

Síndrome de Guillain-Barré después de trombólisis de un infarto cerebral con rtPA

Guillain-Barré syndrome following thrombolysis with rtPA in acute

Parada-Garza Juan Didier,* Ruiz-Herrera Vida Verónica,* Chiquete Erwin,** Luquín Sonia,*** Ruiz-Sandoval José Luís****,****

* Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"; Guadalajara, Jalisco, México.

** Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán"; Ciudad de México, D.F., México.

*** Servicio de Neurología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"; Guadalajara, Jalisco, México.

**** Departamento de Neurociencias. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara; Guadalajara, Jalisco, México.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se ha asociado a diversas condiciones, agentes infecciosos, trastornos linfoproliferativos, trauma, cirugía reciente, infarto agudo del miocardio y aplicación de inmunológicos. Su asociación con el uso de activador tisular del plasminógeno (rtPA) es extremadamente raro.

CASO CLÍNICO: Un hombre de 53 años fue ingresado a urgencias por un infarto cerebral en territorio de la arteria cerebral media derecha, con 2 horas de evolución y un NIHSS de 7 puntos. Después de descartar hemorragia intraparenquimatosa mediante TAC de cráneo, recibió trombólisis con rtPA. A las 24 horas la TAC de cráneo de control mostró un infarto con transformación hemorrágica, sin repercusión neurológica. Fue egresado a las 96 horas con un NIHSS de 5 puntos. Al noveno día de su egreso acudió nuevamente a urgencias por presentar debilidad generalizada, disfagia y dificultad respiratoria progresiva de 24 horas de evolución, requiriendo ventilación mecánica invasiva desde su llegada. A las 48 horas se documentó paresia del VI nervio craneal derecho y VII bilateral, cuádruplejía y arreflexia. Una RM mostró un infarto temporo-parietal derecho subagudo con transformación hemorrágica, sin evidencia de infarto de tallo. Los estudios de neuroconducción fueron anormales, con datos de polineuropatía axonal y desmielinizante motora. El paciente fue sometido a cinco sesiones de plasmaféresis sin mejoría.

CONCLUSIÓN: Este caso podría señalar una asociación entre la aplicación del trombolítico y el SGB. Sin embargo, es necesario aguardar a otros reportes para que dicha asociación sea considerada epidemiológicamente sólida. El infrecuente riesgo de SGB después de la trombólisis no debe ser un impedimento para reperfundir oportunamente a un paciente con un infarto cerebral, mediante el uso de rtPA.

Palabras clave: Activador tisular del plasminógeno, fibrinólisis, infarto cerebral, rtPA, síndrome de Guillain-Barré.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Guillain-Barré syndrome (GBS) has been associated with various conditions, infectious agents, lymphoproliferative disorders, trauma, recent surgery, acute myocardial infarction and application of immunological drugs. Its association with the use of tissue plasminogen activator (rtPA) is extremely rare.

CASE REPORT: A 53-year-old man was admitted to the emergency room for a stroke in the territory of the right middle cerebral artery, with 2 hours of evolution and NIHSS of 7 points. After discarding intraparenchymal hemorrhage by head CT, the patient received thrombolysis with rtPA. At 24 hours a control head CT showed an infarct with hemorrhagic transformation, without neurological repercussion. The patient was discharged after 96 hours with NIHSS of 5 points. On the ninth day after discharge the patient returned to the emergency room with generalized weakness, dysphagia, and progressive respiratory distress of 24 hours of evolution, requiring invasive mechanical ventilation upon arrival. At 48 hours it was documented a right VI nerve paresis, bilateral VII nerve palsy, quadriplegia and areflexia. An MRI showed a right temporo-parietal subacute ischemic stroke with hemorrhagic transformation without evidence of brain stem infarction. Nerve conduction studies were abnormal, showing motor axonal and demyelinating polyneuropathy. The patient underwent 5 sessions of plasmapheresis without improvement.

CONCLUSION: This case could point to an association between thrombolytic use and GBS. However, it is necessary to wait for many other reports before this association is considered epidemiologically sound. The rare risk of GBS after thrombolysis should not be an impediment to timely reperfusion of a patient with a stroke through the use of rtPA.

Key words: Tissue plasminogen activator, fibrinolytic, stroke, rtPA, Guillain-Barré syndrome.

Correspondencia: Dr. José L. Ruiz-Sandoval.
Servicio de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde",
Hospital 278, Guadalajara Jalisco, México. C.P. 44280. Tel.: 52(33)3613-4016,
Fax: 52(33)3614-1121, 52(33)3825-2741.
Correo electrónico: jorulej-1nj@prodigy.net.mx

Artículo recibido: Agosto 07, 2013.
Artículo aceptado: Octubre 21, 2014.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) ha sido asociado a diversas condiciones, agentes infecciosos, trastornos linfoproliferativos, trauma, cirugía reciente, infarto agudo del miocardio (IAM) y aplicación de inmunológicos.¹⁻¹³ El SGB asociado al uso del activador tisular del plasminógeno (rtPA) por cualquier indicación, es extremadamente raro.¹⁴ Reportamos el caso de un paciente con SGB asociado a trombólisis con rtPA luego de infarto cerebral agudo.

