

## Neuropatía paraneoplásica asociada a anti-Hu simulando una variante axonal de Guillain-Barré<sup>☆</sup>



### Anti-Hu associated paraneoplastic neuropathy simulating an axonal variant of Guillain-Barré syndrome

Sr. Editor:

La neuropatía axonal aguda, motora o sensitivo-motora, es una forma grave e infrecuente del síndrome de Guillain-Barré (SGB)<sup>1</sup>. Aunque suele relacionarse con una etiología infecciosa, de forma excepcional puede presentarse como un síndrome paraneoplásico<sup>2</sup>, por lo que consideramos de interés la comunicación de un nuevo caso de tales características.

Presentamos el caso de un varón de 53 años con antecedentes de hipertensión arterial y fumador de 100 paquetes/año. Dos semanas previas al ingreso comenzó con sensaciones disestésicas inicialmente en guante y calcetín, que progresaron hasta alcanzar codos y rodillas añadiendo debilidad, visión doble y retención urinaria. En la exploración se objetivó paresia bilateral del recto externo, pupila tónica izquierda, paresia de musculatura distal de miembros inferiores, hipoestesia nociceptiva y profunda. Se acompañaba de hiporreflexia global con reflejo cutáneo-plantar flexor, Romberg inestable y marcha atáxica. No se apreciaron zonas de anhidrosis.

La analítica fue normal, incluyendo las 3 series hematólogicas con función renal y hepática normal, marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9, AFP y PSA) dentro de rango de normalidad. Las pruebas inmunológicas resultaron negativas salvo positividad para los ANA a título 1/160. En la TAC de tórax y abdomen se visualizaron adenopatías hiliares derechas y lesiones nodulares isodensas en parénquima hepático. El estudio neurofisiológico inicial mostró signos de afectación axonal de predominio sensitivo. En el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) puso de manifiesto una disociación albúmino-citológica con una hiperproteínorraquia de 202,80 mg/dl sin células, el resto del análisis fue normal. Se detectó positividad fuerte del anticuerpo anti-Hu en LCR y suero (la técnica usada fue Western blot e inmunofluorescencia indirecta). Paralelamente se practica una biopsia transbronquial de adenopatías hiliares con diagnóstico de carcinoma de pulmón de células pequeñas.

El tratamiento con inmunoglobulinas (IG) durante 5 días fue ineficaz con empeoramiento clínico caracterizado por disestesias permanentes con alodinia, mayor debilidad distal, pupila tónica bilateral (con respuesta a la pilocarpina), oftalmoparesia y graves manifestaciones disautonómicas como hipotensión ortostática, estreñimiento, retención urinaria, sudoración nocturna y cuadros sincopales de repe-

titación. Por ello se decide realizar 5 sesiones de plasmaféresis que se inician a los 10 días del tratamiento con inmunoglobulinas y se consigue una estabilización de los síntomas neurológicos. Sin embargo el paciente fallece un mes después del diagnóstico por complicaciones respiratorias.

El SGB suele tratarse de una polineuropatía desmielinizante, desde la descripción inicial se han descrito formas más inusuales incluyendo el subtipo axonal con 2 variantes, la axonal motora y la axonal sensitivo-motora (AMSAN) que es la más grave<sup>1,3</sup>.

Las alteraciones neurofisiológicas típicas del subtipo axonal consisten en la aparición de degeneración axonal y bloqueos de conducción reversibles que se desarrollan en un plazo variable entre días y semanas, al igual que progresa la clínica<sup>1,4</sup>.

