Rev. Chil. Pediatr. 63 (5); 261-264, 1992

Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de las polineuropatías agudas desmielinizantes

Elba Wu H.¹; Ana María Álvarez P.¹; Carlos Acevedo S.²;
María Isabel Almarza B.³; Carmen Larrañaga L.¹; Jacqueline Malig M.⁴

Treatment of acute demyelinating polineuropathy with intravenous immune globulin

The management of acute demyelinating polineuropathy is currently a controversial issue, particularly in Guillain Barré syndrome. Nowadays the use of intravenous immune globulin (IVIG) in these patients has been proposed, given its beneficial effects upon the immune system, which seems to play a role in the pathogenesis of these diseases. The clinical cases of three pediatric male patients with severe acute demyelinating polineuropathy, who were treated with high doses of IVIG are described. All three boys showed fast clinical relief and functional muscular activity recovery after only a short period of assisted mechanical ventilation in the two cases in which it was indicated, including ability to walk, which recovered before fifteen days after the beginning of treatment.

(Key words: Acute demyelinating polineuropathy, intravenous immune globulin.)

-
1. Unidad de Infecciosos, Servicio y Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Hospital San Juan de Dios, Servicio Salud Metropolitano Occidente, Facultad de Medicina, División Ciencias Médicas Occidente, Universidad de Chile.
 2. Servicio de Neuropsiquiatría Infantil, Servicio Salud Metropolitano Occidente.
 3. Servicio de Pediatría, Hospital Parroquial de San Bernardo.
 4. Becada. Servicio y Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina, División Ciencias Médicas Occidente, Universidad de Chile.

De las polineuropatías agudas desmielinizantes, el síndrome de Guillain Barré es, sin duda, una de las más frecuentes, con una incidencia más o menos uniforme de 0,6 a 1,9 casos por 100 000 habitantes, pudiendo afectar a personas de todas las edades y razas^{1,2}. Las manifestaciones clínicas de este síndrome son variadas. Su expresión clínica clásica es la parálisis flácida ascendente y simétrica, pero también puede comprometer la musculatura respiratoria, los nervios craneales y, con menor frecuencia, la vía sensitiva y el sistema nervioso autónomo¹⁻⁴. El diagnóstico de las polineuropatías agudas desmielinizantes se basa, además de la presentación clínica, en alteraciones del líquido cefalorraquídeo como disociación albúmino-citológica, que se observa en el síndrome de Guillain Barré y, especialmente, en la electromiografía, que muestra signos de desmielinización¹⁻⁵.

La patogenia de estas afecciones no está clara, algunos postulan un mecanismo inmune humoral, ya que se ha encontrado en estos pacientes anticuerpos contra la mielina de nervios periféricos, mientras otros plantean alteraciones en la inmunidad celular¹. En su tratamiento, además de la terapia de sostén, se ha preconizado el uso de plasmaféresis en las formas severas⁵ y, más recientemente, de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) que, además de acelerar la recuperación clínica, disminuiría los costes y riesgos de la plasmaféresis, entre estos últimos los trastornos hemodinámicos y la posibilidad de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)⁵⁻¹⁰.

En este informe se describe la respuesta clínica obtenida en tres niños con polineuropatía desmielinizante aguda, que fueron tratados con inmunoglobulina por vía intravenosa. La preparación empleada es elaborada comercialmente a pH 4, en presencia de sólo trazas de pepsina, lo que deja intacta la molécula de gammaglobulina.

Pacientes

1. Varón de 10 años 6 meses de edad, sin antecedentes mórbidos. Ingresó al hospital tras dos días de evolución con mareos, decaimiento, diplopia y dificultad para deglutir; sin cefalea ni fiebre. Al ingresar había paresia de los nervios craneales VI y X par. El examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo y la tomografía axial computarizada (TAC) con medio de contraste eran normales. Evolucionó con deterioro progresivo de nervios craneales (paresia de III, IV, V, VII, X y XI pares y parálisis de VI y IX pares), parálisis de las

extremidades y paresia de los músculos respiratorios, por lo que fue necesario conectarle a ventilador mecánico al quinto día de hospitalización. Con el diagnóstico de síndrome de Guillain Barré se le dio tratamiento con IGIV en dosis de 330 mg · kg · día durante cuatro días. La búsqueda de agentes virales (serología y aislamiento viral en aspirado nasofaríngeo, líquido cefalorraquídeo, orina y deposiciones), la de bacterias y la serología para *Mycoplasma pneumoniae* dieron resultados negativos. A los tres días de uso de IGIV se registró detención del deterioro funcional progresivo de extremidades; a los cinco días se retiró el apoyo ventilatorio y era capaz de sentarse sin apoyo, y once días después podía caminar sin apoyo. El compromiso de pares craneales presenta una regresión más lenta, siendo dado de alta a los 31 días de hospitalización, con leve compromiso parético de VI y X par craneal. El alta se prolonga hasta 31 días por motivos socioeconómicos.