CASO CLÍNICO

Hombre de 53 años con antecedente de cardiopatía isquémica y diabetes. Fue ingresado a urgencias por presentar hemiparesia faciocorporal izquierda de dos horas de evolución con puntaje de 7 en la escala de los Institutos Nacionales de Salud para ictus isquémico (NIHSS) y estudio de TAC de cráneo normal, siendo trombolizado con rtPA en las primeras 4 horas. A las 24 horas la TAC de cráneo de control mostró un infarto temporal derecho con transformación hemorrágica, sin repercusión neurológica, razón por la cual fue egresado a las 96 horas con NIHSS de 5 puntos. Al noveno día de su egreso acudió nuevamente al Servicio de Urgencias por presentar debilidad generalizada, disfagia y dificultad respiratoria progresiva de 24 horas de evolución, requiriendo ventilación mecánica invasiva a su llegada. En los exámenes generales se documentó leucocitosis de 23,700/mm³, con neutrofilia de 21,400/mm³ y hemoglobina de 17 g/dL. La radiografía de tórax mostró infiltrado en base pulmonar derecha compatible con neumonía por broncoaspiración, por lo cual se inició manejo con piperacilina y tazobactam.

A las 48 horas fue evaluado con efectos de sedación mínima, documentándose paresia del VI nervio craneal derecho y VII periférico bilateral, así como cuadriplejía y arreflexia. Se obtuvo entonces una RM de cráneo, la cual mostró un infarto temporo-parietal derecho subagudo con transformación hemorrágica, sin evidencia de infarto cerebral en tallo. Se solicitaron estudios de neuroconducción resultando anormales con datos de neuropatía axonal y desmielinizante motora. Las serologías para VIH, hepatitis B y C fueron negativas. El paciente fue sometido a cinco sesiones de plasmaféresis sin mejoría, complicando su estancia con neumonía, sepsis y falla orgánica múltiple, falleciendo a las dos semanas.

DISCUSIÓN

La asociación de ictus de cualquier tipo y el SGB no ha sido descrita en la literatura. Existe el reporte de caso de un paciente con SGB y hemorragia subaracnoidea, sin embargo, ésta fue de causa traumática.² La inexistencia de casos de SGB posterior a cualquier tipo de ictus es confirmada en la práctica clínica diaria.

Ahora bien, se han reportado pacientes con SGB asociados con el empleo de agentes trombolíticos como la estreptoquinasa desde los años 80, administrados principalmente a pacientes con tromboembolia pulmonar (TEP), trom-

bosis venosa profunda (TVP) e infarto agudo al miocardio(IAM).¹⁵⁻²⁴ En 1994 Ancillo, *et al.* reportaron un paciente con SGB luego del uso de anistreplasa como terapia trombolítica de un IAM.²⁵

El SGB asociado a terapia trombolítica con rtPA para infarto cerebral agudo ha sido descrito en un solo caso. Bersano, *et al.* reportaron una paciente de 71 años de edad que presentó un SGB al mes de recibir terapia trombolítica con alteplasa para un infarto cerebral.¹⁴ Es preciso aclarar que en ese mismo caso hubo transformación hemorrágica del infarto, con presencia de un hematoma que requirió de drenaje quirúrgico. Lo anterior es relevante debido a que en la literatura hay múltiples reportes de casos de SGB posterior a trauma cráneo-facial e intervenciones neuroquirúrgicas.^{1-3,8-13} En el caso que reportamos también existió transformación hemorrágica del infarto, aunque no ameritó de ninguna intervención quirúrgica. En cualquier caso, como se mencionó anteriormente, no existen descripciones de pacientes con SGB e ictus isquémico con transformación hemorrágica o ictus hemorrágico.

En una revisión de al menos una docena de casos de SGB asociados al uso de trombolíticos por cualquier indicación médica reportados en la literatura a partir de 1983 es de destacar lo siguiente:

- La mayoría de casos se han asociado al uso de estreptoquinasa.
- Respecto al género y edad, existe un predominio de hombres con edad promedio mayor a los casos de SGB sin esta asociación.
- El intervalo entre la aplicación del trombolítico y el inicio de los síntomas del SGB es de dos semanas.
- El patrón electrofisiológico desmielinizante predomina sobre las formas axonales.
- En los casos con estudio de LCR (líquido cefalorraquídeo), existe disociación cito-proteica con alto contenido de proteínas.
- La mortalidad es mayor a la reportada que para los casos con SGB idiopáticos^{4,5} (Tabla 1).

