

Infartos cerebrales múltiples precipitados por dosis bajas de inmunoglobulina en una paciente con síndrome de Guillain-Barré

Nelson Novarro-Escudero, Antonio Arauz-Góngora, Marlon Merlos-Benítez

RESUMEN

Reportamos el caso de una mujer de 68 años de edad con síndrome de Guillain-Barré (SGB) quien desarrollo múltiples infartos cerebrales precipitados por dosis bajas de inmunoglobulina intravenosa (IgIV). El diagnóstico de SGB se confirmó por la evolución clínica, análisis de líquido cerebro-espinal y por los hallazgos de neurofisiología. Se le administró IgIV por 4 días a dosis incompleta de 5 g por día. Tres días después inició con confusión, disminución de agudeza visual bilateral, cuadriparesia, por último estupor. Una imagen de resonancia magnética de encéfalo mostró múltiples infartos cerebrales. Se egreso un mes después, indiferente al medio y con cuadriparesia.

Aunque es posible la coexistencia de SGB e infartos cerebrales múltiples en una paciente añosa y con hipertensión arterial; la estrecha relación temporal y la ausencia de otros mecanismos de producción de infarto cerebral en el presente caso, sugieren una reacción idiosincrática a la administración de IgIV.

Palabras clave: infartos cerebrales, inmunoglobulina intravenosa, dosis, Guillain Barré.

MULTIPLE BRAIN INFARCTS DUE TO INMONOGLOBULIN AT LOW DOSIS IN A PATIENT WITH GUILLAIN BARRE SYNDROME

ABSTRACT

Sixty years old woman with a Guillain Barre syndrome (GBS) had multiple brain infarcts because the administration of intravenous inmonoglobulin (IVIg) four dosis of 5 grams a day were given. Cuadriparesis, stupor

and visual alterations apeared 3 days alter the medication was given magnetic resonante demonstrated the multiple infarcts. The coexistence of both diseases might be posible but in this case the immediately aparence makes the cause efecto the most posible explanation.

Key words: cerebral infarcts, intravenous inmuno-globulina, dosis,Guillain Barré.

La inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) ha tenido un profundo impacto en el tratamiento de los trastornos neuromusculares autoinmunes, debido a su gran eficacia y excelente seguridad¹. Los efectos adversos secundarios a su administración son típicamente benignos y autolimitados. La tasa de reacciones graves es inferior al 5% e incluye anafilaxia en pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) y anticuerpos anti-IgA, meningitis aséptica y falla renal^{1,2}. En menor frecuencia o de forma aislada, se han reportado también eventos cerebrovasculares isquémicos asociados con su uso²⁻⁶.

Reportamos el caso de una paciente con síndrome de Guillain-Barré (SGB), quien desarrolló múltiples infartos cerebrales precipitados por dosis bajas de Ig IV.

Recibido: 2 septiembre 2008. Aceptado: 25 septiembre 2008.

Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. México. Correspondencia: Antonio Arauz. Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur # 3877. Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: arauzg@prodigy.net.mx, arauzg@innn.edu.mx

CASO

Mujer de 68 años de edad, hipertensa de larga evolución y con tratamiento antihipertensivo de forma regular. Una semana previa al inicio del padecimiento actual presentó diarrea de 24 hs de duración. Cinco días antes de su ingreso al hospital inició con debilidad ascendente de las 4 extremidades y diplejía facial.

El diagnóstico de SGB se confirmó mediante análisis del líquido cefalorraquídeo y pruebas de velocidad de conducción nerviosa. Se inició IgIV durante 4 días a dosis de 5 g por día. Su estado neurológico mejoró, pero después de 3 días de tratamiento presentó confusión, pérdida visual bilateral, cuadriparesia y estupor, por lo que fue trasladada a este Instituto.

El examen físico mostró un índice de masa corporal de 30, con un peso de 77 kg, la puntuación en la escala de Glasgow fue de 11. Se encontró a la paciente en estupor, con diplejía facial, debilidad severa en brazos y piernas, además de arreflexia generalizada y signo de Chaddock bilateral.

Los estudios de electrofisiología de control confirmaron SGB variedad polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria axonal (AIDP). La escala de Huges fue de 4.

Las pruebas generales de laboratorio fueron normales y el estudio de líquido cefalorraquídeo mostró un recuento celular normal y concentración de proteínas de 146 mg/dl.

