a 5-year follow-up study. *Brain.* 2009; 132: 3252-62.
146. Gallardo E, Claeys KG, Nelis E, García A, Canga A, Combarros O, et al. Magnetic resonance imaging findings of leg musculature in Charcot-Marie-Tooth disease type 2 due to dynamin 2 mutation. *J Neurol.* 2008; 255:986-992.
147. Claeys KG, Züchner S, Kennerson M, Berciano J, Garcia A, Verhoeven K, et al. Phenotypic spectrum of dynamin 2 mutations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain.* 2009; 132: 1741-1752.
148. Gallardo E, García A, Ramón C, Maraví E, Infante J, Gastón I, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2J with MPZ Thr124Met mutation: clinico-electrophysiological and MRI study of a family. *J Neurol.* 2009; 256:2061-2071.
149. Zimoń M, Baets J, Auer-Grumbach M, Berciano J, Garcia A, Lopez-Laso E, et al. Dominant mutations in the cation channel gene transient receptor potential vanilloid 4 cause an unusual spectrum of neuropathies. *Brain.* 2010; 133: 1798-1809.
150. Berciano J, Baets J, Gallardo E, Zimoń M, García A, López-Laso E, et al. Reduced penetrance in hereditary motor neuropathy caused by TRPV4 Arg269Cys mutation. *J Neurol.* 2011; 258: 1413-1421.
151. Berciano J, García A, Peeters K, Gallardo E, De Vriendt E, Pelayo-Negro AL, et al. NEFL E396K mutation is associated with a novel dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease phenotype. *J Neurol.* 2015; 262:1289-1300.
152. Berciano J, Peeters K, García A, López-Alburquerque T, Gallardo E, Hernández-Fabián A, et al. NEFL N98S mutation: another cause of dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease with heterogeneous early-onset phenotype. *J Neurol.* 2016; 263: 361-369.

153. Berciano J, García A, Gallardo E, Peeters K, Pelayo-Negro AL, Álvarez-Paradelo S et al. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review. *J Neurol*. 2017; 264: 1655-1677.
154. Berciano J, Combarros O, Figols J, Calleja J, Cabello A, Silos I et al. Hereditary motor and sensory neuropathy type II. Clinicopathological study of a family. *Brain*. 1986; 109: 897-914.
155. Nelis E, Berciano J, Verpoorten N, Coen K, Dierick I, Van Gerwen V, et al. Autosomal dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2G) maps to chromosome 12q12-q13.3. *J Med Genet*. 2004; 41: 193-197.
156. Peeters K, Palaima P, Pelayo-Negro AL, García A, Gallardo E, García-Barredo R et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2G redefined by a novel mutation in LRSAM1. *Ann Neurol*. 2016; 80: 823-833.
157. Palaima P, Berciano J, Peeters K, Jordanova A. LRSAM1 and the RING domain: Charcot-Marie-Tooth disease and beyond. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 10;16:74.
158. Shy M. LRSAM1 lessons. *Ann Neurol*. 2016; 80: 821-822.
159. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717-27.
160. Sedano Tous MJ. Estudio del síndrome de Guillain Barré en Cantabria. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 1991.
161. Sedano MJ, Calleja J, Canga E, Berciano J. Guillain-Barré syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand*. 1994; 89: 287-292.
162. Sedano MJ, Orizaola P, Gallardo E, García A, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P et al. A unicenter, prospective study of Guillain-Barré syndrome in Spain. *Acta Neurol Scand*. 2019; 139: 546-554.
163. Berciano J, Coria F, Montón F, Calleja J, Figols J, LaFarga M. Axonal form of Guillain-Barresyndrome: evidence for macrophage-associated demyelination. *Muscle Nerve*. 1993; 16:744-751.
164. Berciano J, Figols J, García A, Calle E, Illa I, Lafarga M, et al. Fulminant Guillain-Barresyndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle Nerve*. 1997; 20: 846-857.
165. Berciano J, García A, Figols J, Muñoz R, Berciano MT, Lafarga M. Perineurium contributes to axonal damage in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2000; 55: 552-559.
166. Berciano J, García A, Villagrà NT, González F, Ramón C, Illa I, et al. Severe Guillain-Barresyndrome: sorting out the pathological hallmark in an electrophysiological axonal case. *J Peripher Nerv Syst*. 2009; 14: 54-63.
167. Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sánchez-Juan P, González-Suárez A, García A, et al. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barre syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126: 810-819.
168. Berciano J. Guillain-Barré síndrome. Saarbrücken (Germany): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2015.
169. Berciano MT, Calle E, Andres MA, Berciano J, Lafarga M. Schwann cell nuclear remodelling and formation of nuclear and coiled bodies in Guillain-Barresyndrome. *Acta Neuropathol*. 1996; 92:386-394.
170. Berciano J. MR imaging in Guillain-Barresyndrome. *Radiology*. 1999; 211:290-291.
171. Berciano J. Physiologic-pathologic correlation in Guillain-Barresyndrome in children. *Neurology*. 2000; 55:1762.
172. Berciano J. Cerebrospinal fluid filtration for treating Guillain-Barresyndrome: is there any pathological background? *Anaesthesia*. 2000; 55:408.
173. Berciano J, García A. Nerve ischemia in Guillain-Barresyndrome: an alternative mechanism for early conduction failure. *Rev Neurol (Paris)*. 2002; 158: 364-365.

174. Berciano J. [Axonal pathology in Guillain-Barresyndrome: a complex pathophysiology]. *Neurologia*. 2003; 18:121-131.
175. Villagrà NT, Berciano J, Altable M, Navascues J, Casafont I, Lafarga M, et al. PML bodies in reactive sensory ganglion neurons of the Guillain-Barresyndrome. *Neurobiol Dis*. 200; 16: 158-168.
176. Berciano J, Berciano MT, Lafarga M. Cerebrospinal fluid pleocytosis with neutrophil leukocytes in Guillain-Barresyndrome. *Eur J Neurol*. 2004; 11: 645-646
177. Berciano J. Thickening and contrast enhancement of spinal roots on MR imaging in Guillain-Barresyndrome: thoughts on pathologic background. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32: E179.
178. Berciano J, García A, Berciano MT, Lafarga M. Criteria for Guillain-Barresyndrome: additional insights from clinico-pathological studies. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124:819-821.
179. Berciano J. Reply to "Motor selectivity: important role in the diagnosis of acute motor axonal neuropathy". *Clin Neurophysiol*. 2013; 124: 1702-1703.
180. Berciano J, García A. Sural-sparing in Guillain-Barresyndrome: Does it mean lack of histopathological changes? *Clin Neurophysiol*. 2016; 127: 969-970.
181. Berciano J. Early Guillain-Barresyndrome with normal peripheral conduction: which is the pathological hallmark? *Clin Neurol Neurosurg*. 2015; 137: 11.
182. Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, García A, Orizaola P, Gallardo E, et al. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barresyndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol*. 2017; 264: 221-236.
183. Berciano J. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barresyndrome: The Haymaker and Kernohan's legacy. *J Neurol Sci*. 2017; 382: 1-9.
184. Berciano J. Neuropathic pain in early Guillain-BarreSyndrome. *Pain Physician*. 2018; 21:E279-E280.
185. Berciano J. Axonal pathology in early stages of Guillain-Barresyndrome. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018 Jul 26:S0213-4853(18)30176-2. doi: 10.1016/j.nrl.2018.06.002.
186. García A, Sedano MJ, Álvarez-Paradelo S, Berciano J. Reversible conduction failure on the deep tendon reflex response recording in early Guillain-Barresyndrome. *Clin Neurophysiol Pract*. 2018; 3: 159-163.
187. Berciano J, Orizaola P, Gallardo E, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, Infante J, et al. Very early Guillain-Barresyndrome: A clinical-electrophysiological and ultrasonographic study. *Clin Neurophysiol Pract*. 2019; 5:1-9.
188. Berciano J. Inflammatory oedema of nerve trunks may be pathogenic in very early Guillain-Barresyndrome. *Acta Neurol Belg*. 2020;120: 1061-1065.
189. Berciano J. Axonal degeneration in Guillain-Barresyndrome: a reappraisal. *J Neurol*. 2021; 268: 3728-3743.
190. Berciano J, Gallardo E. Spinal nerve pathology in Guillain-Barresyndrome associated with COVID-19 infection. *Muscle Nerve*. 2020; 62: E74-E75
191. Nedkova V, Gutiérrez-Gutiérrez G, Navacerrada-Barrero FJ, Berciano J, Casasnovas C. Re-evaluating the accuracy of optimized electrodiagnostic criteria in very early Guillain-Barresyndrome: a sequential study. *Acta Neurol Belg*. 2021;121: 1141-1150.
192. Berciano J. Pathogenic events in very early Guillain-Barresyndrome: neither demyelination nor axonal degeneration but endoneurial inflammatory oedema. *J Neurol*. 2021 Sep 3. doi: 10.1007/s00415-021-10773-6
193. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain*. 1986; 109:1115-1126.

194. Cros D, Triggs WJ. There are no neurophysiologic features characteristic of "axonal" Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*.1994; 17: 675-677.
195. Feasby TE. Axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*.1994; 17:678-679.
196. Yuki N. Pathogenesis of axonal Guillain-Barré syndrome:hypothesis. *Muscle Nerve*. 1994;17:680-681.
197. Izumo S, Linington C, Wekerle H, Meyermann R.Morphologic study on experimental allergic neuritis mediated by T cell line specific for bovine P2 protein in Lewis rats.*Lab Invest* 1985; 53: 209-218.
198. Hahn AF, Feasby TE, Steele A, Lovgren DS, Berry J.Demyelination and axonal degeneration in Lewis rat experimental allergic neuritis depend on the myelin dosage.*Lab Invest*. 1988; 59: 115-125.
199. Hahn AF, Feasby TE, Wilkie L, Lovgren D. P2-peptide induced experimental allergic neuritis: a model to study axonal degeneration.*Acta Neuropathol*. 1991; 82: 60-65
200. Berthold CH, Fraher JP, King RHM, Rydmark M. Microscopical anatomy of the peripheral nervous system. In: Dyck PJ and Thomas PK. eds., *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders, vol 1, 2005: 35-91.
201. Haymaker WE &Kernohan JW. The Landry-Guillain-Barré syndrome; a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature.*Medicine (Baltimore)*. 1949; 28: 59-141.
202. Powell HC, Myers RR, Mizisin AP, Olee T, Brostoff SW.Response of the axon and barrier endothelium to experimental allergic neuritis induced by autoreactive T cell lines.*Acta Neuropathol* 1991; 82: 364-77.
203. Kamath S, Venkatanarasimha N, Walsh MA, Hughes PMMRI appearance of muscle denervation.*Skeletal Radiol*. 2008; 37: 397-404.
204. Sedano MJ, Canga A, de Pablos C, Polo JM, Berciano J. Muscle MRI in severe Guillain-Barré syndrome with motor nerve inexcitability.*J Neurol*. 2013; 260: 1624-1630.
205. Berciano J, Gallardo E, Fernández-Torre JL, González-Quintanilla V, Infante J Magnetic resonance imaging of lower limb musculature in acute motor axonal neuropathy.*J Neurol*. 2012; 259: 1111-1116.
206. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, Acet-Ozturk NA, Hakyemez B, Ediger D, et al.; Pandemic Study Team. Guillain-Barré Syndrome in a Patient With Minimal Symptoms of COVID-19 Infection.*Muscle Nerve*. 2020; 62: E54-E5
207. Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Díaz-Manera J, Rojas-García R, et al. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients.*J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov 5;jnnp-2020-323899. doi: 10.1136/jnnp-2020-323899.
208. Berciano J. Rational therapy of Guillain-Barré syndrome.*Lancet*. 1998; 351: 733-735.
209. Berciano J. The rationale for the use of corticosteroids in early severe Guillain-Barré syndrome.*Autoimmun Rev*. 2021; 20:102907.
210. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders. *Clinical-electrophysiologic correlations*, 2nd edition. Philadelphia: Elsevier/Butterworth Heinemann, 2005; 9-22.
211. García A, Infante J, Berciano J. Ia afferent fibers in peripheral nerve disorders: Evidence for divergent vulnerability.*Clin Neurophysiol Pract*. 2021; 6: 133-134.
212. Berciano J. [The nosology of the olivopontocerebellar atrophy. (Critical review) (author's transl)].*Arch Neurobiol (Madr)*. 1981; 44: 163-182.
213. Berciano J, Gutiérrez J, Rebollo M, Dierssen G Thoracic spinal cord ependymoma presenting with ejaculatory failure. Case report. *J Neurosurg*. 1982; 56: 143-144.
214. Rebollo M, Quintana F, Berciano JA.[Bilateral congenital absence of the internal carotid artery].*Med Clin (Barc)*. 1982; 78: 120-121.

215. Coria F, Rebollo M, Quintana F, Polo JM, Berciano J. Occipitoatlantal instability and vertebrobasilar ischemia: case report. *Neurology*. 1982; 32: 303-305.
216. Calleja J, De Pablos C, Fernández R, Berciano J. [Diagnostic and evolutionary signification of the EEG in herpetic encephalitis]. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1982; 45: 213-224.
217. Gutiérrez J, Berciano J. [Pontine hemorrhage in a patient addicted to amphetamines]. *Med Clin (Barc)*. 1983; 8: 91.
218. Rebollo M, Quintana F, Combarros O, Berciano J. Giant aneurysm of the intracavernous carotid artery and bilateral carotid fibromuscular dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46: 284-285.
219. Coria F, Quintana F, Villalba M, Rebollo M, Berciano J. Craniocervical abnormalities in Down's syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1983; 25: 252-225.
220. Fernández R, Calleja J, de Pablos C, Berciano J. Clinico-neurophysiologic correlation in the Guillain-Barré syndrome. A propos of a serial study of 20 patients]. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1983; 46: 287-298.
221. Berciano J, Gutiérrez J, Figols J, Calleja J, Rebollo M, Combarros O. [Sensory polyneuropathy associated with pancreatic adenocarcinoma. Clinico-pathological study of a case observed for 5 years]. *Rev Clin Esp*. 1983; 170: 295-297.
222. Berciano J, Pérez-López JL, Fernández F, Val F, Leno C. Voluminous benign osteoblastoma of the skull. *Surg Neurol*. 1983; 20: 383-386.
223. Rebollo M, Val JF, Garijo F, Quintana F, Berciano J. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome). Clinical, radiological and pathological features in eight cases. *Brain*. 1983; 106: 965-979.
224. Coria F, Quintana F, Rebollo M, Combarros O, Berciano J. Occipital dysplasia and Chiari type I deformity in a family. Clinical and radiological study of three generations. *J Neurol Sci*. 1983; 62: 147-158.
225. Combarros O, Val F, Figols J, Leno C, Rebollo M, Berciano J. [Subacute ascending polyneuropathy (Guillain-Barré syndrome) as a presenting form of panarteritis nodosa. Apropos of 2 cases with necropsy study]. *Rev Clin Esp*. 1984; 172: 119-121.
226. Leno C, Rebollo M, Combarros O, Figols J, Berciano J. [Encapsulated pontine abscess opening to a ventricle. Apropos of a case with necropsy examination]. *Rev Clin Esp*. 1984; 172: 173-174.
227. Montón F, Rebollo M, Quintana F, Berciano J. Cerebral arterial occlusion and intracranial venous thrombosis in a woman taking oral contraceptives. *Postgrad Med J*. 1984; 60: 426-428.
228. Leno C, Combarros O, Polo JM, Rebollo M, Berciano J. [Bilateral obturator neuralgia secondary to osteitis of the pubis]. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1984; 47: 347-352.
229. Rebollo M, Berciano J. [Idiopathic livedo reticularis and cerebrovascular accidents (Sneddon syndrome)]. *Med Clin (Barc)*. 1984; 83: 644-647.
230. Miró J, Rebollo M, Combarros O, Polo JM, Leno C, Berciano J. [Multiple sclerosis in Cantabria. Retrospective study of 30 cases]. *Rev Clin Esp*. 1984; 175: 153-156.
231. Coria F, Berciano J. [Occipito-cervical dysplasia]. *Med Clin (Barc)*. 1985; 84: 199-205.
232. Mayo J, Berciano J. Cephalic tetanus presenting with Bell's palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48: 290.
233. Pérez López JL, Longo J, Quintana F, Diez C, Berciano J. Late onset epileptic seizures. A retrospective study of 250 patients. *Acta Neurol Scand*. 1985; 72: 380-384.
234. Rebollo M, Leno C, Pascual J, Berciano JA. [Organic cerebral syndrome caused by barbiturate deprivation]. *Rev Clin Esp*. 1985; 177: 424.

