

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO COMO COMPLICACIÓN DE LA INFUSIÓN DE GAMMA-GLOBULINA

Macarena de la Fuente, Guido Falcone, Javier Moschini, Sebastián Ameriso; Martín Nogues

DEPTO. DE NEUROLOGÍA - INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA.
FLENI.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain Barré (SGB) es una polineuropatía desmielinizante aguda caracterizada clínicamente por la presencia de debilidad progresiva en dos o más miembros asociado a hipo o arreflexia osteotendinosa.^{1,2} El líquido cefalorraquídeo presenta característicamente aumento de proteínas con celularidad conservada mientras que en los estudios electrofisiológicos se observa bloqueo de la conducción multifocal con disminución de velocidad de conducción y prolongación de la latencia de onda F³.

El síndrome de Miller-Fisher es una variante clínica del mismo caracterizada por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, asociado a lentificación leve en la velocidad de conducción motora, con escasa evidencia de bloqueo de conducción y reducción de las amplitudes sensitivas en forma desproporcionada a la lentificación de la velocidad de conducción. En la mayoría de los casos se detectan anticuerpos contra el gangliósido GQ1b en suero. Algunos pacientes pueden debutar con estos síntomas y desarrollar luego SGB clásico.^{4,5}

La administración de gamma-globulina representa una recomendación grado A en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré en aquellos pacientes que requieren ayuda para deambular dentro de las 2 semanas del inicio de los síntomas neuropáticos.⁶

Aunque con un menor grado de evidencia también se utiliza inmunoglobulina endovenosa en el tratamiento del síndrome de Miller-Fisher.⁷

Si bien dicha droga presenta un adecuado perfil de seguridad, en menos del 5 % de los casos, se han reportado efectos adversos serios incluyendo anafilaxia, necrosis tubular aguda y eventos tromboembólicos,⁸ los cuales se observan con mayor frecuencia en pacientes con factores de riesgo vasculares como edad avanzada, hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia y fibrilación auricular.

Se presenta un paciente que desarrolla un cuadro compatible con síndrome de superposición Guillain-Barré/Miller Fisher, que presentó agravamiento de su sintomatología luego de la administración de inmunoglobulina endovenosa, interpretándose secundario a un extenso ACV isquémico de territorio posterior.

CASO CLÍNICO

Paciente de 57 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus tipo II, HTA, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, en tratamiento antiagregante con aspirina. Consultó por debilidad y parestesias en 4 miembros de 48 horas de evolución, constatándose al examen físico oftalmoparesia, cuadriparesia moderada, arreflexia generalizada, ataxia axial y apendicular moderada. La punción lumbar mostró un líquido cefalorraquídeo acelular con proteinorraquia de 42 mg/%.

En el electromiograma (EMG) con velocidades de conducción se observaron latencias motoras y sensitivas prolongadas, velocidad de conducción disminuida y respuestas F con latencias prolongadas.

Se interpretó el cuadro como síndrome de superposición Guillain-Barré/Miller-Fisher. Se decidió iniciar tratamiento con gamma-globulina en plan de recibir 400 mg/kg/día por 5 días. A las 48 horas de iniciada la infusión se instalaron el deterioro del sensorio y la progresión del cuadro atáxico en forma súbita.

Se realizó RM de cerebro: extensa lesión cortico-subcortical, hiperintensa en FLAIR, T2 y difusión que involucra ambos hemisferios cerebelosos, vermis y lóbulo occipital izquierdo. Angio-RM de vasos intracraneanos: marcada estenosis a nivel distal de la arteria basilar.

Se interpretaron dichos hallazgos como ACV isquémico secundario a trombosis de la arteria basilar.

DISCUSIÓN

La terapia con IgG en alta dosis representa un tratamiento habitual en múltiples enfermedades neurológicas inmuno-mediadas. Aunque generalmente es bien tolerada, existirían ciertos factores de riesgo, como edad avanzada, enfermedad vascular previa, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, gammopatías monoclonales, ritmo de infusión rápido que expondrían a dichos pacientes a presentar mayor frecuencia de eventos tromboembólicos.^{9,10}

Se plantearon múltiples mecanismos a través de los cuales se podrían desencadenar estas complicaciones como hiperviscosidad sanguínea, entecimiento del flujo capilar, vasoespasmo o activación de la cascada de coagulación (a través de la presencia de factor XI en los preparados de IgG).¹¹

La infusión de IgG podría generar incremento en la viscosidad sanguínea, debido a la formación de innumocomplejos, y el aumento de la agregación plaquetaria y de los niveles plasmáticos de IgG.