El mecanismo preciso para explicar la asociación entre el SGB y el uso de trombolíticos no se conoce con certeza. Se han postulado varios mecanismos, entre ellos los de trasfondo inmunológico, inflamatorio e infeccioso.^{7,22,26,27} En cuanto al aspecto inmunogénico de los trombolíticos, una menor pureza de los mismos podría explicar los primeros casos de SGB.¹⁵⁻²⁵ Kaiser, *et al.* reportaron títulos elevados en suero y en líquido cefalorraquídeo de IgG, IgM e IgA en un paciente con SGB posterior a la administración de estreptoquinasa.¹⁵ Los trombolíticos de última generación suponen procesos de elaboración con menos componentes inmunogénicos, explicando la menor frecuencia de reportes de SGB asociados a su uso en los últimos años.^{14,27-30}

La revisión al sistema de fármaco-vigilancia del productor y distribuidor de rtPA actualizada al momento del presente reporte destaca varios efectos adversos relacionados a su uso, entre los cuales se encuentran el sangrado sistémico, la

Tabla 1. Hallazgos clínicos y paraclínicos en pacientes con SGB asociados con el uso de trombolíticos.

Autor y año	Género/edad	Indicación del trombolítico	Trombolítico	Días entre trombolítico y síntomas neurológicos	Hallazgos electro-Fisiológicos	LCR (células/proteínas en mg/dL)	Tratamiento	Evolución al egreso hospitalario
Eden KV, 1983	M/55	Trombosis venosa de miembro torácico derecho	Estreptoquinasa	11	No especificado	-	Prednisona	Buena
Leaf DA, 1984	M/65	IAM	Estreptoquinasa	9	Desmielinizante motor	6/293	No especificado	Regular
Cicale M, 1987	M/73	TEP	Estreptoquinasa	13	Desmielinizante sensorio-motor	2/80	Plasmaféresis	Regular
Roquer J, 1990	M/55	IAM	Estreptoquinasa	15	Desmielinizante sensorio-motor	0/126	No especificado	Buena
Barnes D, 1992	M/45	IAM	Estreptoquinasa	21	Desmielinizante motor	0/2000	Plasmaféresis	Buena
Kaiser R, 1993	M/63	IAM	Estreptoquinasa	9	Desmielinizante y axonal	1/ 1400	Prednisolona	Buena
Ancillo P, 1994	M/58	IAM	Anistreplasa	15	Desmielinizante sensorio-motor	0/235	Metilprednisolona	Muerte
Taylor VE, 1995	-	IAM	Estreptoquinasa	-	-	-	-	-
Eshraghian A, 2010	M/70	TEP	Estreptoquinasa	-	-	-	-	-
Okuyan E, 2010	M/52	IAM	Estreptoquinasa	12	Desmielinizante sensorio-motor	4/90	Plasmaféresis, IGIV	Buena
Bersano A, 2010	F/71	Infarto cerebral	Alteplasa	18	Desmielinizante sensorio-motor	-/216	IGIV	Buena
Presente caso	M/53	Infarto cerebral	Alteplasa	30	Desmielinizante motor	6/377	IGIV	Buena
				8	Desmielinizante y axonal motor	-	Plasmaféresis	Muerte

hemorragia intracerebral, hipotensión, arritmias y reacciones alérgicas (angioedema, prurito, rash), entre otros. No encontrando ningún caso de SGB.³¹

CONCLUSIÓN

El SGB no se asocia a ictus *per se*, siendo más plausible las hipótesis inmunogénicas relacionadas con la terapia con trombolíticos o a otras condiciones no bien identificadas. En México, donde la trombólisis del ictus isquémico es practicada con una frecuencia menor al 3%,³² el reporte del presente caso no debe considerarse como un obstáculo para esta indicación bien evidenciada. El reporte de más casos definirá mejor esta eventual relación causal.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

No existen potenciales conflictos de intereses para ninguno de los autores, en este informe científico.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