235. Berciano J, Combarros O. [Myoclonic cerebellar dyssynergia (Ramsay Hunt syndrome)]. *Med Clin (Barc)*. 1986; 86: 78-82.
236. Montón F, Carda JR, Quintana F, Berciano J. Neurogenic claudication and ependymoma. *Neurosurgery*. 1986; 18: 390.
237. Mayo J, Arias M, Leno C, Berciano J. Vascular parkinsonism and periarteritis nodosa. *Neurology*. 1986; 36: 874-875.
238. Berciano J, Ribalta T. [A 28-year-old male with fever, neck rigidity and loss of consciousness]. *Med Clin (Barc)*. 1986; 87: 554-563.
239. Fernández F, Leno C, Combarros O, Berciano J. Cricopharyngeal dysfunction due to syringobulbia. *Neurology*. 1986; 36: 1623-1625.
240. Leno C, Combarros O, Berciano J. Lumbosacral plexopathy due to dermoid cyst of the greater omentum. *Postgrad Med J*. 1987; 63: 45-46.
241. García-Moncó C, Quintana F, Berciano J. Epidural thoracic spinal cord metastasis presenting with cerebellar gait ataxia. *Surg Neurol*. 1987; 28: 316-317.
242. Polo JM, Pascual J, Díez C, Leno C, Berciano J. [Recurrent herpes simplex encephalitis and acyclovir]. *Med Clin (Barc)*. 1987; 89: 423-425.
243. Berciano J. Diffuse cerebral angiomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1987; 8: 1146.
244. Pascual J, Combarros O, Berciano J. Partial status epilepticus following single low dose of chlorimipramine in a patient on MAO-inhibitor treatment. *Clin Neuropharmacol*. 1987; 10: 565-567.
245. Pascual J, Berciano J. [Idiopathic intracranial hypertension. Diagnosis and treatment]. *Med Clin (Barc)*. 1987; 89: 873-876.
246. de Pablos C, Calleja J, Fernández F, Berciano J. Miller Fisher syndrome: an electrophysiologic case study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1988; 28: 21-25.
247. Miró J, García-Moncó C, Leno C, Berciano J. Pelvic pain: an undescribed paroxysmal manifestation of multiple sclerosis. *Pain*. 1988; 32: 73-75.
248. López-Vega JM, Calleja J, Combarros O, Polo JM, Berciano J. Motor neuron disease in Cantabria. *Acta Neurol Scand*. 1988; 77: 1-5.
249. Leno C, Berciano J. [Cerebral ischemia in patients under 45 years of age]. *Med Clin (Barc)*. 1988; 90: 160-161.
250. Combarros O, Calleja J, Pascual J, Berciano J. Numbness of the tip of the tongue as the presenting symptom of chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 1988; 38: 333.
251. Pascual J, Sedano MJ, Polo JM, Berciano J. Intravenous lidocaine for status epilepticus. *Epilepsia*. 1988; 29: 584-589.
252. Calleja J, Carpizo R, Berciano J. Orgasmic epilepsy. *Epilepsia*. 1988; 29: 635-639.
253. Pascual J, Combarros O, Polo JM, Berciano J. Localized CNS brucellosis: report of 7 cases. *Acta Neurol Scand*. 1988; 78: 282-289.
254. Berciano J. Sneddon syndrome: another mendelian etiology of stroke. *Ann Neurol*. 1988; 24: 586-587.
255. Pascual J, Combarros O, Berciano J. Gaze-evoked amaurosis in pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1988; 38: 1654-1655.
256. García-Moncó C, Berciano J. Sarcoid meningitis, high adenosine deaminase levels in CSF and results of cranial irradiation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 1594-1596.

257. de Pablos C, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Spanish toxic oil syndrome neuropathy in three patients with hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Arch Neurol.* 1989; 46: 202-204.
258. Leno C, Sedano MJ, Combarros O, Berciano J. Congenital giant pigmented nevus and intracranial arteriovenous malformation. *Surg Neurol.* 1989; 31: 407-408.
259. Pascual J, Berciano J. Failure of mexiletine to control trigeminal neuralgia. *Headache.* 1989; 29: 517-518.
260. Polo JM, Berciano J. [Creutzfeldt-Jakob disease: an historical fact]. *Med Clin (Barc).* 1989; 93: 317.
261. Pascual J, Gutiérrez A, Polo JM, Berciano J. [Occipital condyle syndrome: presentation of a case]. *Neurologia.* 1989; 4: 293-295.
262. Pascual J, Polo JM, Berciano J. The dose of propranolol for migraine prophylaxis. Efficacy of low doses. *Cephalalgia.* 1989; 9: 287-291.
263. Berciano J, Berciano MT, Polo JM, Figols J, Ciudad J, Lafarga M. Creutzfeldt-Jakob disease with severe involvement of cerebral white matter and cerebellum. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990; 417: 533-538.
264. Combarros O, Gutiérrez A, Pascual J, Berciano J. Oral dyskinesias associated with bilateral thalamo-capsular infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 168-169.
265. Miró J, Peña-Sagredo JL, Berciano J, Insúa S, Leno C, Velarde R. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1990; 27: 582-584.
266. García-Moncó JC, Miró Jornet J, Fernández Villar B, Benach JL, Guerrero Espejo A, Berciano JA [Multiple sclerosis or Lyme disease? a diagnosis problem of exclusion]. *Med Clin (Barc).* 1990; 94: 685-688.
267. Berciano J, Pascual J. [Pharmacotherapy of the spino-cerebellar syndromes]. *Neurologia.* 1990; 5: 200-204.
268. Miró J, Amado JA, Pesquera C, López-Cordovilla JJ, Berciano J. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after corticosteroid therapy for MS relapses. *Acta Neurol Scand.* 1990; 81: 524-528.
269. Pascual J, Polo JM, Berciano J. Serious migraine: a study of some epidemiological aspects. *Headache.* 1990; 30: 481-484.
270. Berciano J. Dysphagia in Chiari malformations. *Neurology.* 1990; 40: 1637-1638.
271. Vega A, Quintana F, Berciano J. Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. *J Neurol Sci.* 1990; 99: 137-145.
272. Berciano J. MR imaging of degenerative disorders of brainstem and cerebellum. *Magn Reson Imaging.* 1991; 9: 467.
273. Lafarga M, Berciano MT, Suarez I, Viadero CF, Andres MA, Berciano J. Cytology and organization of reactive astroglia in human cerebellar cortex with severe loss of granule cells: a study on the ataxic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroscience.* 1991; 40: 337-352.
274. Berciano J, Díez C, Polo JM, Pascual J, Figols J. CT appearance of panencephalopathic and ataxic type of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comput Assist Tomogr.* 199; 15: 332-334.
275. Arias Bal MA, Vázquez-Barquero JL, Peña C, Miro J, Berciano JA. Psychiatric aspects of multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand.* 1991; 83: 292-296.
276. Pascual J, Berciano J. An open trial of buspirone in migraine prophylaxis. Preliminary report. *Clin Neuropharmacol.* 1991; 14: 245-250.
277. Combarros O, Calleja J, Hernández L, Polo JM, Berciano J. Guillain-Barré syndrome associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991; 54: 654-655.
278. De Pablos C, Berciano J, Calleja J. Brain-stem auditory evoked potentials and blink reflex in Friedreich's ataxia. *J Neurol.* 1991; 238: 212-216.

279. Berciano J, Oterino A, Rebollo M, Pascual J. Myasthenia gravis unmasked by cocaine abuse. *N Engl J Med.* 1991; 325: 892.
280. Polo JM, Oterino A, Setién S, Berciano J. [Epilepsy in Spain: comments concerning an unusual factor in decompensation]. *Med Clin (Barc).* 1991; 97: 596-597.
281. Combarros O, Polo JM, Pascual J, Berciano J. Evidence of somatotopic organization of the sensory thalamus based on infarction in the nucleus ventralis posterior. *Stroke.* 1991; 22: 1445-1447.
282. Miró J, Aguayo F, Garrido JC, Alvarez C, Polo JM, Pascual J, et al. Intrathecal immunoglobulin synthesis in multiple sclerosis: effect of corticosteroids and azathioprine. *Eur Neurol.* 1992; 32: 349-353.
283. Pascual J, Ciudad J, Berciano J. Role of lidocaine (lignocaine) in managing status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 49-51.
284. Arias Bal MA, Vázquez Barquero JL, Miró J, Peña C, Berciano J. [Depressive states in multiple sclerosis. Critical bibliographic review]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1992; 20: 97-103.
285. Berciano J, Coria F. Occipitotlantal instability: a hemodynamic cause of vertebrobasilar ischemia after neck motion. *Stroke.* 1992; 23: 921.
286. Leno C, Pascual J, Polo JM, Berciano J, Sedano C. Nephrotic syndrome, accelerated atherosclerosis, and stroke. *Stroke.* 1992; 23: 921-912.
287. Pascual J, Oterino A, Berciano J. Headache in type I Chiari malformation. *Neurology.* 1992; 42: 1519-1521.
288. Combarros O, Díez C, Cano J, Berciano J. Ataxic hemiparesis with cheiro-oral syndrome in capsular infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 859-860.
289. Polo JM, Fábrega E, Casafont F, Fariñas MC, Salesa R, Vázquez A, et al. Treatment of cerebral aspergillosis after liver transplantation. *Neurology.* 1992; 42: 1817-1819.
290. Combarros O, Fábrega E, Polo JM, Berciano J. Cyclosporine-induced chorea after liver transplantation for Wilson's disease. *Ann Neurol.* 1993; 33: 108-109.
291. Lafarga M, Berciano MT, Saurez I, Andres MA, Berciano J. Reactive astroglia-neuron relationships in the human cerebellar cortex: a quantitative, morphological and immunocytochemical study in Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Dev Neurosci.* 1993; 11: 199-213.
292. Pascual J, Berciano J. Relief of cluster-tic syndrome by the combination of lithium and carbamazepine. *Cephalalgia.* 1993; 13:205-206.
293. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke.* 1993; 24: 792-795.
294. Tolosa E, Berciano J. Choreas, hereditary and other ataxias, tics, myoclonus, and other movement disorders. *Curr Opin Neurol Neurosurg.* 1993; 6: 358-368.
295. Pascual J, Berciano J. [Daily chronic headache in patients with migraine induced by abuse of ergotamine-analgesics: response due to a protocol of outpatient treatment]. *Neurologia.* 1993; 8: 212-215.
296. Peña-Sagredo JL, Miró J, Aguayo F, Alvarez C, Berciano J. [Primary Sjogren syndrome with involvement of the nervous system. Description of 4 cases]. *Neurologia.* 1993; 8: 231-234.
297. Berciano J. [Gangliosides and the Guillain-Barré syndrome]. *Med Clin (Barc).* 1993; 101: 758-759.
298. Combarros O, Miró J, Berciano J. Ageusia associated with thalamic plaque in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 1994; 34: 344-346.
299. Berciano J, Jiménez C, Figols J, Ferreres JC, Combarros O, Arjona R, et al. Primary leptomeningeal lymphoma presenting as cerebellopontine angle lesion. *Neuroradiology.* 1994; 36: 369-371.

300. Pascual J, Berciano J. Experience in the diagnosis of headaches that start in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 1255-1257.
301. Berciano J, Calleja J, Combarros O. Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*. 1994; 44: 1985-1986.
302. Berciano J. [The pupil in Alzheimer's disease]. *Neurologia*. 1995; 10: 63-64.
Pascual J, Combarros O, Leno C, Polo JM, Rebollo M, Berciano J. [Distribution of headache by diagnosis as the reason for neurologic consultation]. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 161-164.
303. Berciano J. [Slowly developing Creutzfeldt-Jakob disease]. *Neurologia*. 1995; 10: 213-214.
304. Combarros O, Sánchez-Pernaute R, Orizaola P, Berciano J. Absence of F-waves as an early electrodiagnostic finding in infarction of the conus medullaris. *Muscle Nerve*. 1995; 18: 552-554.
305. Leno C, Berciano J, Combarros O, Sedano C, Alvarez C, Merino J, et al. Etiologic study of stroke in 95 young adults. *Neurologia*. 1995; 10: 283-287.
306. Pascual J, Berciano J. Clinical experience with headaches in preadolescent children. *Headache*. 1995; 35: 551-553.
307. Serratos JM, Delgado-Escueta AV, Posada I, Shih S, Drury I, Berciano J, et al. The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Mol Genet*. 1995; 4: 1657-1663.
308. Berciano J, Figols J, Combarros O, Calleja J, Pascual J, Oterino A. Plexiform neurofibroma of the cauda equina presenting as peroneal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 1996; 19: 250-253.
309. Torres-Aleman I, Barrios V, Lledo A, Berciano J. The insulin-like growth factor I system in cerebellar degeneration. *Ann Neurol*. 1996; 39: 335-342.
310. Sánchez Pernaute R, Berciano J, Rebollo M, Pascual J. Intramedullary tuberculoma of the spinal cord with syringomyelia. *Neuroradiology*. 1996; 38 Suppl 1: S105-106.
311. Combarros O, Iglesias F, Guitera MV, Berciano J. MRI in radiation-induced myelopathy and pharyngocutaneous fistula. *Neuroradiology*. 1996; 38 Suppl 1: S130-132.
312. Pascual J, Iglesias F, Oterino A, Vázquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology*. 1996; 46: 1520-1524.
313. Polo JM, Berciano J. [Mad cows: neurologists in their place]. *Neurologia*. 1996; 11: 201-204.
314. Polo JM, Martin J, Berciano J. Botulism and pregnancy. *Lancet*. 1996; 348(9021): 195.
315. Combarros O, Pascual J, de Pablos C, Ortega F, Berciano J. Taste loss as an initial symptom of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996; 47: 1604-1605.
316. Berciano J, Pascual J. [The new editors' message]. *Neurologia*. 1997; 12: 49-50.
317. Berciano J, Pascual J, Polo JM, Combarros O, Figols J, Díez C. Ataxic type of Creutzfeldt-Jakob disease with disproportionate enlargement of the fourth ventricle: a serial CT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62: 295-297.
318. Berciano J, Combarros O. [Nerve enlargement in a girl with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A]. *Neurologia*. 1997; 12: 184.
319. Morís G, Figols J, Combarros O, Berciano J. [An asymmetric form of chronic spinal muscular atrophy]. *Rev Clin Esp*. 1997; 197: 726-727.
320. Pascual J, Oterino A, Berciano J. [Headaches due to cough, exertion and sexual intercourse]. *Neurologia*. 1997; 12 Suppl 5: 61-65.
321. Combarros O, Alvarez de Arcaya A, Berciano J. Isolated unilateral hypoglossal nerve palsy: nine cases. *J Neurol*. 1998; 245: 98-100.
322. Pascual J, Berciano J. Buspirone in primary headaches. *Acta Neurol Scand*. 1998; 97: 142.

323. Torres-Aleman I, Barrios V, Berciano J. The peripheral insulin-like growth factor system in amyotrophic lateral sclerosis and in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998; 50: 772-776.
324. Casado Naranjo I, Berciano J, Durán Herrera C, Aguirre Sánchez J. [Sixty-seven-year-old male with subacute progressive ataxia and extensive involvement of the lower cranial nerves]. *Neurologia*. 1998; 13: 22-28.
325. Leno C, Mateo I, Cid C, Berciano J, Sedano C. Autoimmunity in Down's syndrome: another possible mechanism of Moyamoya disease. *Stroke*. 1998; 29: 868-869.
326. Combarros O, Alvarez de Arcaya A, Quintana F, Berciano J. [Paralysis of the hypoglossal nerve in the presentation of dural arteriovenous fistula of the posterior fossa]. *Neurologia*. 1998; 13: 260-262.
327. Pascual J, Cid C, Berciano J. High-dose i.v. immunoglobulin for peripheral neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Neurology*. 1998; 51: 650-651.
328. Combarros O, Escribano J, Sánchez-Velasco P, Leyva-Cobián F, Oterino A, Leno C, et al. Association of the HLA-A2 allele with an earlier age of onset of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1998; 98: 140-141.
329. Combarros O, Misiego M, Oterino A, Berciano J. [Sensitive deficit of pseudo-polyneuritis distribution as the initial manifestation of spondylotic cervical myelopathy]. *Neurologia*. 1998; 13: 407-409.
330. Pascual J, Berciano J. [When a headache has to be investigated?]. *An Med Interna*. 1999; 16: 165-166.
331. Fernández-Torre JL, Polo JM, Calleja J, Berciano J. Castleman's disease associated with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and electrophysiological follow-up study. *Clin Neurophysiol*. 1999; 110: 1133-1138
332. Pascual J, Cerezal L, Canga A, Alvarez de Arcaya A, Polo JM, Berciano J. Tolosa-Hunt syndrome: focus on MRI diagnosis. *Cephalalgia*. 1999; 19 Suppl 25: 36-38.
333. Berciano J. [From the genetics to the prevention of stroke]. *Rev Neurol*. 1999; 29: 836-847.
334. Martini R, Berciano J, Van Broeckhoven C. 5th Workshop of the European CMT Consortium, 69th ENMC International Workshop: therapeutic approaches in CMT neuropathies and related disorders 23-25 April 1999, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2000; 10: 69-74.
335. Combarros O, Infante J, Berciano J. Akinetic mutism from frontal lobe damage responding to levodopa. *J Neurol*. 2000; 247: 568-569.
336. Berciano J. [Ataxia and genetics]. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 135-136.
337. Sánchez-Guerra M, Cerezal L, Leno C, Díez C, Figols J, Berciano J. Primary brain lymphoma presenting as Parkinson's disease. *Neuroradiology*. 2001; 43: 36-40.
338. Berciano J, Pascual J. [Message of the editors]. *Neurologia*. 2001; 16: 55-56.
339. Berciano J, Lafarga M. Pioneers in neurology. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934). *J Neurol*. 2001; 248: 152-153.
340. Berciano J, Lafarga M, Berciano M. Santiago Ramón y Cajal. *Neurologia*. 2001; 16: 118-121.
341. Berciano J. [Genetics in Parkinson's disease: toward a new nosological era]. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 614-616.
342. Infante J, García A, Combarros O, Mateo JI, Berciano J, Sedano MJ, et al. Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion. *Muscle Nerve*. 2001; 24: 1149-1155
343. Berciano J. Axonal dysfunction in adoptive transfer of experimental autoimmune neuritis with P2-specific CD4+ cells: the role of nerve ischemia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001; 60: 1233-1244.
344. Berciano J, Infante J, Mateo I, Combarros O. [Hereditary ataxias and paraplegias: a clinicogenetic review]. *Neurologia*. 2002; 17: 40-51.