La viscosidad sanguínea mayor de 2,5 cp (normal 1,2-1,8 cp) aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos como stroke, infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar.^{12,13}

La misma puede elevar hasta 5 veces su valor basal luego de la infusión de IgG, siendo su incremento máximo dentro de las primeras 48 ho-

ras, para declinar un 50% a las 72 horas, retornando a niveles basales luego de 21 a 28 días. La vida media de la misma es de 18-32 días.¹²

El aumento de la viscosidad sanguínea puede afectar el flujo sanguíneo a nivel capilar, promoviendo el agregado de inmunoglobulinas, lo cual en los pacientes con los factores de riesgo previamente mencionados podría generar pequeños cambios reológicos que desencadenarían eventos tromboembólicos.^{14,15}

Nuestro paciente presentaba múltiples factores de riesgo, vasculares como DBT, HTA, enfermedad vascular periférica, por lo cual estaría expuesto a desarrollar este tipo de complicaciones. Además existe una relación temporal clara entre el momento de máximo aumento en la viscosidad y la presentación del stroke (a las 48 hs de iniciar la infusión).

Dentro de los diagnósticos diferenciales, surge que el paciente presentó desde el inicio de la enfermedad un ACV isquémico de territorio posterior, ya que si bien la clínica es compatible con un síndrome de superposición Guillain-Barré/Miller-Fisher y presentaba cambios en el E.M.G. como latencias prolongadas y velocidad de conducción disminuida, la arreflexia podría formar parte de la neuropatía diabética y no se observaban alteraciones en el líquido cefalorraquídeo lo cual puede explicarse por la falta de evolución del cuadro (se puede presentar con LCR normal dentro de los 7 días de iniciada la clínica).² Asimismo, al paciente se le realizó RMN de encéfalo al ingreso, cuando los síntomas tenían 48 horas de evolución, la cual no presentó hallazgos relevantes en la secuencia de difusión.

En cuanto a los cambios del estudio electrofisiológico, el valor del mismo en el diagnóstico precoz del síndrome Guillain-Barré/Miller-Fisher es menor dado la superposición de los hallazgos entre la neuropatía diabética y el síndrome de Guillain-Barré. El paciente presentó abolición de las respuestas sensitivas (SNAPs) de nervios de miembros superiores, un dato que apoya el diagnóstico de SGB en los primeros días de la enfermedad (junto a la desaparición de los reflejos osteotendinosos). Gordon y Wilbour han reportado como una de las alteraciones electrofisiológicas más precoces del SGB, la combinación de potenciales sensitivos (SNAPs) normales en miembros inferiores con potenciales de bajo voltaje o ausentes en miembros superiores.¹⁶

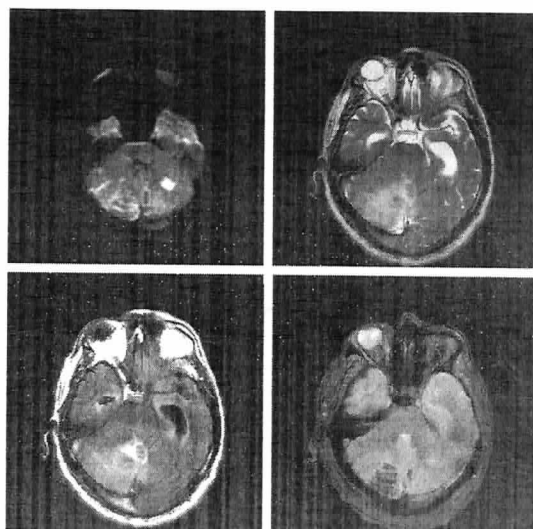


Figura 1: RMN secuencias difusión, T2, FLAIR y GRE.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con Inmunoglobulina Intravenosa en pacientes con factores de riesgo vascular es una indicación que debería realizarse con precaución, dado que los efectos adversos de origen trombótico representan una complicación infrecuente pero potencialmente grave

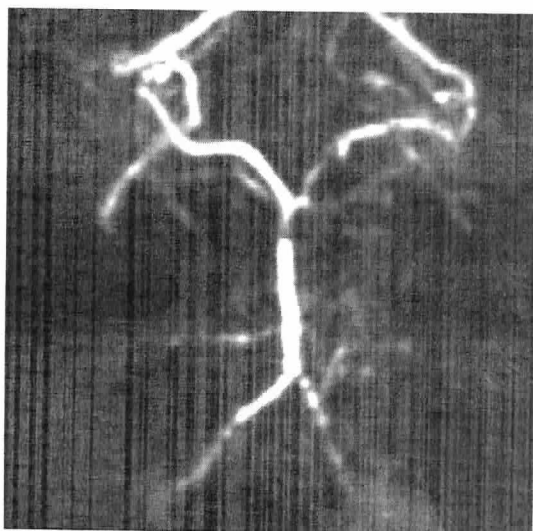


Figura 2: Angio-RM: estenosis distal arteria basilar.