La imagen de resonancia magnética (IRM) de encéfalo mostró infartos cortico-subcorticales bilaterales asimétricos y con distribución fronto-parieto-occipital (figura 1). La angiorresonancia (AIRM) y venorresonancia magnética fueron normales. No se encontró aterosclerosis en AIRM o anomalías cardíacas en el ecocardiograma. La viscosidad plasmática, anticuerpos anti-nucleares, ANCAs, anti-DNA de doble cadena, anticuerpos anti-cardiolipina (IgG e IgM), y anti-beta-2-glicoproteína (IgG e IgM) fueron también normales. El EEG mostró ritmo pobremente organizado difuso y bajo voltaje generalizado. Los potenciales evocados de tallo cerebral fueron normales.

Permaneció hospitalizada durante 4 semanas y al momento de su egreso, se encontraba despierta, indiferente al medio, con respuesta de retiro al estímulo doloroso en las 4 extremidades.

DISCUSIÓN

La enfermedad cerebrovascular isquémica es una complicación poco frecuente del tratamiento con IgIV. Los posibles factores que pueden contribuir

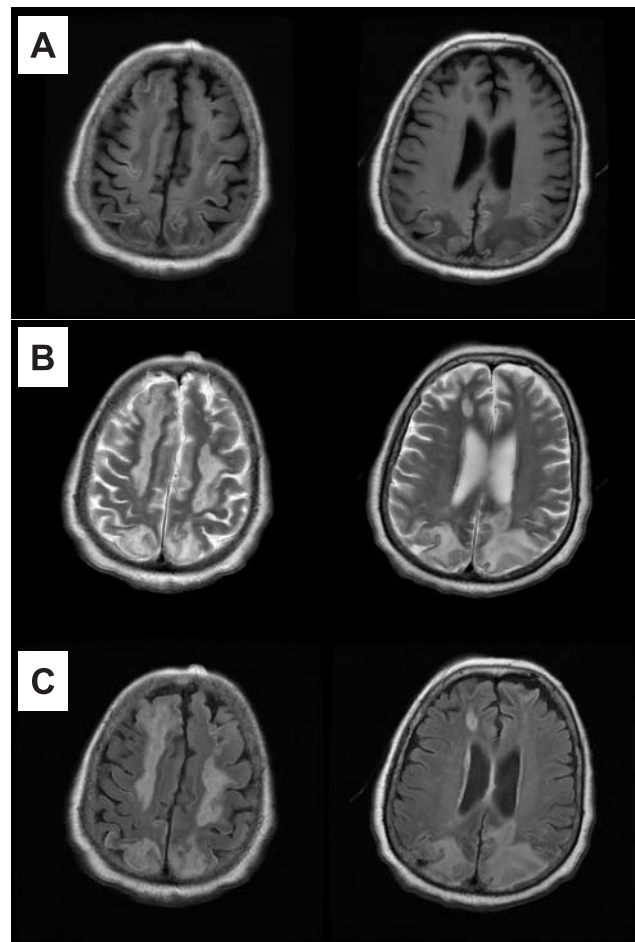


Figura 1. Imagen por resonancia magnética que muestra secuencia T1 (A), T2 (B), y flair (C), con lesiones isquémicas bilaterales asimétricas que involucran los lóbulos frontal, parietal y occipital.

con su presentación incluyen; una elevación rápida de la viscosidad sanguínea, presencia de vasoespasmo arterial e introducción de citoquinas vasoactivas y factores de coagulación²⁻⁷. Aunque en la mayoría de series³ el 50% de los eventos cerebrovasculares se han reportado en las primeras 24 hs de su administración, es posible su ocurrencia en cualquier momento del tratamiento. En el caso que reportamos, los infartos cerebrales se presentaron 3 días después del inicio del tratamiento.

Caress, *et al*³ reportaron 16 casos de EVC trombótico asociados al uso de IgIV; 14 de los cuales ocurrieron en las primeras 24 hs de la infusión; el 50% de los pacientes estaban recibiendo IgIV por primera vez y nueve pacientes tuvieron infartos múltiples. Adicionalmente, Turner, *et al*⁴ describieron la misma asociación en un caso con síndrome de Miller-Fisher *et al*⁵ han reportado casos relacionados con SGB. Sin

embargo, en todos los casos publicados se han relacionado con las dosis recomendadas de IgIV. Esta paciente recibió dosis inferiores a las sugeridas (5 g/día durante 4 días) y se encontraba recibiendo el tratamiento por primera vez, lo que sugiere que factores intrínsecos a la paciente pudieron ponerla en un riesgo mayor de infarto cerebral.