345. Mateo I, Sánchez-Guerra M, Combarros O, Llorca J, Infante J, González-García J, et al Lack of association between cathepsin D genetic polymorphism and Alzheimer disease in a Spanish sample. *Am J Med Genet.* 2002; 114: 31-33
346. Berciano J. Intramedullary spinal tuberculoma and syringomyelia. *Can J Neurol Sci.* 2002; 29: 102.
347. Combarros O, Vadillo A, Gutiérrez-Pérez R, Berciano J. Cervical spinal cord infarction simulating myocardial infarction. *Eur Neurol.* 2002; 47: 185-186.
348. Berciano J, Montón FI, Maeso MC, Ferrer I. [Man aged 49 years suffering from progressive clinical picture with palatal tremor, segmental myoclonus, ataxia, parkinsonism, amyotrophy, pyramidal signs, supranuclear ophthalmoplegia and cognitive decline]. *Neurologia.* 2002; 17: 237-243.
349. Combarros O, Infante J, Llorca J, Peña N, Fernández-Viadero C, Berciano J. The myeloperoxidase gene in Alzheimer's disease: a case-control study and meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2002; 326: 33-36.
350. Combarros O, Alvarez-Arcaya A, Sánchez-Guerra M, Infante J, Berciano J. Candidate gene association studies in sporadic Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002; 14: 41-54.
351. Polo JM, Alvarez de Arcaya A, Cid C, Berciano J. Aphasia in a farmer following viper bite. *Lancet.* 2002; 359(9324): 2164.
352. Combarros O, Sánchez-Guerra M, Infante J, Llorca J, Berciano J. Gene dose-dependent association of interleukin-1A [-889] allele 2 polymorphism with Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2002; 249:1242-1245.
353. Combarros O, Sánchez-Guerra M, Infante J, Llorca J, Berciano J. Interaction of the H63D mutation in the hemochromatosis gene with the apolipoprotein E epsilon 4 allele modulates age at onset of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003; 15: 151-154.
354. Combarros O, Rodero L, Infante J, Palacio E, Llorca J, Fernández-Viadero C, et al. Age-dependent association between the Q7R polymorphism in the Saitohin gene and sporadic Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003; 16: 132-135.
355. Berciano J, Pascual J. Selective contrast enhancement of anterior spinal nerve roots on magnetic resonance imaging: a suggestive sign of Guillain-Barré syndrome and neurobrucellosis. *J Peripher Nerv Syst.* 2003; 8: 135.
356. Combarros O, Llorca J, Sánchez-Guerra M, Infante J, Berciano J. Age-dependent association between interleukin-1A (-889) genetic polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. A meta-analysis. *J Neurol.* 2003; 250: 987-989.
357. Berciano J, Combarros O. Hereditary neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2003; 16: 613-622.
358. Combarros O, Infante J, Llorca J, Berciano J. Interleukin-1A (-889) genetic polymorphism increases the risk of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2003; 18: 1385-1386.
359. Morís G, Berciano J, Miró J. A clinical longitudinal study of multiple sclerosis in Cantabria, Spain. *Neurologia.* 2003; 18: 723-730.
360. Berciano J, García A. Acute motor conduction block neuropathy: Another Guillain-Barré syndrome variant. *Neurology.* 2004; 62: 1026-1027.
361. Berciano J, Leno C, Figols J, García A, Polo JM, Berciano MT, et al. Epilepsia partialis continua in progressive multifocal leukoencephalopathy: a motor cortex isolation syndrome. *Mov Disord.* 2003; 18: 1559-1564.
362. Combarros O, Infante J, Llorca J, Berciano J. No evidence for association of the monocyte chemoattractant protein-1 (-2518) gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2004; 360: 25-28.

363. Combarros O, Infante J, Llorca J, Berciano J. Polymorphism at codon 66 of the brain-derived neurotrophic factor gene is not associated with sporadic Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 18: 55-58.
364. Combarros O, Infante J, Llorca J, Peña N, Fernández-Viadero C, Berciano J. The chemokine receptor CCR5-Delta32 gene mutation is not protective against Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2004; 366: 312-314.
365. Fernández-Torre JL, Calleja J, Pascual J, Galdós P, De Pablos C, Berciano J. Epilepsia partialis continua of the abdominal muscles: a detailed electrophysiological study of a case. *Mov Disord*. 2004; 19: 1375-1378.
366. Berciano J, Pascual J. [Message from the outgoing editors]. *Neurologia*. 2004; 19: 702-703.
367. Llorca J, Dierssen-Sotos T, Combarros O, Berciano J. Consistency in gene-Alzheimer's disease association studies. *J Epidemiol Community Health*. 2005; 59: 83-85.
368. Berciano J. Subcortical pathophysiological mechanisms in epilepsia partialis continua. *Cerebellum*. 2004; 3: 248.
369. Berciano J, Illa I. Does *Campylobacter jejuni* infection elicit "demyelinating" Guillain-Barré syndrome?. *Neurology*. 2005; 64: 766-767;
370. Berciano J. [Contribution of dopamine transporters brain SPECT to multisystemic atrophy diagnosis]. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124: 78.
371. Combarros O, Infante J, Llorca J, Peña N, Fernández-Viadero C, Berciano J. Interaction between interleukin-6 and intercellular adhesion molecule-1 genes and Alzheimer's disease risk. *J Neurol*. 2005; 252: 485-487.
372. Combarros O, Infante J, Rodríguez E, Llorca J, Peña N, Fernández-Viadero C, Berciano J. CD14 receptor polymorphism and Alzheimer's disease risk. *Neurosci Lett*. 2005; 380: 193-196.
373. Combarros O, Riancho JA, Infante J, Sañudo C, Llorca J, Zarrabeitia MT, et al. Interaction between CYP19 aromatase and butyrylcholinesterase genes increases Alzheimer's disease risk. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 153-157.
374. Infante J, Rodríguez E, Combarros O, Mateo I, Fontalba A, Pascual J, et al. LRRK2 G2019S is a common mutation in Spanish patients with late-onset Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2006; 395: 224-226.
375. Berciano J, Poca MA, García A, Sahuquillo J. Paroxysmal cervicobrachial cough-induced pain in a patient with syringomyelia extending into spinal cord posterior gray horns. *J Neurol*. 2007; 254: 678-81.
376. Combarros O, Riancho JA, Arozamena J, Mateo I, Llorca J, Infante J, et al. Interaction between estrogen receptor-alpha and butyrylcholinesterase genes modulates Alzheimer's disease risk. *J Neurol*. 2007; 254: 1290-1292
377. Gómez-Garre P, Gutiérrez-Delicado E, Gómez-Abad C, Morales-Corraliza J, Villanueva VE, Rodríguez de Córdoba S, et al. Hepatic disease as the first manifestation of progressive myoclonus epilepsy of Lafora. *Neurology*. 2007; 68: 1369-1373.
378. Combarros O, Llorca J, Sánchez-Juan P, Mateo I, Infante J, Rodríguez E, et al. Interaction between prion protein and interleukin-1A genes increases early-onset Alzheimer's disease risk. *J Neurol*. 2007; 254: 115-117.
379. Berciano J, Gallardo E, Domínguez-Perles R, Gallardo E, García A, García-Barredo R, et al. Autosomal-dominant distal myopathy with a myotilin S55F mutation: sorting out the phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 205-208.

380. Combarros O, Sánchez-Juan P, Riancho JA, Mateo I, Rodríguez-Rodríguez E, Infante J, et al. Aromatase and interleukin-10 genetic variants interactively modulate Alzheimer's disease risk. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008; 115: 863-867.
381. Infante J, Berciano J, Sánchez-Juan P, García A, Di Fonzo A, Breedveld G, et al. Pseudo-orthostatic and resting leg tremor in a large Spanish family with homozygous truncating parkin mutation. *Mov Disord*. 2009; 24: 144-147.
382. Berciano J. Peripheral neuropathies: Molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7: 305-306.
383. Berciano J, Fernández-Torre JL, Ramón C, Pelayo-Negro AL, Infante J. Subclinical Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in an ex-professional cyclist. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114: 394-395.
384. Berciano J, de Lucas EM, Combarros O. Thumb, forefinger, and lip numbness: a distinctive thalamic lacunar syndrome. *Neurol Sci*. 2013; 34: 253-254.
385. Delgado-Alvarado M, Palacio-Portilla E, Pelayo-Negro AL, Lerena P, Berciano J. From ileostomy to sudden quadriplegia with electrocardiographic abnormalities: a short and unfortunate path. *Neurol Sci*. 2013; 34: 1471-1473.
386. Berciano J. Recent advances in clinical neurogenetics. *J Neurol*. 2013; 260: 2451-2457.
387. Sierra M, Infante J, Berciano J. Substantia nigra echogenicity in Friedreich's ataxia patients. *Cerebellum*. 2013; 12: 437-440.
388. Riancho J, Infante J, Orizaola P, Mateo I, Viadero R, Delgado-Alvarado M, et al. [Reversible cerebral vasoconstriction and acute encephalopathy as a presentation form of Guillain-Barré syndrome]. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013; 213: e23-6.
389. Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, González-Quintanilla V, de Lucas EM, Polo JM, Berciano J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurol Sci*. 2013; 327: 75-79.
390. Riancho J, Agea L, Infante J, Berciano J. [Progressive binocular diplopia]. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141: e11.
391. Delgado-Alvarado M, Gómez-Román J, Sánchez-Salmón E, Rodríguez-Rodríguez E, Polo JM, García-Castaño A, et al. Nonanaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with meningeal dissemination presenting with bilateral visual loss. *J Neuroimaging*. 2014; 24: 533-535.
392. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, Polo JM, Berciano J. Herpes simplex encephalitis: clinical presentation, neurological sequelae and new prognostic factors. Ten years of experience. *Neurol Sci*. 2013; 34: 1879-1881.
393. Berciano J, Martínez-Agüeros JA, Gallardo E, Martínez-Martínez MÁ, Infante J, García A, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: fulminant radicular dysfunction during anterolateral lumbar interbody fusion. *J Neurol*. 2013; 260: 2411-2413.
394. Berciano J, Gallardo E. Proximal lower-limb weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *JAMA Neurol*. 2013; 70: 1587.
395. Berciano J. Commentary. *Mov Disord*. 2014; 29: 38-39.
396. Gazulla J, Berciano J. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1374.
397. Riancho J, Jiménez-López Y, Marco-de Lucas E, Berciano J. Sudden onset of facial diplegia and aphagia. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2015; 215: 540-541.
398. Riancho J, Ruiz-Soto M, Berciano MT, Berciano J, Lafarga M. Neuroprotective Effect of Bexarotene in the SOD1(G93A) Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 250.

399. Riancho J, Berciano MT, Ruiz-Soto M, Berciano J, Landreth G, Lafarga M. Retinoids and motor neuron disease: Potential role in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2016; 360: 115-120.
400. Riancho J, Berciano MT, Berciano J, Lafarga M. Relaunching an old drug: the potential role of bexarotene in neurodegenerative diseases. *J Neurol.* 2016; 263: 177-178.
401. Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J. Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia (Engl Ed).* 2019; 34: 27-37.
402. Riancho J, Lozano-Cuesta P, Santurtún A, Sánchez-Juan P, López-Vega JM, Berciano J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Northern Spain 40 years Later: What has changed? *Neurodegener Dis.* 2016; 16: 337-341.
403. Berciano J, Gallardo E, Orizaola P, Marco de Lucas E, García A, Pelayo-Negro AL, et al. Comment on paraparetic Guillain-Barré syndrome: Non-demyelinating reversible conduction failure restricted to the lower limbs. *Muscle Nerve.* 2017; 55: 445-446.
404. Berciano J, García A. Letter regarding the article: "A novel missense variant (Gln220Arg) of GNB4 encoding guanine nucleotide-binding protein, subunit beta-4 in a Japanese family with autosomal dominant motor and sensory neuropathy". *Eur J Med Genet.* 2018; 61: 43-44.
405. Berciano J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an immunocompetent patient. *Neurologia (Engl Ed).* 2020; 35: 58.
406. Berciano J. Additional arguments supporting that Franklin Delano Roosevelt's paralytic illness was related to Guillain-Barré syndrome. *J Med Biogr.* 2018; 26: 142-143.
407. Berciano J, Terán-Villagrà N. Sneddon syndrome and non-bacterial thrombotic endocarditis: a clinicopathological study. *J Neurol.* 2018; 265: 2143-2145.
408. Natera-de Benito D, Berciano J, García A, M de Lucas E, Ortez C, Nascimento A. Acute Flaccid Myelitis With Early, Severe Compound Muscle Action Potential Amplitude Reduction: A 3-Year Follow-up of a Child Patient. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2018; 20: 100-101.
409. Berciano J, García A. Novel GARS mutation presenting as autosomal dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: Intermediate or axonal? *J Peripher Nerv Syst.* 2019; 24: 161.
410. Berciano J. Primary central nervous system lymphoma mimicking cerebellopontine angle lesion. *Neurologia (Engl Ed).* 2020; 35: 506-507.
411. Berciano J. Livedo racemosa generalisata: an anthological vision through Vladímir Lébedev painting. *J Neurol.* 2019; 266: 1801-1802.
412. Berciano J, Natera-de Benito D. Description of restrictively defined acute flaccid myelitis. *JAMA Pediatr.* 2019; 173: 701-702.
413. Sneddon IB. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol.* 1965; 77:180-185.
414. Rebollo M. Livedo reticularis idiopática: manifestaciones predominantes de una arteriopatía genéticamente determinada. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 1982.
415. Natowicz M, Kelley RI. Mendelian etiologies of stroke. *Ann Neurol.* 1987; 22:175-192.
416. Zaragoza E. Malformaciones de la charnela occípito-cervical y sus correlaciones clínicas. Madrid: Ministerio de Trabajo (Instituto Nacional de Previsión), Madrid: 1974.
417. Marin-Padilla M. Study of the skull in human cranioschisis. *Acta Anat (Basel).* 1965; 62:1-20.
418. Marin-Padilla M. Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A. *J Embryol Exp Morphol.* 1966; 15: 261-269.

419. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci.* 1981; 50:29-55.
420. Vega Bolivar A. Estudio radiológico y tomodensitométrico de la fosa craneal posterior en pacientes con la deformidad de Chiari tipo I. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 1988.
421. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodriguez-Baeza A, Cervera C. Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex-- preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery.* 1994; 35: 874-884.
422. Leno C. Estudio prospectivo del ictus juvenil en Cantabria, Tesis dooctoral, Universidad de Cantabria, 1989.
423. Miró J. Clínica, curso y pronóstico de la Esclerosis en placas. Tesina de licenciatura, Universidad de Cantabria 1983.
424. Miró J. Esclerosis múltiple en Cantabria. Tesis doctoral, Universidad de Cantabrai, 1990.
425. Alexander E, McFarland H. Sjögren's syndrome mimicking multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1990; 27: 587-588.
426. López Vega JM. Epidemiología y clínica de la esclerosis lateral amiotrófica y de otras formas de enfermedad de la motoneurona en Cantabria. Estudio retrospectivo del periodo 1974-1985. Tesina de licenciatura, Universidad de Cantabria, 1986.
427. Riancho J. Efecto del bexaroteno en ratones transgénicos con esclerosis lateral amiotrófica. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, 2015.
428. Ohye C. Thalamus. En: Praxinos G edit. *The human nervous system*, San diego, California, Academic University Press, 1990: 439-468.
429. Polo JM, Martín J, Duyos JA, Combarros O, Berciano J. Botulism in the second half of pregnancy: a case report. Sixth Meeting of the European Neurological Society, La Haya, junio 1996. Resumen publicado en *J Neurol* 1996; 243 (suppl 2): S67.