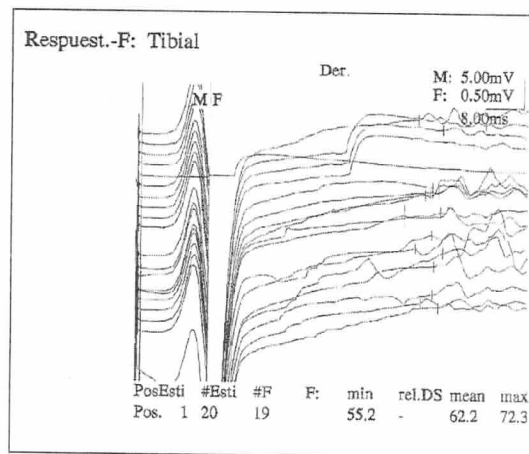


Figura 3: Respuestas F con latencias prolongadas.

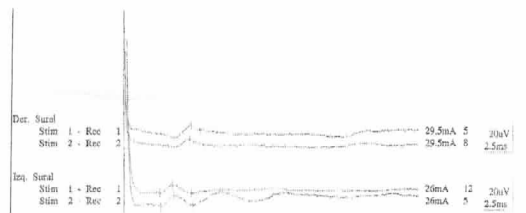
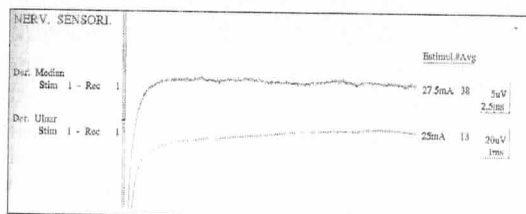


Figura 4: Potenciales de acción sensitivos (SNAPs). Registro con electrodos de superficie. Nótese la abolición de las respuestas en miembros superiores.

Tabla 1: Estudio de conducción nerviosa: nervios motores.

Nervio motor	Latencia (mseg)	Amplitud (mV)	% de amplitud	Vel de conducción
Mediano derecho				
Distal	4.8	6.5		
Proximal	9.8	4.5	-32	50.0
Cubital derecho				
Distal	3.6	8.9		
Proximal	9.4	7.4	-16	53.4
Tibial derecho				
Distal	7.4	9.0		
Proximal	16.3	8.0	-11	46.1
Tibial izquierdo				
Distal	5.0	16.0		
Proximal	15.0	9.4	-41	42.0
Peroneo derecho				
Distal	6.0	5.1		
Proximal	13.8	5.2	1	39.7
Peroneo izquierdo				
Distal	4.1	5.8		
Proximal	11.9	5.1	-13	38.5

Tabla 2: Estudio de conducción nerviosa: nervios sensitivos.

Nervio Sensitivo	Latencia (mseg)	Amplitud (uV)	Vel de conducción (m/seg)
Safeno externo derecho	5.8	4.4	37.2
Safeno externo izquierdo	4.2	5.1	38.7

REFERENCIAS

- Asbury AK, Comblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(suppl):S21-4.
- Hadden RD, Hughes RA. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(suppl II):ii9-ii14.
- Leiguarda R. *Neurología* 1ra Edición, El Ateneo, Buenos Aires, 2005.
- Micheli F, Noguez M, Asconapé J, et al. *Tratado de Neurología Clínica* 1ra Edición, Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2002.
- Turner B, Wills AJ. Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy in a patient with Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:790-791.
- Hughes RAC, Wijdicks EFM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2003;61:736-740.
- Jacobs BC, O'Hanlon GM, Bullens RW, et al. Immunoglobulins inhibit pathophysiological effects of anti-GQ1b positive sera at motor nerve terminals through inhibition of antibody binding. *Brain* (2003);126:2220-2224.
- Brannagan III TH, Nagle KJ, Lange DJ, et al. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-677.
- Vucic S, Siao Tick Chong P, Dawson KT, et al. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin treatment. *Eur Neurol* 2004;52:141-144.
- Carress JB, Cartwright MS, Donofrio DP, et al. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. *Neurology* 2003;60:1822-1824.
- Brown H, Ballas Z. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(4):797-798.
- Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle & Nerve* 1999;22:1479-97.
- Okuda D, Flaster M, Frey J, Sivakumar K. Arterial thrombosis induced by IVIg and its treatment with tPA. *Neurology* 2003;60:1825-1826.
- Dalakas MC, Clark WM. Strokes, thromboembolic events, and IVIg. *Neurology* 2003;60:1736-1737.
- Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity. *Neurology* 1994;44:223-226.
- Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol* 2001;58:913-917.