REFERENCIAS

- Gensicke H, Datta AN, Dill P, Schindler C, Fischer D. Increased incidence of Guillain-Barré syndrome after surgery. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1239-44.
- De Freitas GR, De Freitas MR, Ferreira MC. Guillain-Barré syndrome and head trauma. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55: 315-8.
- Duncan R, Kennedy PG. Guillain-Barré syndrome following acute head trauma. *Postgrad Med J* 1987; 63: 479-80.
- van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008; 7: 939-50.
- Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2294-304.
- McDonagh AJ, Dawson J. Guillain-Barré syndrome after myocardial infarction. *Br Med J* 1987; 294: 613-4.
- Ng E, Stafford PJ. Guillain-Barré syndrome after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003; 90: 129-30.
- Cheng J, Kahn DE, Wang MY. The acute motor-sensory axonal neuropathy variant of Guillain-Barré syndrome after thoracic spine surgery. *J Neurosurg Spine* 2011; 15: 605-9.
- Son DW, Song GS, Sung SK, Kim SH. Guillain-Barré syndrome following spinal fusion for thoracic vertebral fracture. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 50: 464-7.
- Foubert-Samier A, Penchet G, Yekhelef F, Lemasson G, Sibon I. Guillain-Barré syndrome secondary to cranial surgery: direct or fortuitous relationship? *Neurochirurgie* 2005; 51: 604-6.
- Puertas-Muñoz I, Miranda-Lloret P, Lagares A, Ramos-González A. Guillain-Barré syndrome following resection of glioblastoma multiforme. *Rev Neurol* 2004; 39: 1137-9.
- McCabe PH, Blakeslee MA, Tenser RB. Guillain-Barré syndrome after thalamotomy for tremor in MS. *Neurology* 1998; 5: 1229-30.
- Riebel GD, Heller JG, Hopkins LC. Guillain-Barré syndrome after an operation on the spine. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 1565-7.
- Bersano A, Santoro D, Prella A, Lanfranconi S, Ranieri M, Tadeo CS, Bresolin N, Baron PL. Guillain-Barré syndrome after rtPA therapy for acute stroke. *Neurol Sci* 2010; 31: 867-9.
- Kaiser R, Kaufmann R, Czygan M, Lang H, Lücking CH. Guillain-Barré syndrome following streptokinase therapy. *Clin Investig* 1993; 71: 795-801.

16. Cicale MJ. Guillain-Barré syndrome after streptokinase therapy. *South Med J* 1987; 80: 1068.
17. Okuyan E, Cakar MA, Dinckal MH. Guillain-Barré syndrome after thrombolysis with streptokinase. *Cardiol Res Pract* 2010: 315856.
18. Eshraghian A, Eshraghian H, Aghasadeghi K. Guillain-Barré syndrome after streptokinase therapy for acute myocardial infarction. *Intern Med* 2010; 49: 2445-6.
19. Roquer J, Herraiz J, Arnau D, Serrat R. Guillain-Barré therapy syndrome after streptokinase. *Acta Neurol Scand* 1990; 82: 153.
20. Eden KV. Possible association of Guillain-Barré syndrome with thrombolytic therapy. *JAMA* 1983; 249: 2020-1.
21. Leaf DA, MacDonald I, Kliks B, Wilson R, Jones SR. Streptokinase and the Guillain-Barré syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100: 617.
22. Barnes D, Hughes RA. Guillain-Barré syndrome after treatment with streptokinase. *Br Med J* 1992; 304: 1225.
23. Taylor BV, Mastaglia FL, Stell R. Guillain-Barré syndrome complicating treatment with streptokinase. *Med J Aust* 1995; 162: 214-5.
24. Arrowsmith JB, Milstien JB, Kuritsky JN, Murano G. Streptokinase and the Guillain-Barré syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 302.
25. Ancillo P, Duarte J, Cortina JJ, Sempere AP, Clavería LE. Guillain-Barré syndrome after acute myocardial infarction treated with anistreplase. *Chest* 1994; 105: 1301-2.
26. Prüss H, Iggena D, Baldinger T, Prinz V, Meisel A, Endres M, Dirnagl U, et al. Evidence of intrathecal immunoglobulin synthesis in stroke: a cohort study. *Arch Neurol* 2012; 69: 714-7.
27. Linnik W, Tintinalli JE, Ramos R. Associated reactions during and immediately after rtPA infusion. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 234-9.
28. Zwickl CM, Hughes BL, Pirooz KS, Smith HW, Wierda D. Immunogenicity of tissue plasminogen activators in rhesus monkeys: antibody formation and effects on blood level and enzymatic activity. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 30: 243-54.
29. Katsutani N, Yoshitake S, Takeuchi H, Kelliher JC, Couch RC, Shionoya H. Immunogenic properties of structurally modified human tissue plasminogen activators in chimpanzees and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1992; 19: 555-62.
30. Rudolf J, Grond M, Prince WS, Schmülling S, Heiss WD. Evidence of anaphylaxis after alteplase infusion. *Stroke* 1999; 30: 1142-3.
31. http://www.actilyse.com/wcms_pm/actilyse_com_prod/com/Main/efficacy/adverse_reactions/side_effects/index.htm
32. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Chiquete E, León-Jiménez C, Arauz A, Villarreal-Carega J, et al. Acute care and one-year outcome of Mexican patients with first-ever acute ischemic stroke: the PREMIER study. *Rev Neurol* 2010; 51: 641-9.