

Elizabeth Soto-Cabrera,
Alejandro Hernández-Martínez,
Hiram Yáñez,
Raúl Carrera

Síndrome de Guillain-Barré

Asociación con antagonista de FNT α

Departamento de Neurología, Hospital de Especialidades,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro
Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Elizabeth Soto-Cabrera
Tel: (55) 5627 6900. Fax: (55) 5578 9521
Correo electrónico: elizabethsca@gmail.com

Resumen

Introducción: adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano específico para el factor de necrosis tumoral alfa asociado con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y síndromes neuropáticos periféricos.

Caso clínico: mujer de 65 años de edad, portadora de diabetes mellitus y artritis psoriásica en tratamiento con adalimumab, quien a la cuarta aplicación presentó parestesias y discreta debilidad en miembros inferiores, durante tres días, posterior a cada aplicación. A la octava dosis presentó síndrome de Guillain-Barré, confirmado clínicamente y por estudios de extensión; la neurofisiología diagnosticó polineuropatía aguda axonal sensitivo-motora. La paciente recibió inmunoglobulina intravenosa, con buen resultado.

Conclusiones: se ha postulado que la sinergia entre las respuestas inmunes celulares y humorales en contra de antígenos del nervio periférico, ocasiona Guillain-Barré. La respuesta inmune patológica prolongada inducida por adalimumab puede asociarse con desarrollo del síndrome. La polineuropatía aguda o subaguda es un potencial efecto adverso.

Palabras clave

anticuerpos monoclonales humanizados
factores de necrosis tumoral
efectos adversos
síndrome de Guillain-Barre

Summary

Background: adalimumab, a human recombinant monoclonal antibody against tumoral necrosis factor alpha (TNF α), has been associated with central nervous system demyelinating diseases and peripheral neuropathic syndrome. The Guillain-Barré Syndrome (GBS) is one of them.

Clinical case: we presented the case of a 65 years woman, with diabetes mellitus and psoriatic arthritis, treated with adalimumab; after the fourth infusion, she developed paresthesia and mild weakness in lower limbs, these symptoms persisted three days after each infusion and each time remitted spontaneously; following the eight dose, presented a characteristic clinical picture of the GBS, confirmed with neurophysiological studies that showed an axonal motor-sensitive polyneuropathy. The treatment consisted in intravenous immunoglobulin, with good outcome.

Conclusions: the synergy among cellular and humoral immune responses, against peripheral nerve antigens is responsible of immunopathogenesis related to GBS. The prolonged and intensified pathologic immune response induced by adalimumab, may be associated to the development of GBS.

Key words

antibodies, monoclonal, humanized
tumor necrosis factors
adverse effects
Guillain-Barre syndrome

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) es una citocina con propiedades proinflamatorias e inmunorreguladoras involucrada en la inflamación y respuestas inflamatorias normales. Desempeña un papel importante en muchos aspectos de la regulación de la respuesta inmune y el daño tisular mediado por células T. El adalimumab es un anticuerpo IgG monoclonal recombinante humano específico para el FNT α humano.¹ El tratamiento con antagonistas de FNT α para artritis inflamatorias y enfermedad de

Crohn se ha asociado con una variedad de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, vasculitis cutánea parecida a lupus, enfermedad pulmonar intersticial), enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y síndromes neuropáticos periféricos.²⁻⁵

Entre las alteraciones neurológicas asociadas con este tratamiento se encuentra el síndrome de Guillain-Barré. Se ha postulado que es posible que los antagonistas de FNT α

desenmascaren una infección latente o que incrementen la susceptibilidad de los pacientes a la infección y, por lo tanto, inciten un proceso desmielinizante autoinmune por mimetismo molecular.⁶⁻⁸

Posterior a la comercialización de los antagonistas de FNT α , se han descrito casos de síndrome de Guillain-Barré o de polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria, con una variación considerable en el intervalo de administración inicial del fármaco y el inicio de los síntomas, que abarca desde seis semanas hasta dos años.^{6,9,10}

Caso clínico

Mujer de 65 años de edad, portadora de diabetes mellitus y artritis psoriásica diagnosticada cinco años antes del padecimiento que aquí se describe, quien había recibido metotrexate, sulfazalazina y prednisona, con poca respuesta al tratamiento, por lo que se le prescribieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas. A partir de la cuarta dosis presentó parestesias y discreta debilidad en miembros inferiores, síntomas posteriores a cada aplicación que duraban tres días y remitían espontáneamente; por lo demás, con adecuada tolerancia al fármaco. Diez días después de la octava dosis de adalimumab se inició debilidad y parestesias generalizadas, diplopía y lenguaje disártrico, que fue progresando.