2. Varón previamente sano, edad 12 años 10 meses, con historia reciente de diarrea autolimitada. Cuatro días antes de ingresar notó falta de fuerzas en las extremidades inferiores, que luego ascendió a las superiores; un día después no podía caminar, agregándose dificultad para hablar y deglutir. No tenía fiebre ni signos de hipertensión intracraneana. En el examen inicial había tetraparesia flácida, hiporreflexia y deterioro progresivo de los nervios craneales (III, VI, VII, IX, X, XI y XII pares); disociación albúmino-citológica en el líquido cefalorraquídeo y ausencia de signos de hemorragia o proceso expansivo intracraneales en la tomografía axial. Por estas manifestaciones y la aparición de compromiso de musculatura respiratoria se planteó el diagnóstico de síndrome de Guillain Barré, indicándose ventilación mecánica e IGIV en dosis de 400 mg · kg · día durante cuatro días sucesivos. Los estudios para virus, bacterias y *M. pneumoniae* dieron resultados negativos. En un nuevo examen de líquido cefalorraquídeo persistía la disociación albúmino-citológica y la electromiografía, realizada a los 15 días de hospitalización, mostraba moderado compromiso neurogénico sensitivo-motor en regresión, predominantemente de extremidades inferiores, con velocidad de conducción motora disminuida. La evolución fue satisfactoria y rápida, pues mejoró notablemente la fuerza de extremidades a los dos días de tratamiento con IGIV, lo que, junto con la recuperación de la capacidad mecánica respiratoria, permitieron retirarlo del respirador a los cinco días de iniciada la asistencia ventilatoria. El deterioro de los pares craneales se recuperó más lentamente, especialmente el de VII par, siendo capaz de alimentarse por la boca al sexto día y caminar sin ayuda al octavo. Fue dado de alta 12 días después de ingresar.

3. Varón de 11 años 3 meses de edad, atleta. Sus molestias iniciales fueron debilidad, alteración de la sensibilidad y dolor en extremidades inferiores, seguidos de limitación funcional progresiva, incapacidad para correr y subir escaleras, se cansaba al caminar y notaba pérdida de fuerzas en extremidades superiores. Al examinarle había tetraparesia simétrica, con mayor compromiso crural, arreflexia, disestesias en extremidades inferiores, hipotonía global, sin alteraciones de los pares craneales. A las tres semanas de evolución se describía, en la electromiografía, evidencia de polineuropatía sensitivo-motora de las 4 extremidades, que predominaba en las inferiores, con signos de desmieliniza-

ción severa. El examen citoquímico y el análisis de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, con respecto al suero, fueron normales. No se realizaron estudios microbiológicos. El paciente evolucionó sin fiebre, con aumento de la tetraparesia y sin afección de los pares craneales. A las 3 semanas de evolución presentó dolor abdominal intenso, sin poderse precisar su origen, por lo que se hospitalizó en una clínica privada, indicándosele corticosteroides durante cinco días, sin resultados positivos, al cabo de los cuales se le dio IGIV en dosis de 400 mg · kg · día por cuatro días. En la semana siguiente, con IGIV se observó disminución y luego desaparición de los dolores abdominal y de las extremidades inferiores. La marcha se recuperó a los 15 días de tratamiento y sólo por poco tiempo persistió leve debilidad muscular simétrica. A los dos meses de realizado el tratamiento con IGIV fue capaz de reiniciar su actividad deportiva normal.