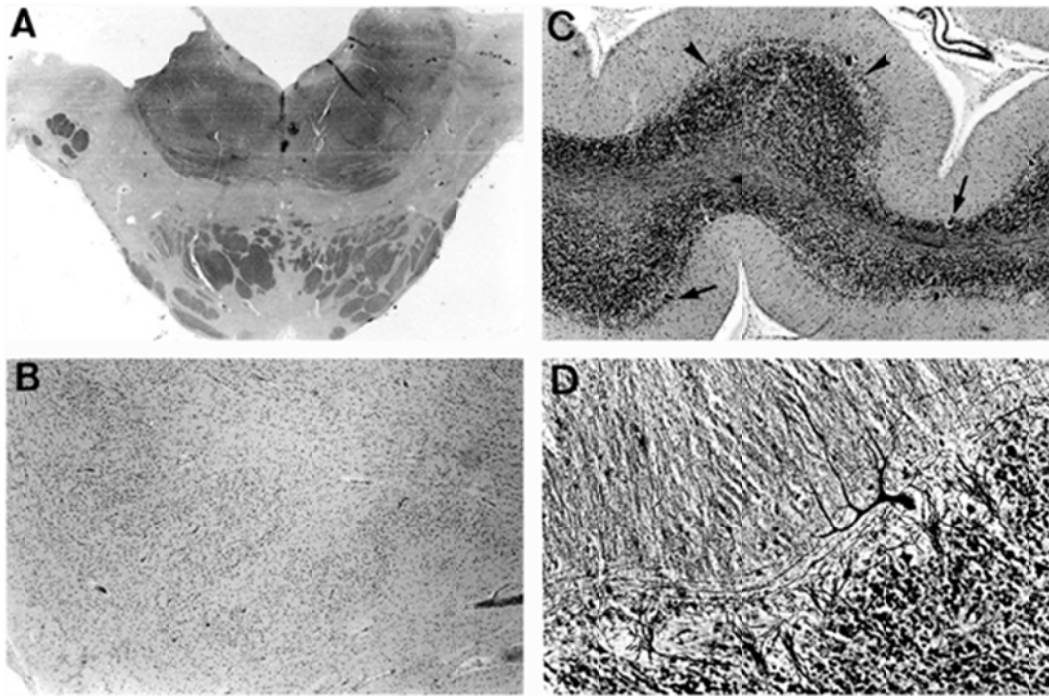


Figura 1. Hallazgos histológicos en la atrofia olivo-ponto-cerebelosa tipo Menzel¹⁹. **(A)** Sección transversa de la protuberancia en la que se observa una desmielinización completa de las fibras ponto-cerebelosas (Spielmeyer). **(B)** Detalle de la oliva bulbar con pérdida completa de neuronas; de hecho, su contorno abollonado se insinúa merced a la intensa gliosis (Nissl). **(C)** Folia cerebelosa en la que hay una pérdida casi completa de células de Purkinje (las flechas señalan dos remanentes) y acusada proliferación de la glía de Bergmann (puntas de flecha). **(D)** La pérdida de células de Purkinje da lugar a la presencia de cestas vacías (Naoumenko-Feigin).

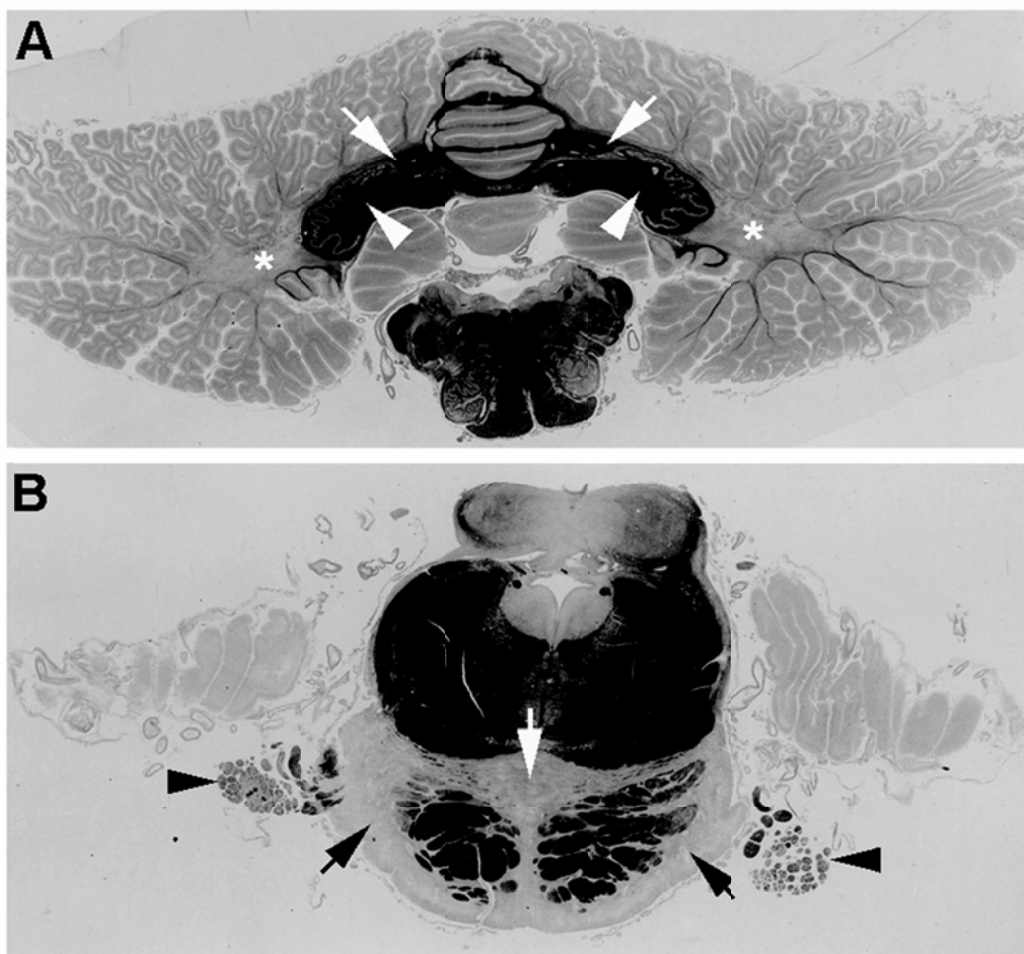


Figura 2. Hallazgos histológicos en el caso príncipes de Dejerine y Thomas^{10,17}. **(A)** Sección transversa del bulbo y cerebelo en la que se observa desmielinización de las fibras olivo-cerebelosas y del álbum cerebeloso (asteriscos); por el contrario, nótese la preservación de los amículos de los núcleos dentados (flechas) y de sus fibras eferentes (punta de flecha) (Weigert-Pal). **(B)** Sección transversa del tercio superior de la protuberancia, a nivel de la emergencia de los nervios trigéminos (puntas de flecha), en la que hay una desmielinización completa de las fibras ponto-cerebelosas (flechas); nótese la preservación de la calota pontina y de las fibras córtico-pontinas en el pie de la protuberancia.

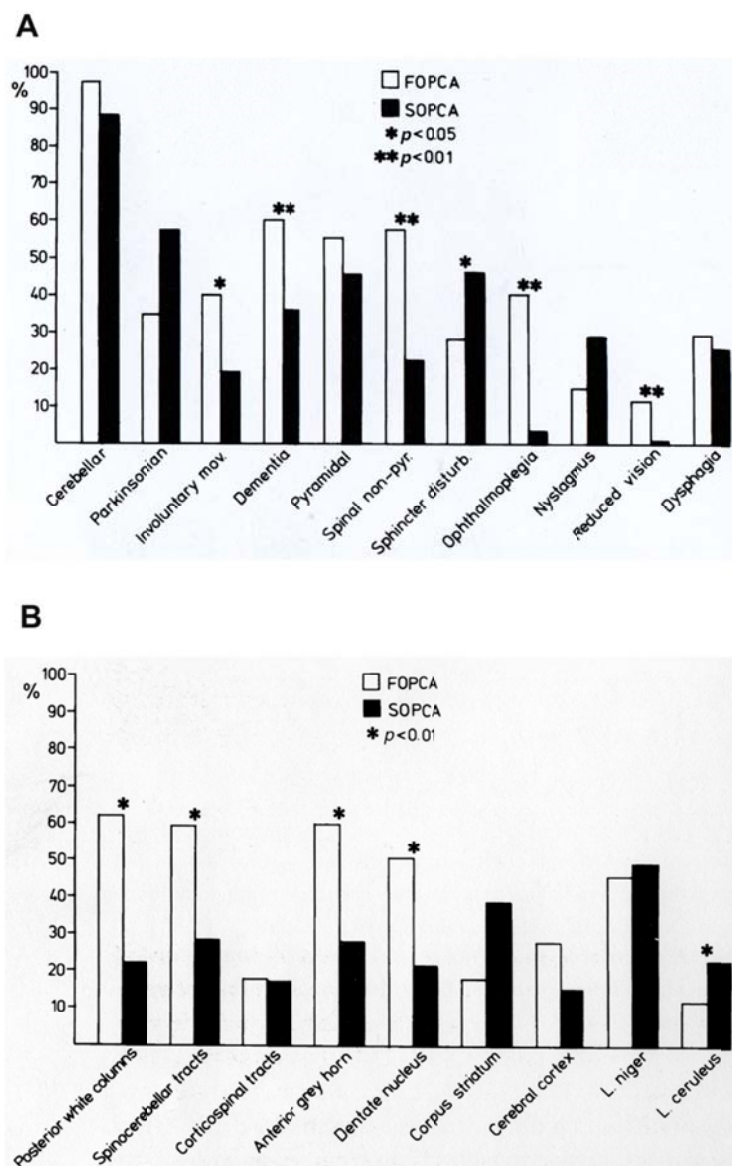


Figura 3. (A) Histograma con las frecuencias de los síntomas en la atrofia olivo-ponto-cerebelosa familiar tipo Menzel (FOPCA) y esporádica tipo Dejerine-Thomas (SOPCA). (B) Histograma con las frecuencias de las lesiones asociadas a las olivo-pontinas. Adaptado de la referencia 18.

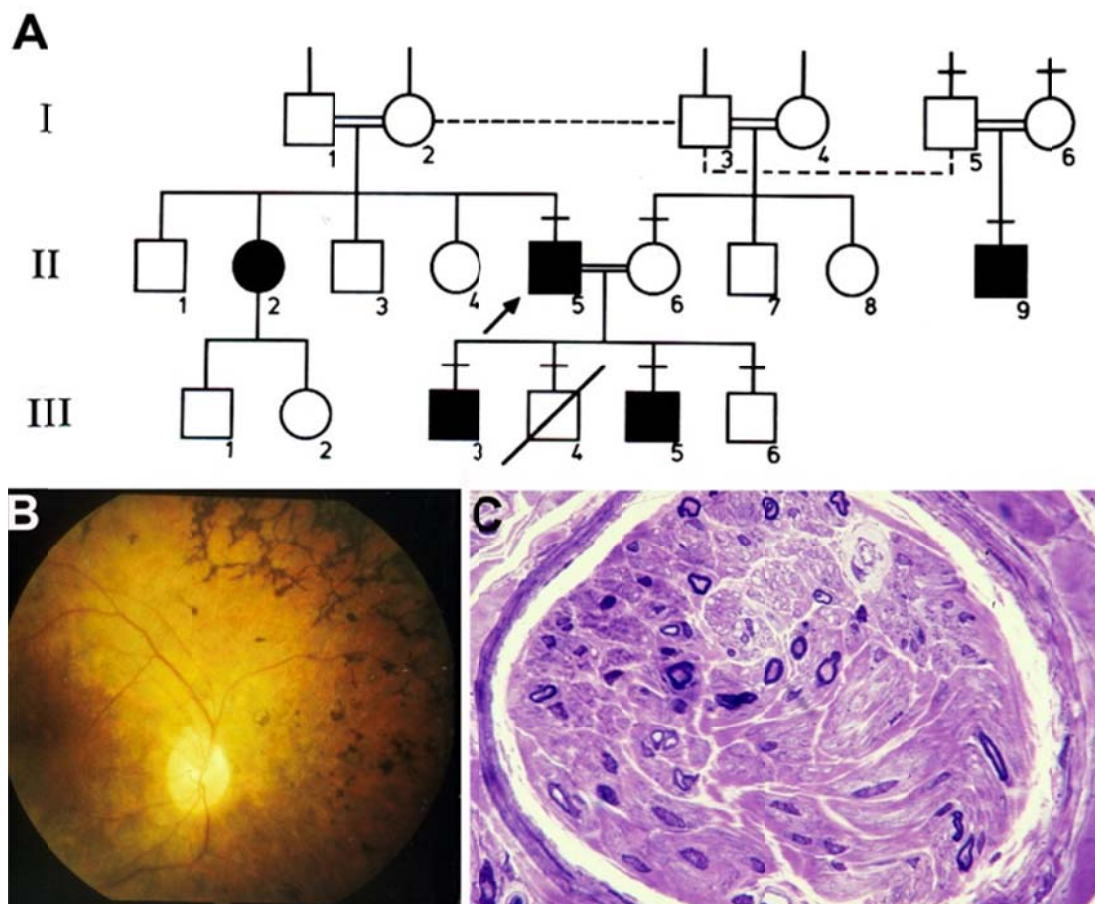


Figura 4. Hallazgos en la PCARP. (A) Árbol genealógico demostrativo de una transmisión pseudo-dominante⁵⁰. (B) Imagen de fondo de ojo donde se observa retinitis pigmentosa y atrofia óptica. (C) Sección semifina del nervio sural con una acusada disminución de las fibras mielínicas (850 por mm^2); nótese que hay una pérdida completa de fibras mielínicas gruesas ($\geq 8 \mu\text{m}$) (AT).



Figura 5. Figura compuesta de un paciente de ARSACS⁹⁶. (A, B) Foto de aproximación de las manos donde se observa atrofia bilateral de primer interóseo e incipiente aplanamiento de las eminencias tenares. (C-E) Nótesela presencia de pies cavos con dedos en martillo, acusada atrofia bilateral del abductor hallucis, aplanamiento del arco plantar anterior, y callosidades sobre las cabezas de los primeros metatarsianos.

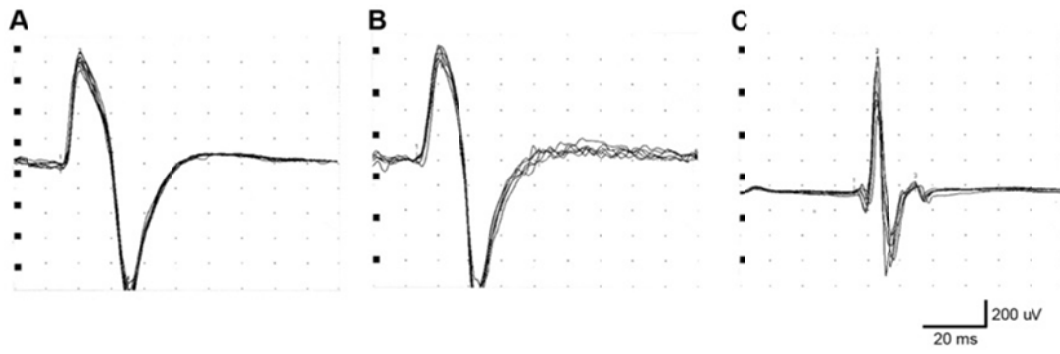


Figura 6. Registros normales del reflejo T bicipital (A, B) y aquileo (C) en dos pacientes de CANVAS con acusada hipopalestia en las cuatro extremidades y ausencia de potenciales sensitivos distales¹⁰².

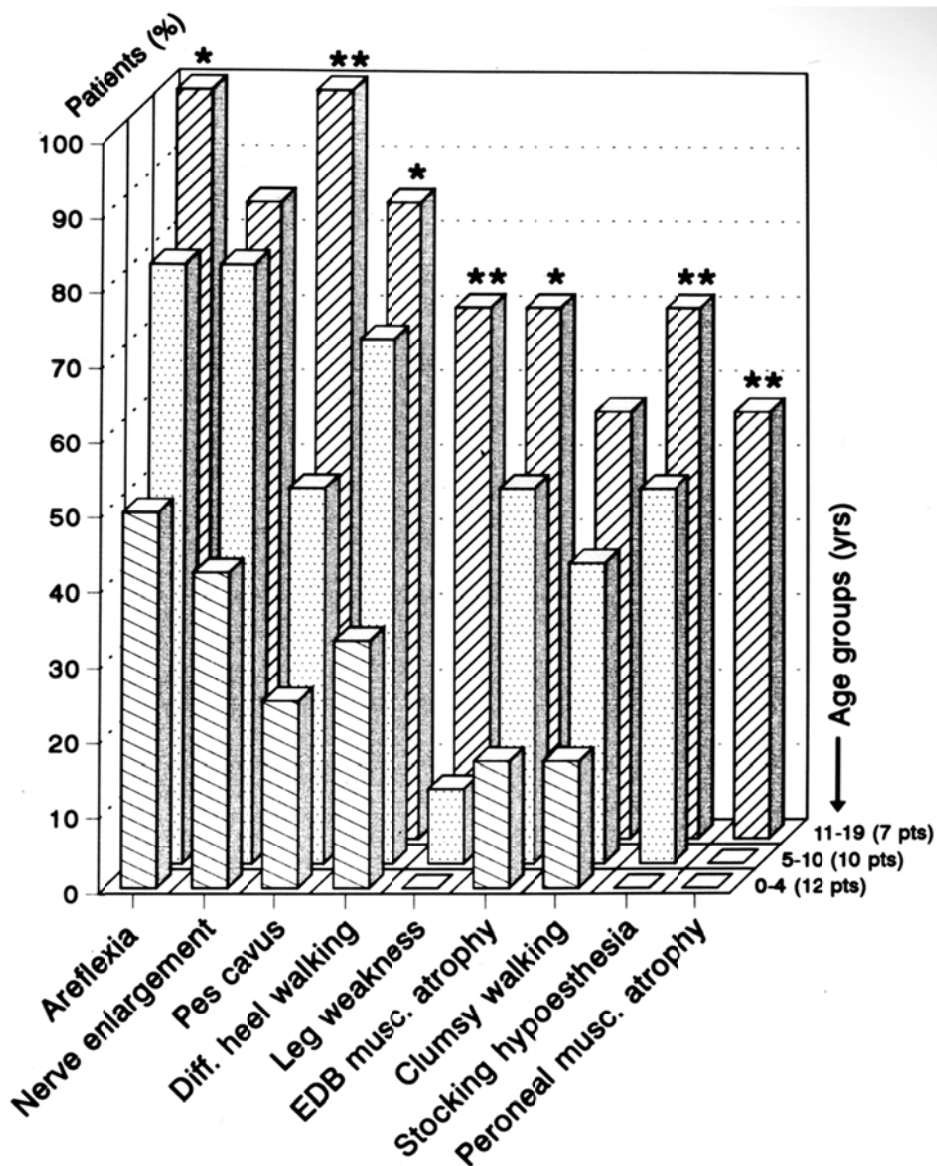


Figura 7. Frecuencias de los signos y síntomas por grupos de edad en los 12 niños de CMT1A^{125, 126}.