La asociación de las formas axonales de SGB con anticuerpos antineuronales y su presentación como síndrome paraneoplásico es muy escasa<sup>5-7</sup>. Los anticuerpos antineuronales del tipo anti-Hu suelen asociarse al carcinoma pulmonar de células pequeñas, aunque se han descrito también en otros tumores como el de mama o próstata<sup>8</sup>. La determinación de dichos anticuerpos puede realizarse tanto en suero como en LCR<sup>9</sup>. A diferencia de lo que ocurre en el SGB, es bien conocida la asociación de neuropatías sensitivas y sensitivo-motoras con la presencia de anticuerpos anti-Hu por lesión inmunomediada directa contra el cuerpo neuronal<sup>8,10,11</sup>. En estos casos, la biopsia de nervio sural muestra degeneración axonal y, a veces, células inflamatorias en el espacio epineural<sup>4</sup>. La disautonomía en las neuropatías paraneoplásicas, presente también en nuestro caso, puede aparecer de forma aislada o asociada<sup>12</sup> se vincula con mayor frecuencia a los anticuerpos anti-Hu y puede ser clave en el despistaje del síndrome paraneoplásico, puesto que debe sospecharse este origen cuando exista una afectación intensa de inicio<sup>2,13,14</sup>. Su presencia implica un peor pronóstico, pues puede ser la causa de complicaciones graves<sup>2,11,13,14</sup>.

En estas neuropatías, al igual que en el resto de los síndromes paraneoplásicos, el objetivo principal es el tratamiento de la neoplasia subyacente. Se han ensayado diferentes inmunosupresores incluyendo corticoides, plasmaféresis, rituximab o IG intravenosas que parecen tener cierta efectividad cuando el daño es desmielinizante<sup>1</sup>. En caso de degeneración axonal, estas terapias pueden estabilizar los síntomas, aunque habitualmente presentan un curso agresivo, sobre todo si se asocian con anticuerpos anti-Hu, por lo que suele ser inefectiva o dejar al paciente estable, pero con déficits graves. En casos no respondedores pueden considerarse pulsos de ciclofosfamida o rituximab, aunque su eficacia ha sido probada solo de forma aislada<sup>14</sup>.

## Bibliografía

1. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: Concepts and controversies. *Lancet Neurol.* 2013;12:1180-8.
2. Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: Wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:504-10.
3. Dimachkie MM, Bahron RJ. Guillain syndrome and variants. *Neurol Clin.* 2013;31:491-510.

<sup>☆</sup> El trabajo ha sido presentado parcialmente como presentación tipo póster en la XXXVII Reunión de la Sociedad Andaluza de Neurología, 2014.

4. Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho EJ, King P, Claussen GC. Anti-Hu antibody neuropathy: A clinical, electrophysiological and pathological study. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:28–34.
5. López JL, Amezcua S, Pascual J, Algara M. Acute motor axonal neuropathy associated with anal carcinoma: Paraneoplastic neurological syndrome or coincidence? *Rep Pract Oncol Radiother.* 2011;16:54–7.
6. Nokura K, Nagamatsu M, Inagaki T, Yamamoto H, Koga H, Sugimura K, et al. Acute motor and sensory neuronopathy associated with small-cell lung cancer: A clinicopathological study. *Neuropathology.* 2006;26:329–37.
7. Bishay RH, Paton J, Abraham V. Variant Guillain-Barré syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Case Rep Hematol.* 2015;2015, 979237.
8. Rudniki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of peripheral nerves. *Curr Opin Neurol.* 2015;18:598–603.
9. Schwenkenbecher P, Chacko LP, Wurster U, Pars K, Pul R, Sühs KW, et al. Intrathecal synthesis of anti-Hu antibodies distinguishes patients with paraneoplastic peripheral neuropathy and encephalitis. *BMC Neurol.* 2016;16:136.
10. Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain.* 2002;125:166–75.
11. Blaes F, Tschernatsch M. Paraneoplastic neurological disorders. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:1559–68.
12. Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol.* 2015;27:489–95.
13. Palao S, Corral I, Vera R, Alonso de Leciñana M. Progressive dysautonomia as initial manifestation of anti-Hu antibody-related syndrome. *Neurologia.* 2007;22:899–902.
14. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2013;26:489–96.