La paciente fue llevada al Servicio de Urgencias del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se identificó disartria flácida, ptosis palpebral derecha, oftalmoparesia bilateral, diparesia facial, descenso del velo del paladar, reflejo nauseoso disminuido, cuadriparesia, arreflexia e hipopalestesia, sin otros hallazgos de importancia. Horas más tarde fue ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde permaneció 16 días por disautonomía y porque requería asistencia mecánica ventilatoria por insuficiencia respiratoria.

El análisis de líquido cefalorraquídeo realizado cinco días después del inicio del cuadro mostró 0 células, glucosa de 115 mg/dL (glucemia 212 mg/dL), proteínas de 87 mg/dL, tinción de Gram sin microorganismos. El resto de los exámenes de laboratorio sin anomalías. Se realizaron estudios serológicos para herpes simple tipos 1 y 2, varicela zoster, citomegalovirus, Epstein-Barr, hepatitis B y C, y virus de la inmunodeficiencia humana; todos fueron negativos. No se efectuaron estudios para anticuerpos antigangliósidos. La resonancia magnética de encéfalo no mostró alteraciones. Los estudios neurofisiológicos indicaron polineuropatía sensitivo-motora axonal, con ausencia de ondas F y reflejo H. Se suspendió el adalimumab. El tratamiento consistió en inmunoglobulina intravenosa con dosis total de 2 g/kg, con buen resultado. La paciente fue egresada después de cinco semanas de estar hospitalizada. A los tres meses del alta pudo deambular sin ayuda, aunque persistía paresia facial bilateral.

Discusión

La susceptibilidad a desarrollar síndrome de Guillain-Barré depende en parte del estado inmunogenético del huésped. Se ha postulado la sinergia entre las respuestas inmunes celulares y humorales en contra de antígenos del nervio periférico, como responsable de la inmunopatogénesis del síndrome de Guillain-Barré, implicando al FNT α y a otras citocinas en la patogénesis.¹¹

Cuando se bloquea el FNT α endógeno por inyecciones repetidas de antagonistas, aumenta la repuesta de las células T proliferativas y la producción de citocinas. Se piensa que la administración prolongada de antagonistas de FNT α incrementa la respuesta inmune al potenciar la señalización del receptor de células T y al disminuir la apoptosis de células T autorreactivas.¹² Con la administración sistemática, un antagonista del FNT α puede entrar a las raíces y a las terminaciones nerviosas motoras, donde la barrera nervio-sangre está ausente o es relativamente deficiente.^{13,14} Si esto ocurre, el FNT α en el compartimento del sistema nervioso periférico se neutraliza o se reduce. En pacientes inmunogenéticamente susceptibles puede provocar el desarrollo de síndrome de Guillain-Barré al aumentar o prolongar la respuesta de células T específicas para mielina, e incrementar el riesgo de desarrollar una neuropatía inmunamente mediada al alterar el equilibrio del FNT α y sus receptores en el sistema nervioso periférico local.

Describimos a una paciente con síndrome de Guillain-Barré diagnosticado con base en la historia y la progresión clínicas y confirmado por los hallazgos en la exploración y los estudios neurofisiológicos y del líquido cefalorraquídeo. Se excluyeron otros diagnósticos por la presentación simétrica, los resultados electromiográficos y los estudios serológicos.