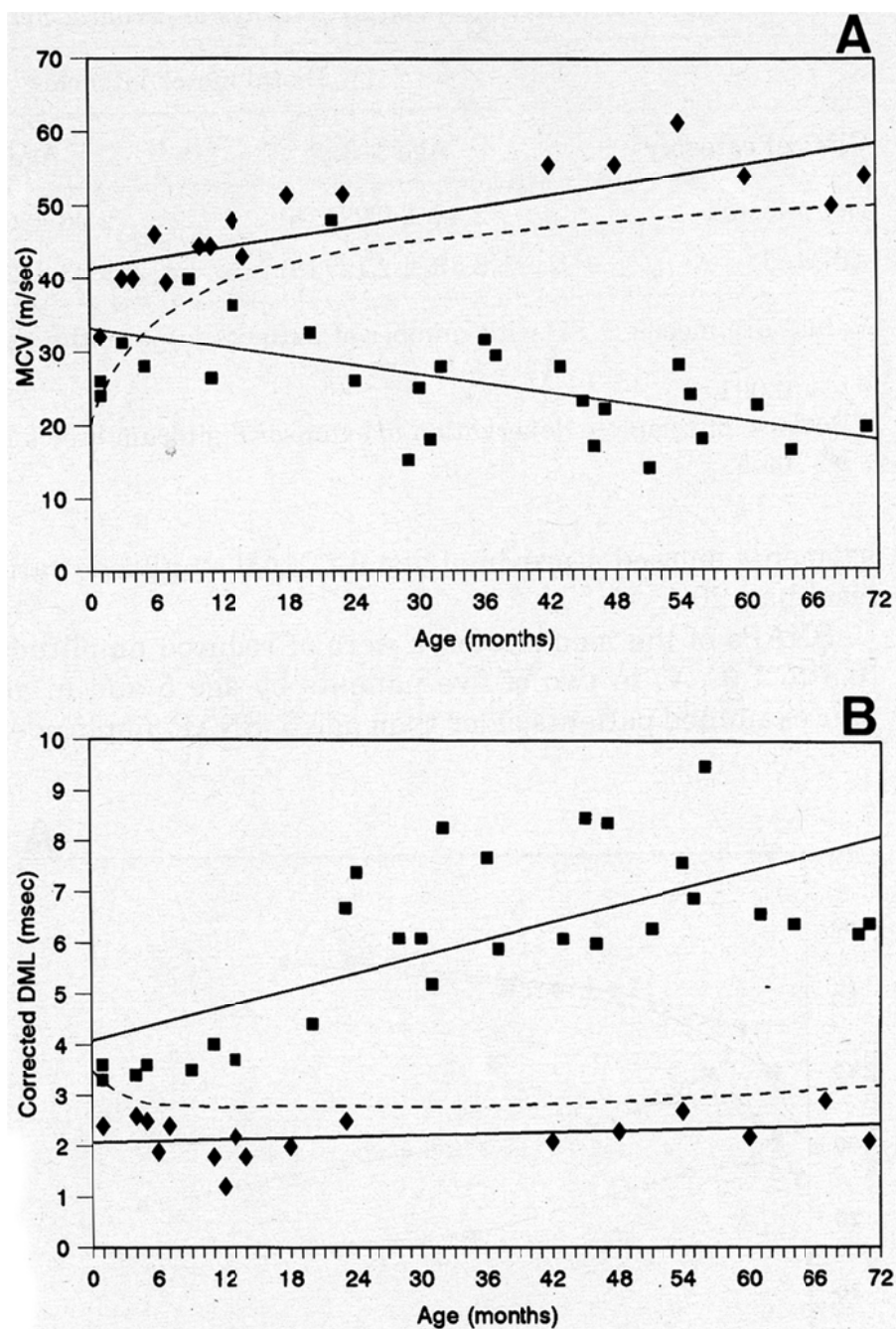


Figura 8. Resultados de las mediciones de las velocidades de conducción motora (A) y de las latencias motoras distales corregidas (B) en niños afectados (■) y no afectados (◆). Los trazos continuos corresponden a las líneas de regresión, y los trazos interrumpidos a límite inferior de la normalidad para la VCM, y límite superior de la normalidad para la LMD. Nótese que a partir del año de vida son ya patentes las alteraciones de la conducción motora en todos los afectados.

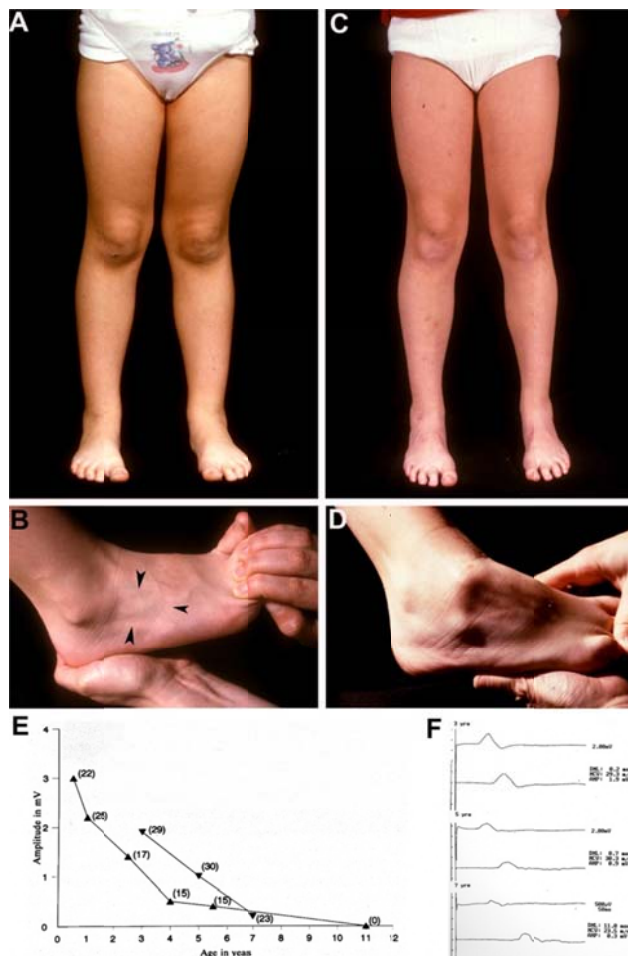


Figura 9. Fotografías consecutivas de una paciente asintomática de CMT1A a los 4 años (A, B) y a los 8 años (C, D). Inicialmente el músculo pedio se palpaba aplanado, pero este signo apenas se percibe en la fotografía de aproximación (B, puntas de flecha). Cuatro años después, la atrofia del músculo es muy manifiesta, dejando una acusada oquedad (D). Nótese que no hay atrofia muscular peroneal (A, C); así, pues, como se indica en el texto, la enfermedad se inicia en la musculatura intrínseca del pie para alcanzar después la de la pierna. (E) Representación de las amplitudes de los PAMC de pedio en dos pacientes de CMT1A. Los símbolos conectados corresponden a los valores de las amplitudes consecutivas (eje de ordenadas; en mV) en función de la edad (eje de abscisas); los números en paréntesis corresponden a las velocidades de conducción motora del nervio peroneal. La atrofia del músculo pedio fue detectada entre los 6 y 8 años. Hay una enorme caída de las amplitudes de los potenciales motores con relativa preservación de las velocidades de conducción, que sólo se enlentecen cuando la amplitud se aproxima o cae por debajo de 1 mV. (F) Registros de los PAMC de pedio tras la estimulación proximal y distal del nervio peroneal en el caso representado en E con triángulos de base alta (derecha de la imagen). Nótese la progresiva atenuación de dichos potenciales, que sólo exhiben dispersión temporal en el último registro (7 años) cuando la amplitud está ya muy reducida (0,3 mV). El tiempo total de registro es de 50 ms. La calibración vertical es de 2 mV en los registros efectuados a los 3 y 5 años, y de 500 μ V en el registro a los 7 años. Este estudio neurofisiológico consecutivo indica que la aparición de amiotrofia del pedio depende no del enlentecimiento de la conducción motora, sino de la atenuación de los potenciales motores, esto es, de la degeneración axonal sobrevenida. DML=latencia motora distal; MCV=velocidad de conducción motora. Imagen adaptada de la referencia 128.

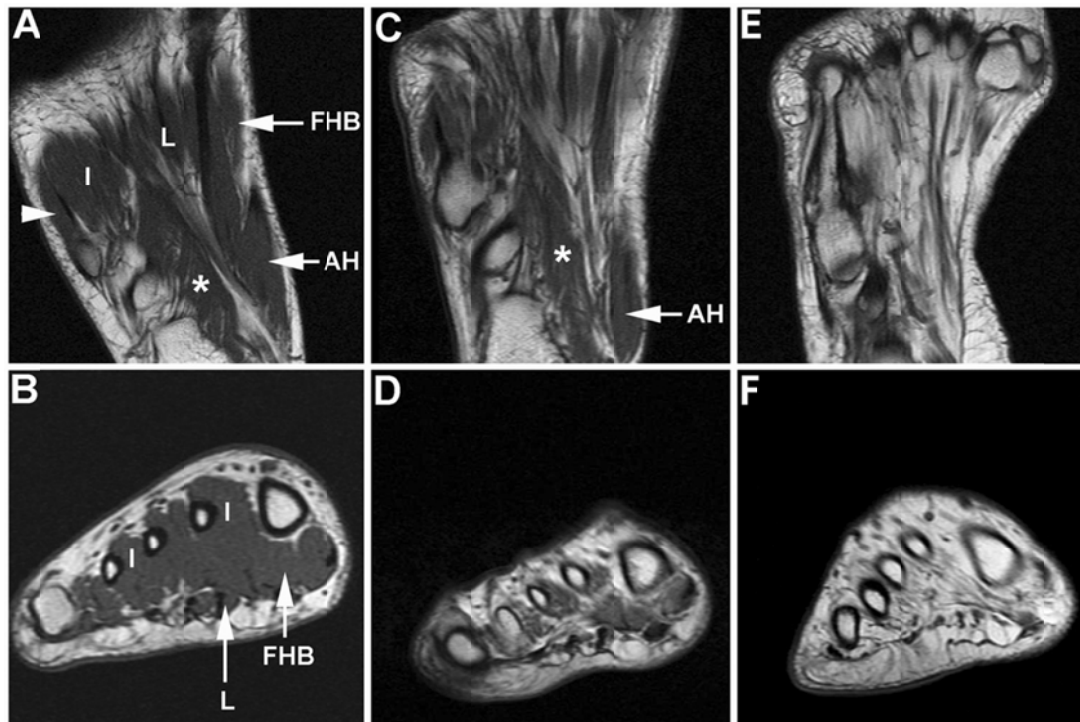


Figura 10. Imágenes RM ponderadas en T1 de la musculatura del pie en un sujeto control (**A, B**), y en pacientes de CMT1A con semiología mínima (FDS, 0; CMTNS, 2) (**C y D**) o moderada (FDS, 2; CMTNS, 12) (**E, F**); todas las imágenes fueron obtenidas en los mismos niveles de los ejes largos y cortos de los pies¹³⁴. (**A**) Los músculos normales identificados en esta imagen axial son los siguientes: lumbricales (L), interóseos (I), flexor hallucis brevis (FHB), abductor hallucis (AH), flexor digitorum accessorius (asterisco) y flexor digiti minimi brevis (punta de flecha). (**B**) En esta imagen coronal se identifican los lumbricales (L), interóseos (I) y el flexor hallucis brevis (FHB). (**C, D**) Nótese una evidente pero no total infiltración grasa de los músculos intrínsecos, salvo el AH y flexor digitorum accessorius (asterisco) que están preservados; la musculatura de la pierna (no mostrada; ver figura 4 en la referencia 134) era normal. (**E, F**) Comparado con el caso previo, obsérvese una infiltración grasa masiva de toda la musculatura intrínseca del pie.

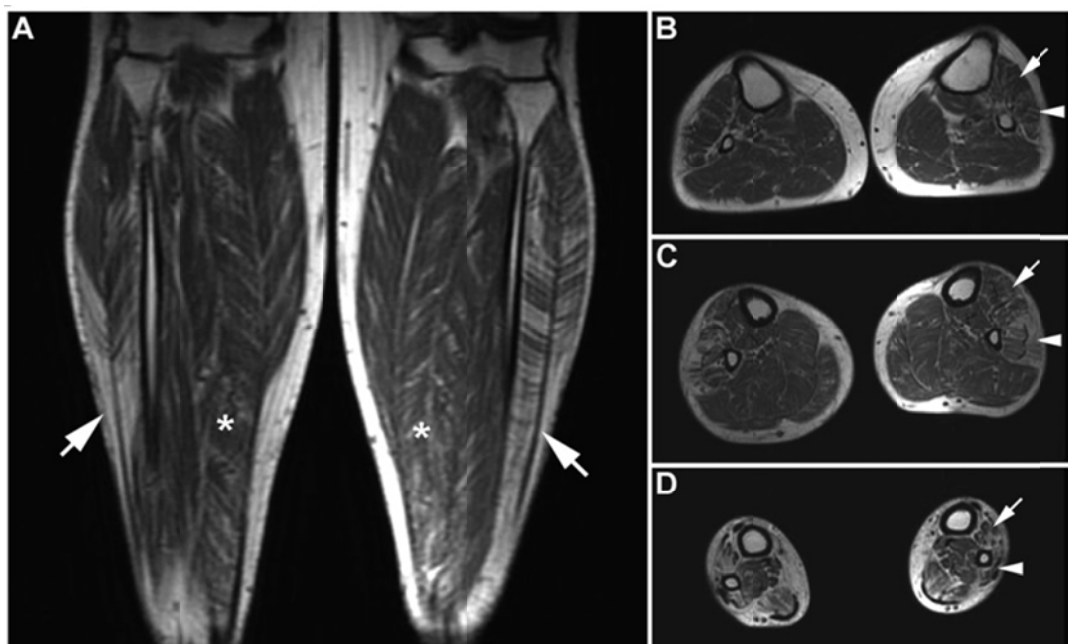


Figura 11. Estudio RM en el caso ilustrado en la figura 10E-F¹³⁴. (A) Imagen coronal ponderada en T1 de las piernas en la que se observa una extensa infiltración grasa bandeada de los músculos peroneos, que es más acentuada distalmente (flechas). La porción distal de los músculos sóleos está afectada en menor grado (asteriscos). Imágenes axiales ponderadas en T1 (B, tercio proximal de las piernas; C, tercio medio; D, tercio distal) en las que se puede observar una infiltración grasa de predominio distal en la musculatura de los compartimentos anterior (flechas) y lateral (puntas de flecha); nótese la preservación de los compartimentos musculares posteriores.