Es posible la coexistencia de SGB a infartos cerebrales múltiples en una paciente añosa y con hipertensión arterial; no obstante, en el presente caso, la una estrecha relación temporal y ausencia de otros mecanismos de producción de infarto cerebral sugieren, aunque de manera especulativa, que algún factor intrínseco puso a esta paciente en mayor riesgo. Destaca, además de la estrecha relación temporal con la administración de IgIV y el inicio del padecimiento, que se descartaron otras causas posibles de enfermedad cerebrovascular. Otros datos que pueden apoyar esta relación causal son la presencia de infartos múltiples, en diferentes territorios arteriales que sugieren vasculopatía cerebral o embolismo principalmente de origen cardíaco, más que una coincidente oclusión, aterosclerótica de arterias cerebrales. Sin embargo, la AIRM no mostró anormalidades, el ecocardiograma no demostró patología y la viscosidad sanguínea fue normal, lo que razonablemente descartó las anteriores posibilidades etiológicas.

Los signos clínicos y los hallazgos de neuroimagen en esta paciente hacen pensar en otras patologías, tales como el síndrome de encefalopatía posterior reversible. Este síndrome es una entidad clínico-radiológica de causas bien definidas, tales como la encefalopatía hipertensiva, tratamiento inmunosupresor, insuficiencia renal y eclampsia⁸. En la literatura se han reportado casos de este síndrome en combinación con SGB⁹. Pero, la condición clínica de esta paciente fue permanente y no reversible; y no se documentó crisis hipertensiva. Los resultados de neuroimagen fueron compatibles con infartos cerebrales, y por lo tanto, no fueron reversibles en los estudios de seguimiento. Por otra parte, también excluimos trombosis venosa cerebral, cardioembolismo, vasculitis secundaria e infusión pasiva de anticuerpos antifosfolípidos.

No encontramos evidencia de deficiencia de IgA, que debe considerarse en el diagnóstico diferencial. No obstante, en la deficiencia de IgA, las reacciones anafilácticas son los hallazgos más destacados.

CONCLUSIONES

La IgIV es sin duda, uno de los tratamientos inmunomoduladores más seguros y con beneficio indiscutible, la principal lección del presente caso es que los esfuerzos deben dirigirse a tratar de identificar los posibles factores que incrementan el riesgo de isquemia cerebral, el tratamiento temprano de complicaciones cuando se presentan y que estas complicaciones pueden desarrollarse independientemente de la dosis de IgIV utilizada.

REFERENCIAS

1. Wiles CM, Brown P, Chapel H, Guerrini R, Hughes RAC, Martin TD, et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:440-8.
2. Dalakas MC, Clark WM. Stroke, Thromboembolic events, and IVIG: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology* 2003;60:1736-7.
3. Caress J, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock Jr JE. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIG. *Neurology* 2003;60:1822-4.
4. Turner B, Wills AJ. Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy in a patient with Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:790-1.
5. Doss-Esper C, Singhal A, Smith M, Henderson G. Reversible Posterior Leukoencephalopathy, Cerebral Vasoconstriction, and stroke after intravenous immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimag* 2005; 15(2),188-92.
6. Evangelou N, Littlewood T, Anslow P, Chapel H. Transverse sinus thrombosis and IVIG treatment: a case report and discussion of risk-benefit assessment for immunoglobulin treatment. *J Clin Pathol* 2003; 56: 308-9.
7. Okuda D, Flaster M, Frey J, Sivakumar M. Arterial thrombosis induced by IVIG and its treatment with tPA. *Neurol* 2003; 60:1825-6.
8. Hinchey J, Caves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *NEJM* 1996; 334:494-500.
9. Van Diest D, Van Goethem JWM, Vercruyssen A, Jadoul C, Cras P. Posterior reversible encephalopathy and Guillain-Barré syndrome in a single patient: Coincidence or causative relation?. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:58-62.