Proponemos que la patogénesis pudo estar relacionada con el fármaco por el hecho de que la paciente presentaba síntomas prodrómicos con cada administración del mismo, que se resolvían espontáneamente. La sintomatología clara de síndrome de Guillain-Barré se presentó después de la administración prolongada del fármaco, como se ha informado en otros casos.¹⁵

Debemos tomar en cuenta que la inmunosupresión que se puede ocasionar con los antagonistas del FNT α puede facilitar procesos infecciosos, y esto, a su vez, puede dar lugar a daño inmune mediado por mimetismo molecular. Sin embargo, es imposible asegurar que en nuestra paciente estos eventos se debieron a una infección oportunista asociada con inmunosupresión celular inducida por adalimumab o un efecto adverso del fármaco. Hay reportes de pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron enfermedades desmielinizantes después del inicio de antagonistas de FNT α , con intervalo variable y media de presentación de cuatro meses, como sucedió con la paciente que se describe,¹⁶ en quien el síndrome de Guillain-Barré variedad polineuropatía aguda axonal sensitivo-motora se desarrolló ya sea como consecuencia directa del

fármaco, como consecuencia de algún evento disparador no relacionado, o por mimetismo molecular relacionado con infección en huésped susceptible por inmunosupresión, aunque la relación temporal con la administración del medicamento apoya la primera posibilidad.

Conclusiones

La respuesta inmune patológica prolongada e intensificada inducida por adalimumab puede asociarse con síndrome de

Guillain-Barré, lo que se sospecha por la presentación de síntomas neurológicos que aparecen después de cada administración del fármaco y por la asociación temporal. La polineuropatía aguda o subaguda se debe considerar como potencial efecto adverso del tratamiento con antagonistas de FNT α .

No podemos asegurar que el síndrome de Guillain-Barré en la paciente descrita se debió al adalimumab, pero es una explicación plausible, y esta relación debe tomarse en cuenta para decidir continuar o suspender el tratamiento con antagonistas de FNT α , debido al alto riesgo de recurrencia.

Referencias

1. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2862-2869.
2. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1255-1258. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/17456525/?tool=pubmed>
3. Ahmed M, Luggen M, Herman JH, Weiss KL, Decourten-Myers G, Quinlan JG, et al. Hypertrophic pachymeningitis in rheumatoid arthritis after adalimumab administration. *J Rheumatol* 2006;33(11):2344-2346.
4. Gil C, Legido J, Cuenca C, Santamaría A, Sacristán MV, Salvatierra C, et al. Meningitis due to *Listeria monocytogenes* during adalimumab therapy. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32(8):587-588.
5. Sillero-Sánchez M, García-Domínguez G, Asencio-Marchante JJ. Demyelinating encephalomyelitis associated with treatment with adalimumab. *Neurología* 2010;25:136-138. Disponible en <http://www.elsevier.es/es/revistas/neurologia-295/encefalomielitis-desmielinizante-asociada-al-tratamiento-adalimumab-13150558-cartas-al-editor-2010>
6. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barré and Miller-Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha, antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1429-1434. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21814/full>
7. Kurmann PT, Van Lindthoudt D, So AK. Miller-Fisher syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2009;28(1):93-94.
8. Silburn S, McIvor E, McEntegart A, Wilson H. Guillain-Barré syndrome in a patient receiving anti-tumour necrosis factor alpha for rheumatoid arthritis: a case report and discussion of literature. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):575-576.
9. Singer OC, Otto B, Steinmetz H, Ziemann U. Acute neuropathy with multiple conduction blocks after TNF alpha monoclonal antibody therapy. *Neurology* 2004;63(9):1754.
10. Alshekhlee A, Basiri K, Miles JD, Ahmad SA, Katirji B. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Muscle Nerve* 2010;41(5):723-727.
11. Hartung HP, Hughes RA, Taylor WA, Heininger K, Reiners K, Toyka KV. T cell activation in Guillain-Barre syndrome and in MS: elevated serum levels of soluble IL-2 receptors. *Neurology* 1990;40(2):215-218.
12. Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37(3):281-292.
13. Cope AP, Liblau RS, Yang XD, Congia M, Laudanna C, Schreiber RD, et al. Chronic tumor necrosis factor alter T cell responses by attenuating T cell receptor signaling. *J Exp Med* 1997;185(9):1573-1584. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2196294/?tool=pubmed>
14. Cope A, Ettinger R, McDevitt H. The role of TNF alpha and related cytokines in the development and function of the autoreactive T cell repertoire. *Res Immunol* 1997;148(5):307-312.
15. Miller FW, Hess EV, Clauw DJ, Hertzman PA, Pincus T, Silver RM, et al. Approaches for identifying and defining environmental associated rheumatic disorders. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):243-249.
16. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor ? antagonism by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 2001;44(9):1977-1983.