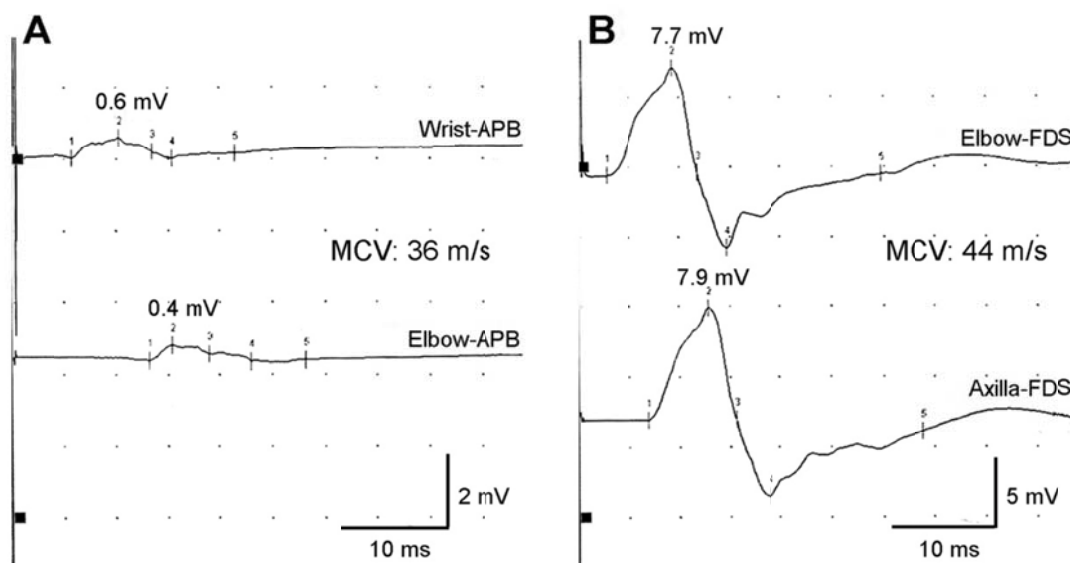


Figura 12. VCM de nervio mediano en una paciente de 59 años perteneciente a una estirpe de CMT intermedia dominante asociada a la mutación E396K en el gen *NEFL*^{151, 153}. **(A)** La VCM registrada de 36 m/s (segmento codo-muñeca), en el rango intermedio (30 a 40 m/s), podría ser secundaria a la acusada caída de amplitud del potencial de acción motor compuesto [15% del límite inferior de la normalidad (≥ 4 mV)], es decir, a la pérdida de fibras mielínicas gruesas. Esta cuestión es despejada estudiando el segmento axilla-codo, con estimulación en axila y codo, y registro en el músculo flexor digitorum sublimis (FDS) **(B)**. Obsérvese que la amplitud del potencial motor es ahora normal, pero la velocidad registrada, 44 m/s, está dentro del rango intermedio para este segmento (normal, ≥ 54 m/s).

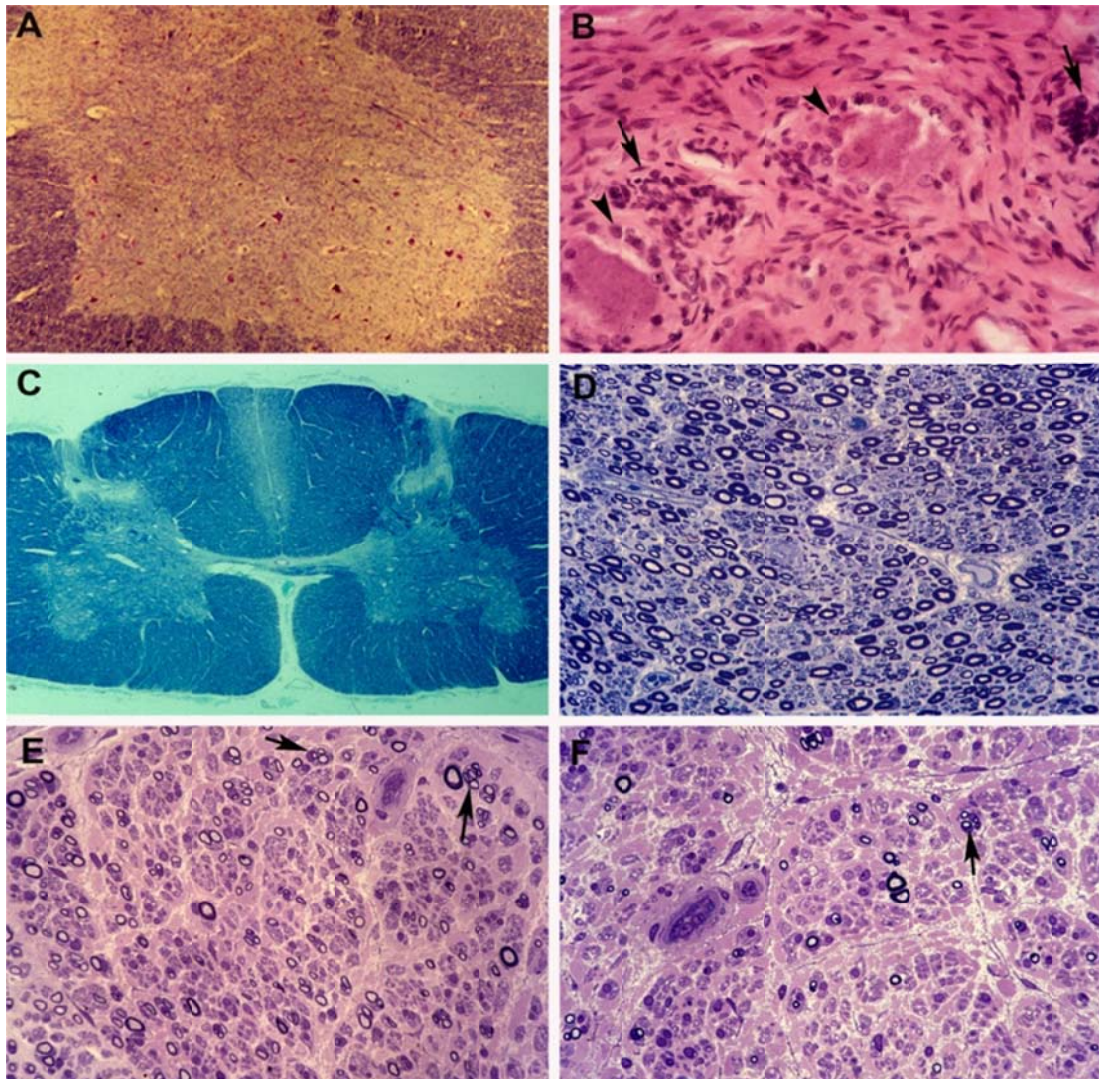


Figura 13. Hallazgos patológicos en la CMT2P (familia AC)^{154, 156}. Estudio autopsico (A-D) en el probando (caso III-7 en la referencia 154), e histológico del nervio tibial (E, F) diseccionado en una pierna traumáticamente amputada de su hermano mayor (caso III-5). (A) Sección transversa de la médula espinal a nivel S1 donde se observa pérdida de neuronas motoras y gliosis (KB). (B) Ganglio raquídeo lumbar con reducción de neuronas, proliferación de las células capsulares (puntas de flecha) y nódulos residuales de Nageotte (flechas) (HE). (C) Sección transversa de la médula cervical a nivel C5 donde se observa desmielinización de los haces de Goll (KB). (D) Sección semifina de la raíz L5 posterior que muestra una reducción de las fibras mielínicas gruesas ($\geq 8 \mu\text{m}$) y proliferación de fibras finas (ver histogramas en la figura 12 de la referencia 154) (AT). (E, F) Secciones transversales semifinas del nervio tibial en su tercio superior e inferior, que demuestran una marcada pérdida de fibras mielínicas con un claro gradiente próximo-distal (histogramas disponibles en la figura 5 de la referencia 154), y presencia de racimos regenerativos (flechas) (AT).



Figura 14. Fenotipo de la CMT2P¹⁵⁶. (A-D) Fotos consecutivas del caso IV-4, y fotos de del caso IV-11 a los 32 años de edad (E-I). (A) A los 25 años los miembros inferiores tienen una apariencia normal; particularmente, nótese la ausencia de atrofia muscular peroneal y de dedos en garra. (B) Foto de aproximación de las plantas de los pies donde se observa un ahuecamiento medio-plantar y callosidades en los arcos plantares transversos y bordes externos de los pies. (C) A los 43 años hay una amiotrofia notable de las piernas que principalmente afecta a la peroneal, pese a lo cual no había debilidad de los músculos flexo/extensores de los pies ni dificultad para la marcha de talones. (D) Foto de aproximación de pie izquierdo donde se observa atrofia del músculo pedio (flechas). (E-G) Nótese la ausencia de amiotrofia de las piernas, si bien incluso en bipedestación los pies son cavos y hay deformidad en garra de los dedos. (H-I) Fotos de aproximación de los pies que demuestran deformidad cavo-varo y dedos en garra.

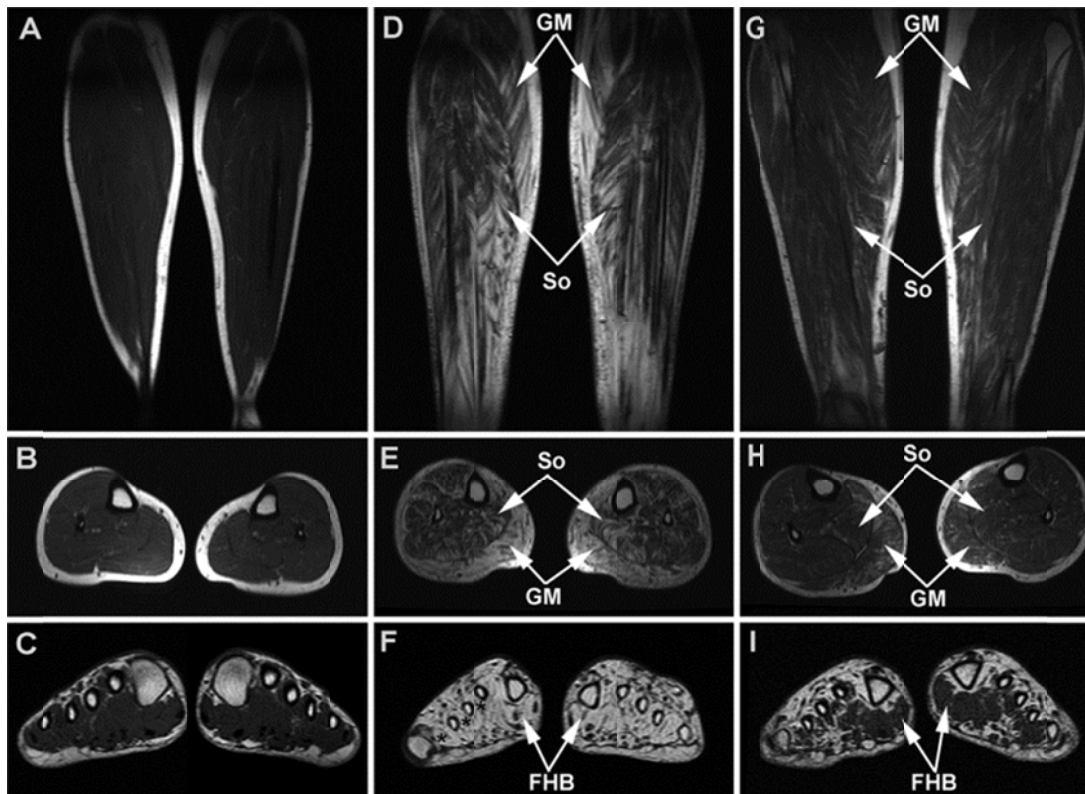


Figura 15. Imágenes RM ponderadas en T1 de miembros inferiores en el plano coronal posterior (primera hilera), y en el plano axial de media pierna (segunda hilera) y de los pies a nivel de metatarsianos (tercera hilera)¹⁵⁶. **(A-C)** En el caso IV-8 sin mutación *LRSAM1* el examen RM es normal. **(D-F)** En el caso III-10, de 59 años y CMTNS de 9, hay una infiltración grasa en los cuatro compartimentos musculares de la pierna con predominio distal y en sóleos (So) y gemelos mediales (GM); obsérvese una atrofia grasa masiva de la musculatura intrínseca de los pies donde se señalan los interóseos (asteriscos) y flexor hallucis brevis (FHB). **(G-I)** En el caso IV-1, de 41 años y CMTNS de 3, hay una mínima infiltración grasa distal de sóleos (So) y gemelos mediales (GM), mientras que la atrofia de la musculatura intrínseca de los pies está más avanzada (señalados tan solo los FHB).

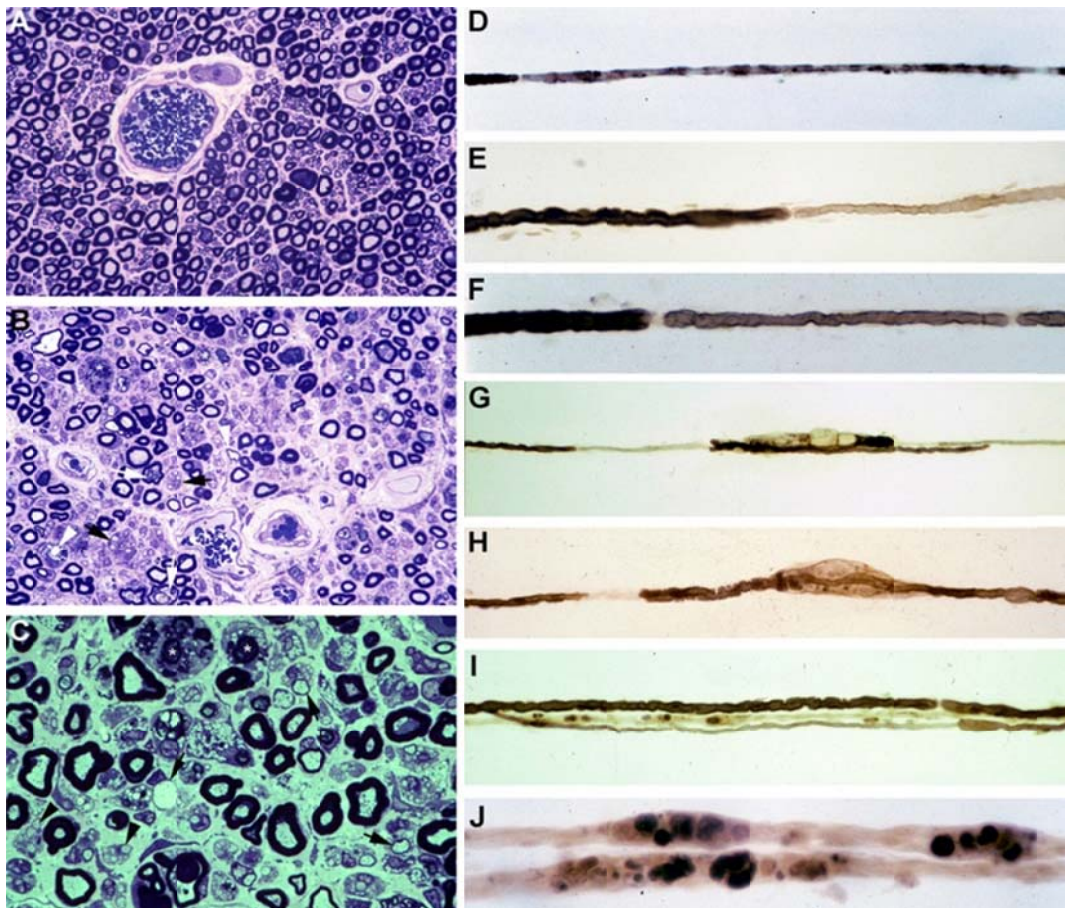


Figura 16. Patología en el SGB motor puro¹⁶³. (A) Sección semifina de raíz L5 dorsal en la que hay preservación de fibras mielínicas (AT). (B) Por el contrario, en este semifino de la raíz L5 ventral obsérvese una clara disminución de la densidad de fibras mielinizadas, presencia de macrófagos cargados de gotitas lipídicas, fibras con disolución vacuolar de la mielina (flechas blancas), fibras desmielinizadas o remielinizadas (puntas de flecha blancas), fibras con colapso de la mielina lo cual es indicativo de degeneración axonal activa (asteriscos), y racimos regenerativos (flechas negras) (AT). (C) A mayor aumento, en este semifino de la raíz L5 ventral hay numerosos macrófagos cargados de gotitas lipídicas, fibras des- o remielinizadas (flechas negras), fibras con colapso de la mielina (asteriscos blancos), y racimos regenerativos (puntas de flecha negras). Partiendo de estas imágenes no es fácil establecer si la patología es primariamente axonal o desmielinizante. Para clarificar la cuestión llevamos a cabo un estudio de fibras separadas en la raíz L5 ventral (D-J), que demostró los siguientes hallazgos: desmielinización internodal completa (D); remielinización internodal completa (E, F); desmielinización paranodal con disolución vesículo-vacuolar de la mielina (G, H); a veces conjuntos de fibras con morfología variable (I) que aquí incluye una fibra normal (la superior), otra con degeneración axonal (la de en medio) y una tercera des- remielinizada (la inferior); y fibras con ovoides lineares de material osmiofílico característicos de la degeneración axonal activa (J). Dado que un 24% de las fibras separadas exhibía una des- remielinización internodal completa, interpretamos que estábamos ante una patología desmielinizante primaria con degeneración axonal secundaria.