Comentario

El manejo de los pacientes con polineuropatía desmielinizante aguda es tema de controversia, ya que hasta ahora los beneficios de algunos tratamientos como corticoides y plasmaféresis no han sido del todo probados⁹. La terapia de sostén es, sin lugar a dudas, uno de los pilares del tratamiento. Hasta 30% de los casos que son diagnosticados como síndrome de Guillain Barré presentan compromiso respiratorio y pueden requerir de ventilación mecánica por largo tiempo, con los consiguientes riesgos vitales y postergación de la recuperación motora por semanas. La hospitalización prolongada, la utilización de unidades de tratamiento intensivo y el empleo, preconizado hasta hace poco tiempo, de plasmaféresis, implican no pocos riesgos y alto coste¹⁻⁵. Más recientemente se ha propuesto el uso de IGIV en estos casos, cuya patogenia sería inmunitaria⁵⁻¹³. Los posibles mecanismos de acción de la IGIV serían la eliminación de complejos inmunes circulantes, provisión de anticuerpos antiidiotipos, disminución selectiva de la concentración de anticuerpos patogénicos y bloqueo de los receptores Fc de linfocitos y macrófagos⁷. También se ha postulado que actuaría impidiendo el daño tisular mediado por complemento o linfocitos citotóxicos¹¹. El análisis preliminar de un gran estudio randomizado, multicéntrico, de EE.UU., en que se compara el uso de IGIV y plasmaféresis en pacientes con síndrome de Guillain-Barré, muestra mejor recuperación funcional de los pacientes que recibieron IGIV. No todas las preparaciones de IGIV producirían estos beneficios, ya que algunas son elaboradas con

técnicas que, como el uso de plasmina u otros métodos, dañan la estructura y funcionalidad de los anticuerpos. Para que las IGIV tengan una acción óptima, se requiere que estén constituidas en mayor proporción por inmunoglobulinas de forma monomérica, la distribución de clases y subclases sea lo más semejante posible al plasma y la fracción Fc esté indemne.

En los pacientes que se comentan, tratados con IGIV en altas dosis por cuatro días sucesivos, se observó detención de la evolución de la enfermedad, rápida disminución de los signos clínicos de la enfermedad y mejoría clínica, o que sugiere que este tratamiento representa un avance, pues disminuye la duración de la enfermedad, la posibilidad de complicaciones, la letalidad y los costes.

Resumen

El manejo de las polineuropatías agudas desmielinizantes está aún en discusión, especialmente el síndrome de Guillain-Barré. El empleo de inmunoglobulina con molécula intacta por vía endovenosa y los efectos benéficos observados en coincidencia con su uso, se ilustran en tres pacientes varones de 10 años 6 meses, 11 años 3 meses y 12 años 10 meses, respectivamente, todos ellos severamente afectados —los dos primeros con compromiso de los músculos respiratorios—, que fueron tratados con dosis altas, de 300 a 400 mg · kg · día durante cuatro días, con rápida recuperación clínica, manifestada por apoyo ventilatorio de corta duración en los casos que lo requirieron y reinicio de la marcha espontánea en menos de 15 días después del tratamiento.

(Palabras claves: Polineuropatía desmielinizante aguda, síndrome de Guillain-Barré, inmunoglobulina intravenosa.)

Referencias

1. England JD: Guillain-Barré Syndrome. *Annu Rev Med* 1990; 41: 1-6.
2. Rantala H, Uhari N, Niemelä M: Occurrence, clinical manifestation, and prognosis of Guillain-Barré Syndrome. *Arch Dis Child* 1991; 66: 706-709.
3. Masucci EF, Kurtzke JF: Diagnostic criteria for the Guillain-Barré Syndrome. An analysis of 50 cases. *J Neurol Sci* 1971; 13: 483-501.
4. Asbury AK, Cornblath DR: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 1989; 7 (suppl): 21-27.

5. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré Syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096-1104.
6. *Shahar E, Murphy G, Roifman Ch*: Benefit of intravenously administered immune serum globulin in patients with Guillain-Barré Syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 141-144.
7. *Stiehm ER*: New uses for intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 1991; 325: 123-125.
8. *Cook JD, Delgado MR, Soutter-Glass D*: Treatment of childhood autoimmune polyneuropathy: III Gammaglobulin. *Neurology* 1987; 37 (suppl 1): 253.
9. *Kleyweg RP, Van der Meché FGA, Meulstree J*: Treatment of Guillain-Barré Syndrome with high dose gammaglobulin. *Neurology* 1988; 38: 1639-1641.
10. *Mauro G*: Un cas de syndrome de Guillain-Barré traité par fortes doses d'immunoglobulines par voie intraveineuse. *Rev Neurol (Paris)*. 1989; 145: 731-732.
11. *NIH Consensus Conference*. Intravenous immune-globulin. Prevention and treatment of disease. *JAMA* 1990; 264: 3189-3193.
12. *Van der Meché FGA, Schmitz PIM and The Dutch Guillain-Barré Study Group*: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-1129.
13. *Ropper A*: The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1130-1136.