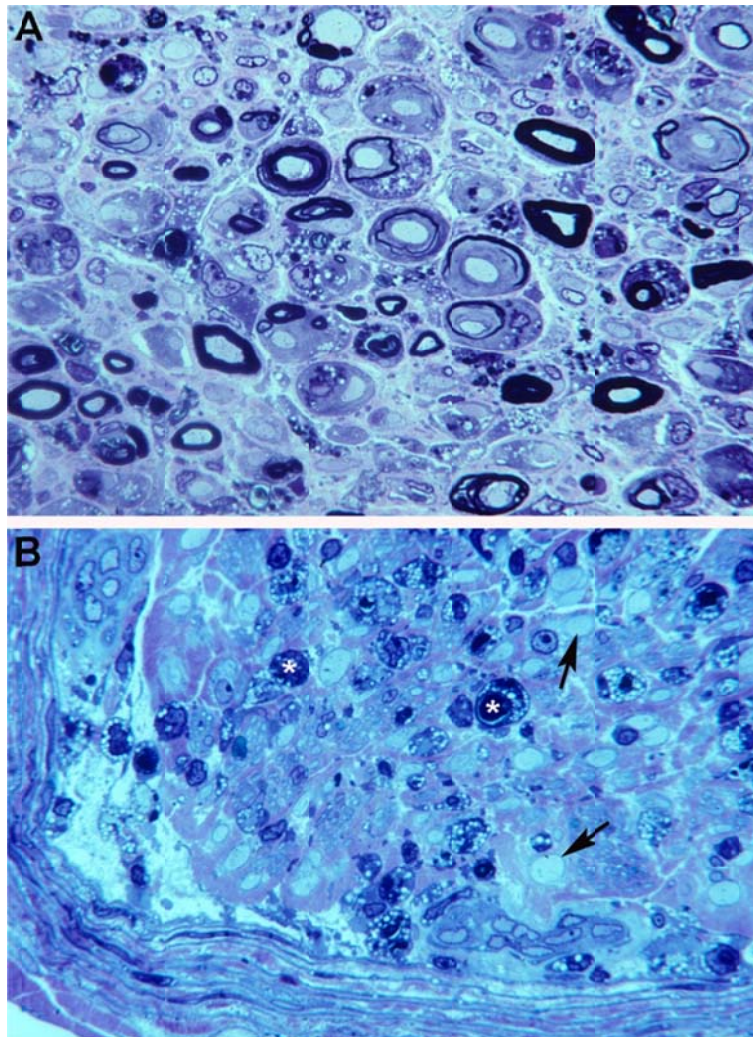


Figura 17. Patología en el SGB con inexcitabilidad precoz de los troncos nerviosos. **(A)** Sección semifina de la raíz ventral de L5 donde se observa una desmielinización masiva y numerosos macrófagos cargados con gotitas de grasa (AT). **(B)** Sección semifina del nervio crural donde hay abundantes fibras con colapso de la mielina (asteriscos), lo cual es indicativo de degeneración axonal activa. Nótese también la presencia de axones desnudos (flechas) y la presencia de edema inflamatorio endoneural y subperineural. (AT).

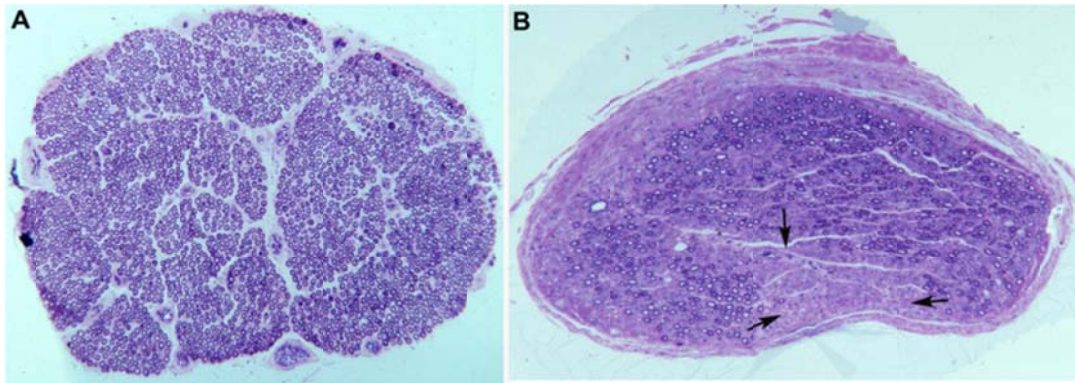


Figura 18. Hallazgos patológicos en un paciente con SGB fulminante que falleció 60 días después del inicio¹⁶⁵. Lo estudios neurofisiológicos, efectuados en los días 4, 7 y 50, demostraron inicialmente VCM normales con enlentecimiento posterior, progresiva atenuación de los PAMC, y deservación muscular difusa. **(A)** Sección semifina completa de la raíz L5 ventral en la que hay preservación de la densidad de fibras mielínicas; nótese la ausencia de perineuro (AT). **(B)** Sección semifina completa del ramo ventral del tercer nervio lumbar donde se observa una reducción generalizada en la densidad de fibras mielínicas y particularmente en la región subperineural; nótese también la presencia de un área en cuña (flechas) con pérdida casi completa de fibras mielínicas, lo cual es hallazgo característico de la isquemia endoneural (AT).

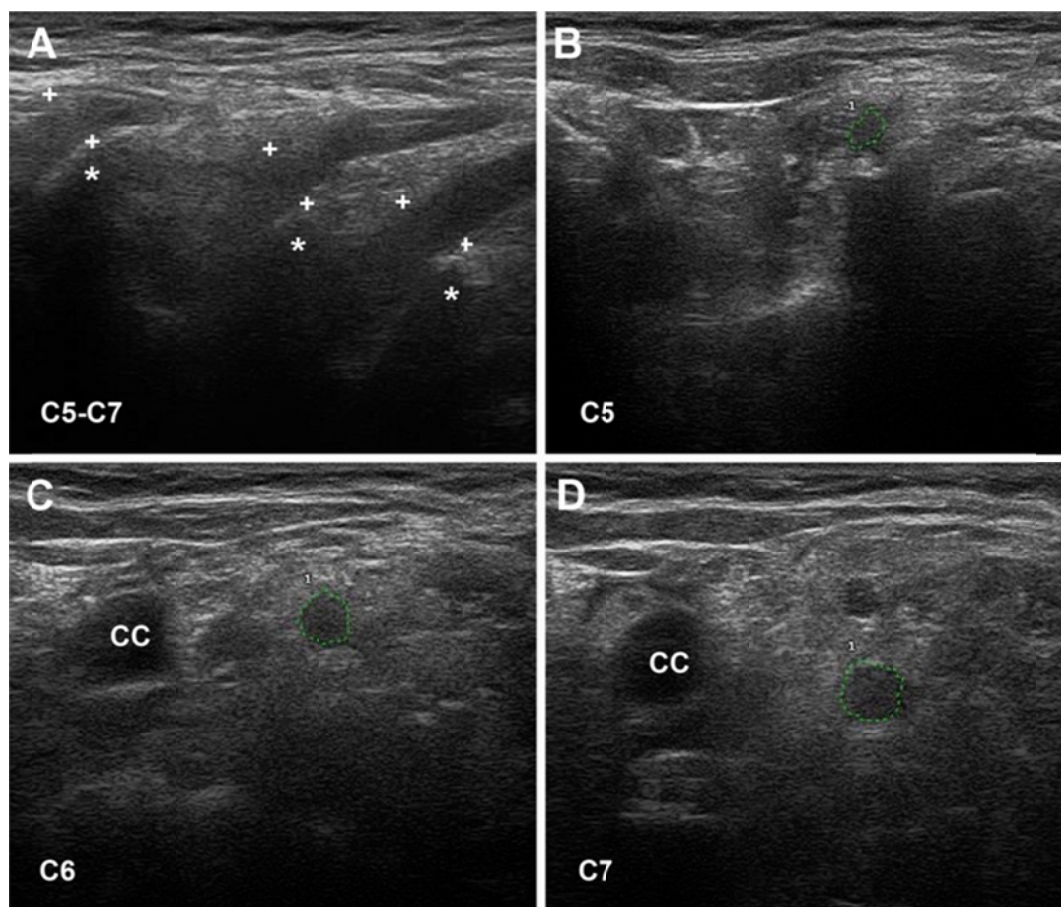


Figura 19. Ultrasonografía de los nervios cervicales en una enferma de AIDP fatal, fallecida al noveno día de evolución (caso 1 en la referencia número 167). **(A)** Sonograma sagital en la que se observa el borramiento de los contornos de los tres nervios cervicales escaneados (las cruces indican los puntos de calibración; los asteriscos, apófisis transversas vertebrales). **(B-D)** Sonogramas en el eje corto que ilustran las áreas fasciculares transversas, que para C6 y C7 están visiblemente agrandadas (para valores ver referencia 167); sus contornos borrados están delimitados por líneas de guiones verdes. El borramiento de los anillos hiperecoicos perineurales traduce que hay también edema inflamatorio del epi-perineuro. CC= carótida primitiva.

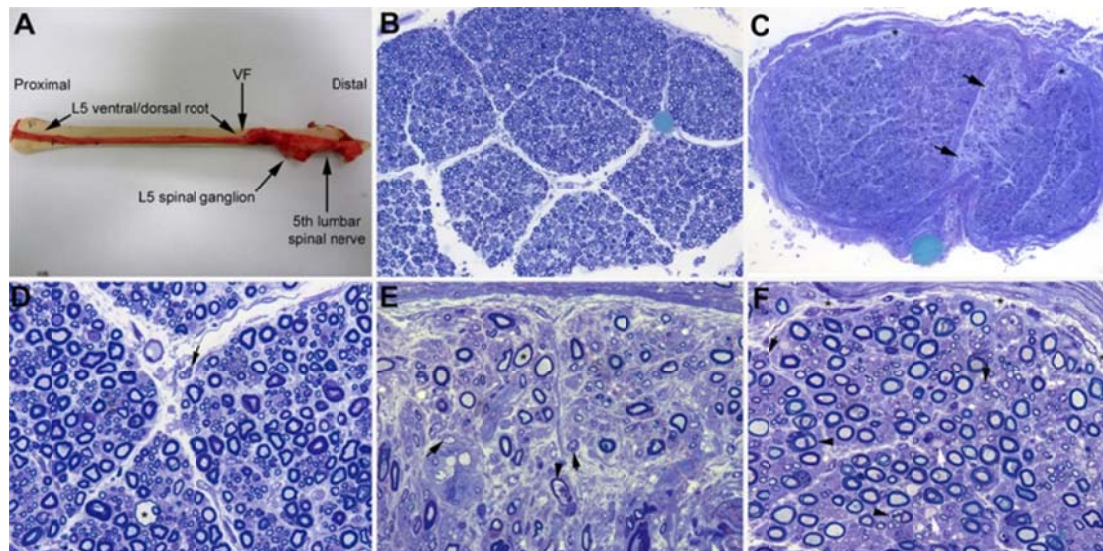


Figura 20. Hallazgos histológicos en un caso fatal de AIDP, cuyo estudio ultrasonográfico de nervio se ilustra en la figura anterior. **(A)** Aspecto macroscópico de L5 desde su arranque proximal hasta su entrada en el foramen vertebral (VP); la disección continúa después sin interrupción para mostrar el ensanchamiento ganglionar y el quinto nervio lumbar. Hay un engrosamiento nervioso a partir del foramen vertebral. **(B)** En esta sección semifina transversal de la raíz ventral L5, a 1 cm de su entrada en el foramen vertebral, se observa que la densidad de fibras mielínicas está preservada (AT). **(C)** En esta sección semifina transversal del ramo ventral del quinto nervio lumbar, a nivel de su emergencia foraminal, se observa edema endoneural difuso, que es más acentuado en ciertas áreas subperineurales (asteriscos) y en una de las regiones adyacentes al tabique peri-endoneural (flecha); el edema produce un efecto de espaciamiento de las fibras mielínicas, de manera que su densidad parece reducida en comparación con la imagen anterior (AT). **(D)** A mayor aumento, es este semifino de la raíz ventral L5 nótese la preservación de la densidad de fibras mielínicas y la presencia ocasional de células mononucleares (flechas) y una fibra aislada con vacuolización de la melina (asterisco) (AT). **(E)** Detalle de la zona yuxta-tabique indicada con flechas en **C**, que demuestra la presencia de edema inflamatorio con numerosas células mononucleares (flechas), y aisladas fibras con envoltura mielínica fina para el diámetro axonal (asterisco) o con degeneración vacuolar de la mielina (punta de flecha) (AT). **(F)** Sección semifina del nervio ciático en la que se observan aislados axones desmielinizados (flechas blancas), fibras con disolución vacuolar de la mielina (puntas de flecha), y discreto pero disperso edema endoneural más evidente en regiones sub-perineurales (asteriscos) con presencia de células mononucleares (flechas negras); como consecuencia de esto el fenómeno de espaciamiento de las fibras mielínicas es apenas perceptible (AT). En resumen, la lesión predominante, en el noveno día de curso clínico, es el edema inflamatorio endoneural, que es más acusado en el ramo ventral del quinto nervio lumbar.

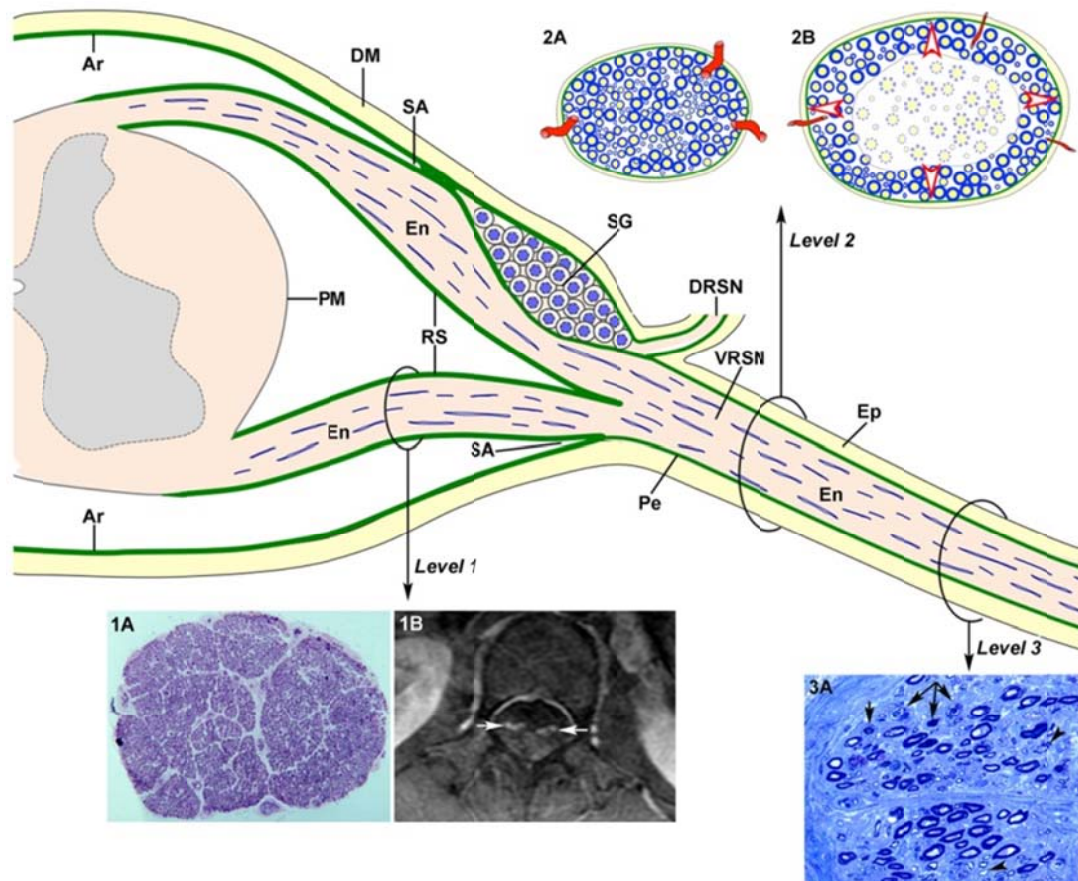


Figura 21. Diagrama de la anatomía microscópica de la médula espinal, raíces raquídeas y nervios espinales según Berciano y colaboradores¹⁸². A partir del ángulo subaracnoideo (SA), el epineuro (Ep) está en continuidad con la duramadre (DM). El endoneuro (En) de los troncos nerviosos periféricos se prolonga por las raíces hasta su unión con la médula espinal. En el SA gran parte del perineuro (Pe) se incorpora a la aracnoides subdural (Ar), pero unas pocas capas forman la envoltura aracnoidea de las raíces espinales. La Ar radicular se continúa con la piamadre (PM) en su emergencia de la médula espinal. Inmediatamente después del ganglio espinal raquídeo (SG), en el SA, las raíces ventrales y dorsales se unen para formar el nervio espinal, que emerge por el agujero vertebral dividiéndose en un ramo dorsal (DRSN) y otro ventral (VRSN). Consecuentemente, las raíces raquídeas intratecales poseen una envoltura laxa derivada de la aracnoides, mientras que la de los nervios espinales y de los troncos nerviosos más distantes consta de epi-perineuro que es relativamente inelástica. Las lesiones inflamatorias próximo-distales en la fase precoz del SGB se ilustran del siguiente modo: raíz ventral lumbar (*Level 1*), nervio espinal (*Level 2*) y nervio ciático (*Level 3*). En el *Level 1*, esta sección semifina transversa completa de la raíz L5, en un caso de SGB fatal, demuestra preservación de la densidad de fibras mielinizadas (1A), aunque las lesiones inflamatorias observables a mayor aumento (no mostradas) pueden justificar el incremento del área transversa, y su engrosamiento y realce tras la administración de contraste en el examen de resonancia magnética (1B, flechas). Los dos dibujos del *Level 2* ilustran los siguientes hechos: i/ anatomía normal de un nervio espinal, usualmente monofascicular, con sus vasos transperineurales y su envoltura epi-perineural (2A), que justifican su aspecto ultrasonográfico normal caracterizado por una estructura redondeada u ovalada hipoeoica con un anillo periférico hipercoico; y ii/ en la fase precoz del SGB el edema inflamatorio endoneural puede provocar una elevación crítica de la presión endoneural en los nervios espinales, que tensa el epi-perineuro más allá de su compliancia constriñendo

los vasos transperineurales (puntas de flecha), lo cual conduce a la isquemia endoneural, aquí centrofascicular (2B). El *Level 3* corresponde a una sección semifina de nervio ciático en un caso de AIDP fatal, donde se observan varias fibras con degeneración axonal (colapso de la mielina, flechas), que aquí es fenómeno secundario a lesiones desmielinizantes inflamatorias más proximales; nótese también la presencia de fibras remielinizadas (puntas de flechas) y de macrófagos repletos de grasa. Sin conocer la existencia de una patología desmielinizante proximal, hubiera sido muy difícil interpretar fidedignamente el papel patogénico de la florida patología axonal observada en esta imagen. Diagrama inspirado por la figura 2-6 del trabajo de Berthold y colaboradores²⁰⁰.

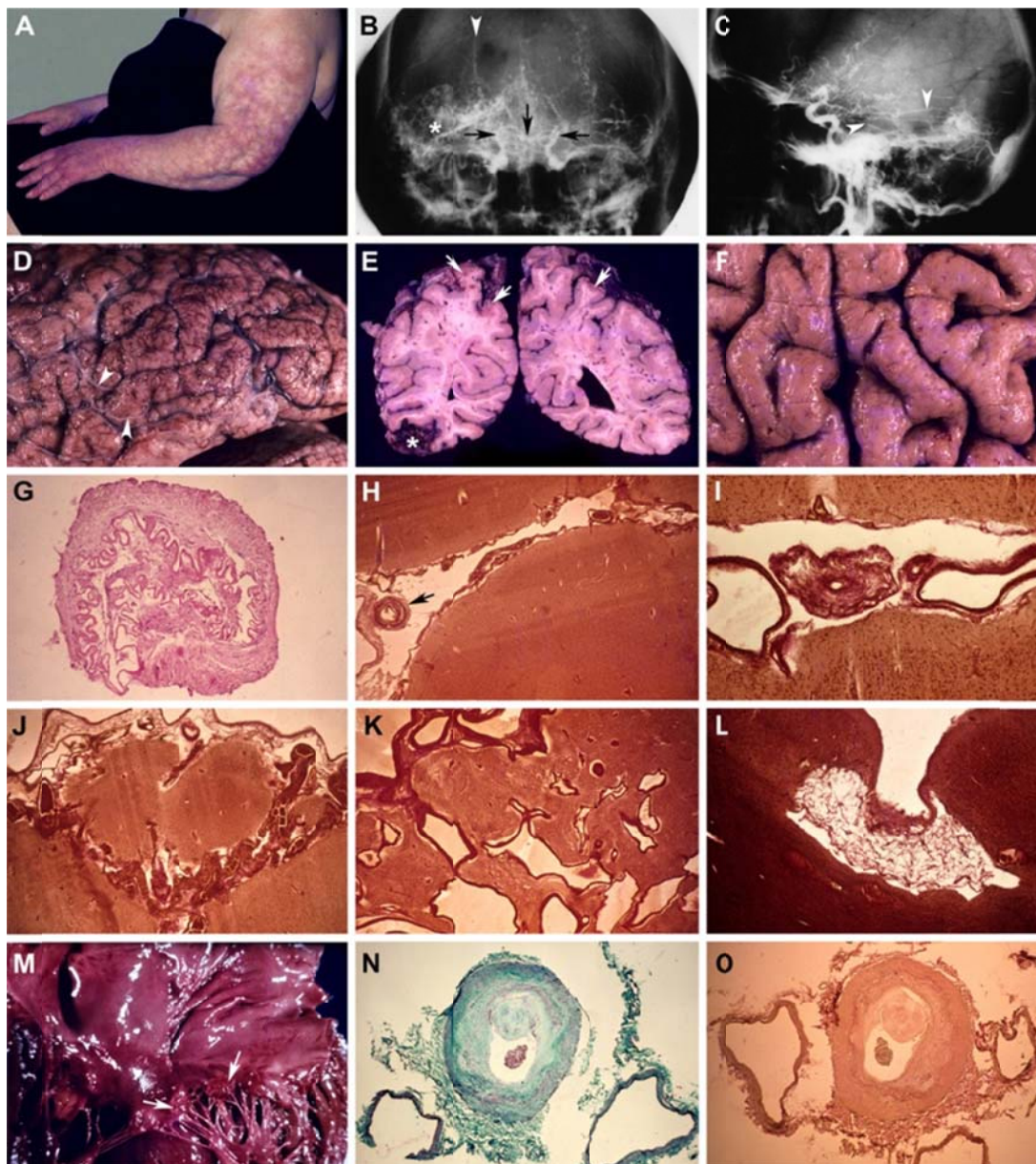


Figura 22. Hallazgos clínico-patológicos en el síndrome de Sneddon⁴⁰⁷. (A) Extensa livedo racemosa del miembro superior izquierdo, que también afectaba al tronco, abdomen, nalgas y muslos. (B, C) Angiografía cerebral bilateral (carotídea y braquial) en la que se observa una oclusión completa de ambas cerebrales medias y cerebrales anteriores (flechas negras) y una malformación arteriovenosa occipital derecha (asterisco) nutrida por una rama tentorial de la carótida y arterias meníngeas (puntas de flecha); nótese la presencia de la red vascular colateral de suplencia en la base del cerebro, tipo moya moya. (D) Foto de aproximación de la convexidad del cerebro que ilustra una profusa red de suplencia vascular subaracnoidea; nótese la presencia de vasos exangües blanquecinos que corresponden a arteriolas ocluidas (puntas de flecha). (E) Sección coronal del cerebro a través de las astas posteriores ventriculares en la que se observa una dilatación ventricular, atrofia cerebral, perfiles vasculares subcorticales prominentes, pequeños infartos intracorticales (flechas), y la malformación vascular occipital (asterisco). (F) Tras disecar la meninge, nótese la acusada atrofia cerebral granular. (G) Sección transversa de la arteria cerebral media, cuya luz está ocupada por un trombo recanalizado; obsérvese también la hiperplasia de la

íntima con preservación la elástica interna, y la ausencia de inflamación (HE). **(H)** A bajo aumento, en este surco cerebral se identifica una arteriola con la elástica interna hipertrofiada (flecha), así como una hiperplasia de vasos intrasurales (Orceína). **(I)** A mayor aumento, nótese la presencia de una arteriola del surco con hipertrofia de la íntima y reduplicación de la elástica interna, que está flanqueada por dos grandes vénulas (Orceína). **(J)** En algunas áreas la hiperplasia de los vasos subaracnoideos es tan intensa que adquiere una falsa apariencia angiomasosa (Orceína). **(K)** Textura característica de la malformación arteriovenosa occipital, caracterizada por racimos vasculares con parénquima cerebral interpuesto, pero sin red capilar intermedia interpuesta (Orceína). **(L)** Pequeño infarto córtico-subcortical (Orceína); lesiones similares (no mostradas) se observaron áreas subcorticales profundas. **(M)** Vegetaciones de endocarditis de Libman-Sacks en la válvula mitral (flechas). **(N, O)** Secciones transversales de la arteria subclavia que demuestran un enorme ensanchamiento de la íntima que desplaza la elástica interna, que a su vez está reduplicada; hay un voluminoso trombo adherido a la pared; y de nuevo, nótese la ausencia de infiltrados inflamatorios (Tricómico de Masson y Orceína).

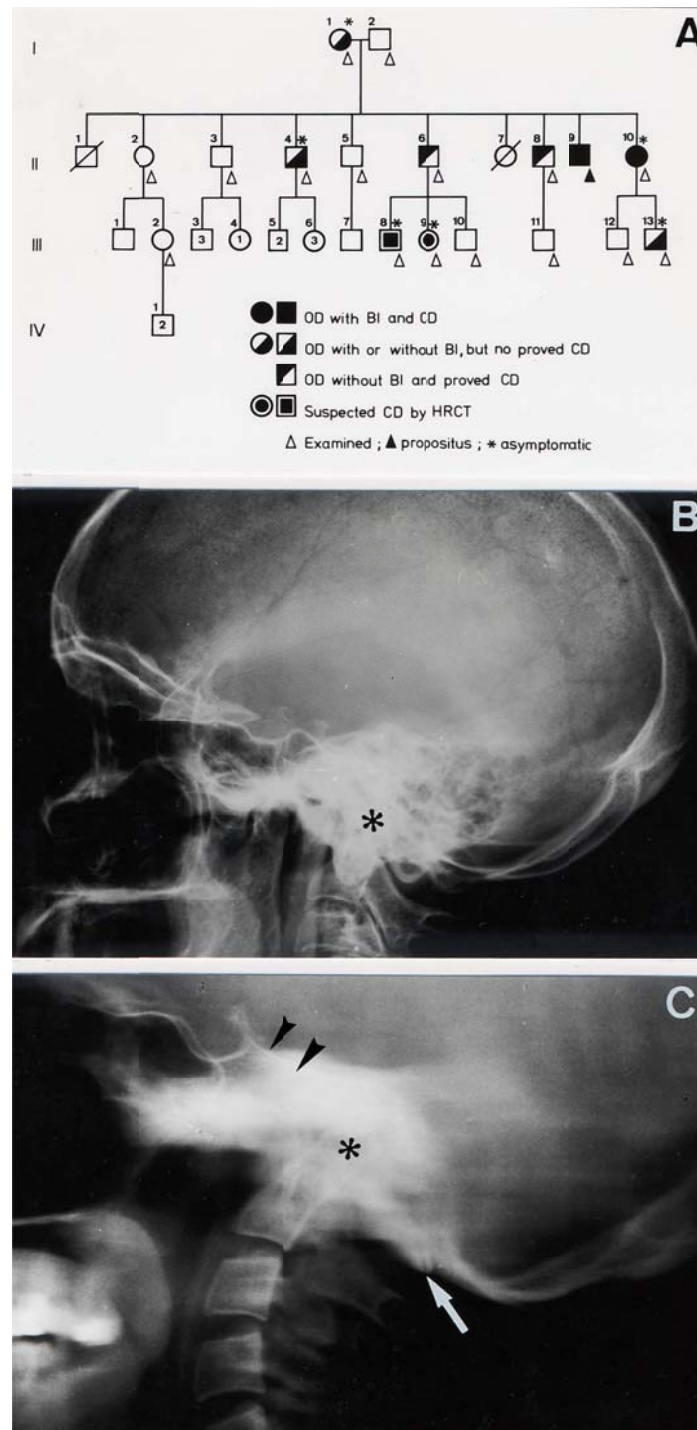


Figura 23. (A) Árbol genealógico de la estirpe con displasia occipital familiar descrita por Coria y colaboradores²²⁴. OD=displasia occipital; BI=impresión basilar; CD1=malformación de Chiari tipo I; HRCT=TAC de alta resolución. (B) Radiografía lateral de cráneo en el caso I-1 donde se observa una clara impresión basilar (el asterisco indica la punta de la odontoides). (C) Tomografía lateral de cráneo en el caso II-9 que revela un clivus corto y lordótico (puntas de flecha), occipitalización del arco posterior del atlas (flecha), y una acusadísima impresión basilar (el asterisco indica la punta de la odontoides).

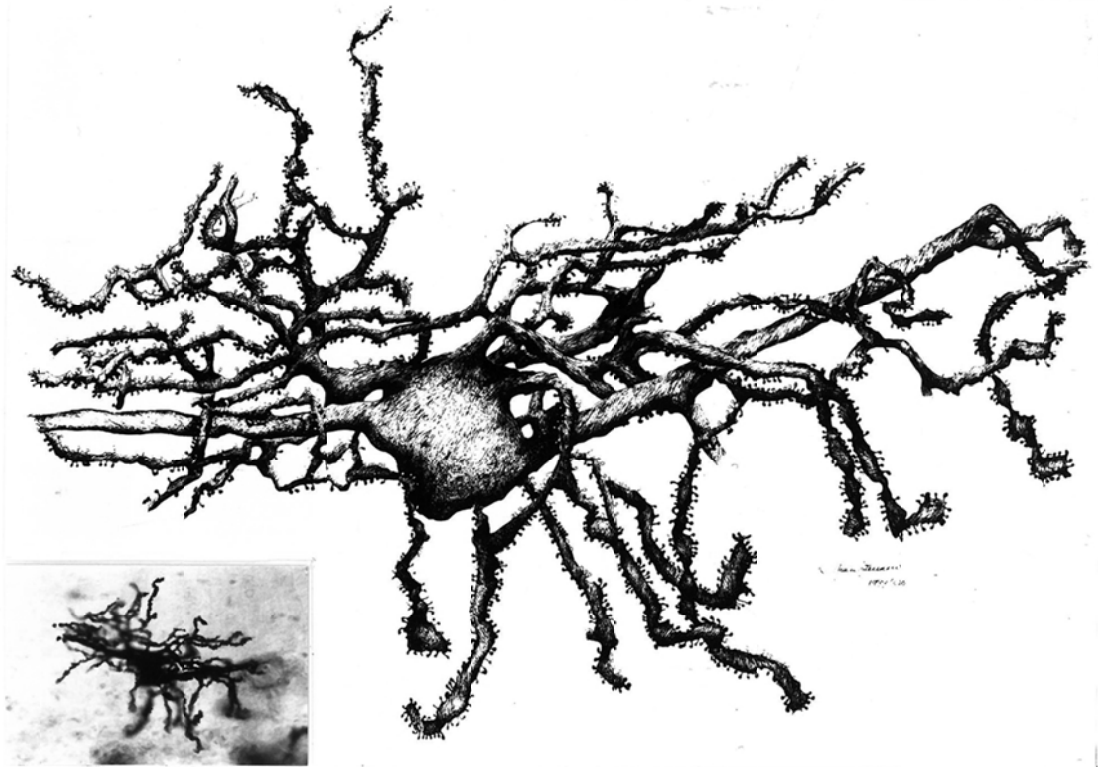


Figura 24. Dibujo efectuado en la cámara lúcida de la célula de Purkinje del inserto²⁶³. Nótese el cuerpo celular multipolar con dendritas horizontales gruesas y ramos dendríticos descendentes (como ramas de un sauce llorón). El árbol dendrítico de la capa molecular está desaparecido, y hay dendritas con pérdida segmentaria de espinas o con espinas polimórficas (Golgi-Hortega).

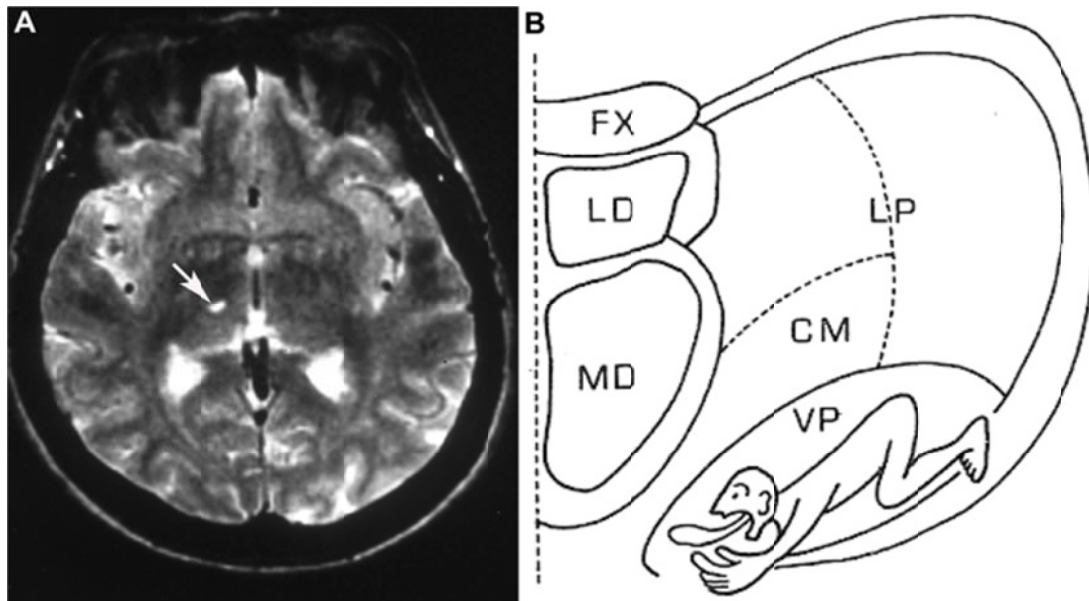


Figura 25. (A) Imagen RM ponderada en T2 que revela un infarto lacunar en el área correspondiente al núcleo ventral posterior derecho (flecha). **(B)** Representación omuncular en la sección coronal del núcleo ventral posterior. Adaptado de Ohye⁴²⁸. FX=fornix; LD= núcleo lateral dorsal; MD= núcleo medial dorsal; CM=núcleo centro mediano; VP=núcleo ventral posterior.