S. Pérez Sánchez\*, R. Pérez Noguera, V. Sánchez Sánchez y J.M. López Domínguez

*Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [soledad.perez.sanchez@gmail.com](mailto:soledad.perez.sanchez@gmail.com) (S. Pérez Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.006>  
0213-4853/

Crown Copyright © 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Evaluación de la duración del efecto de la toxina botulínica en la práctica clínica



## Evaluation of the duration of the effect of botulinum toxin in clinical practice

*Sr. Editor:*

Las distonías focales son la forma más frecuente de distonía primaria, con una prevalencia de 110 casos por millón de habitantes<sup>1</sup>. La distonía cervical y el blefaroespasmos son las formas más frecuentes de distonía focal.

El tratamiento de elección para las distonías focales consiste en inyecciones periódicas de toxina botulínica (TXB)<sup>2,3</sup>. En la práctica clínica, la toxina botulínica se administra a intervalos fijos, generalmente superiores a 3 meses. Estos intervalos se recomendaban hace más de 2 décadas para intentar reducir el riesgo de aparición de anticuerpos neutralizantes frente a la TXB. Sin embargo, a pesar de que las TXB tipo A altamente purificadas que se utilizan en la actualidad prácticamente no se asocian a la aparición de anticuerpos neutralizantes<sup>4</sup> clínicamente relevantes se siguen manteniendo estos intervalos prolongados. No obstante, la duración de la mejoría clínica inducida por la administración de TXB puede ser inferior a 3 meses en los pacientes con distonías focales<sup>5,6</sup>.

El objetivo de esta carta al editor es presentar los resultados de un estudio realizado en nuestro centro en el que se evaluó la duración del efecto de la TXB en pacientes con distonías focales. Desde septiembre de 2015 a marzo de 2016 se evaluaron 90 pacientes de forma consecutiva con el diagnóstico de blefaroespasmos y distonía cervical tratados con TXB.

Mediante un cuestionario estructurado se recogió la duración del efecto de la última infiltración de TXB, así como la duración real de los intervalos de infiltración de las 3 últimas sesiones de tratamiento. Además se recogieron la duración de la enfermedad, la duración del tratamiento con TXB, la dosis usada, el tipo de TXB, y los datos demográficos de los pacientes (sexo y edad).

Los datos recogidos se analizaron mediante estadística descriptiva y para la comparación de medias se utilizó el test de ANOVA de un factor.

El 73% de los pacientes eran mujeres y la edad media fue de  $67,8 \pm 14,0$  años; 31 pacientes presentaban distonía cervical y 59 blefaroespasmos. La duración media de la enfermedad fue de  $11,5 \pm 8,4$  años. El 77,8% de los pacientes eran tratados con toxina onabotulínica A y el 22,2% con toxina incobotulínica A. La dosis media usada era de  $46,3 \pm 11,8$  unidades en los pacientes con blefaroespasmos y de  $191,3 \pm 62,1$  unidades en los pacientes con distonía cervical. La duración del efecto de la TXB fue de  $11,6 \pm 4,0$  semanas, siendo los intervalos reales de infiltración de  $15,3 \pm 3,2$  semanas ( $p < 0,02$ ). De forma global 38 pacientes (42,2%) presentaban reaparición de los síntomas antes de los 3 meses. En estos pacientes la duración media del efecto fue de  $8,4 \pm 2,1$  semanas siendo el intervalo real de infiltración en estos pacientes de  $14,2 \pm 2,7$  semanas ( $p < 0,05$ ). De los 59 pacientes con blefaroespasmos el 44% presentaban reaparición de los síntomas antes de los 3 meses, y el 42% de los 31 pacientes con distonía cervical. Analizando la duración del efecto en aquellos pacientes que presentaban reaparición de los síntomas antes de las 12 semanas se observó que la duración del efecto en los pacientes con blefaroespasmos fue  $8,3 \pm 1,7$  semanas y de  $8,6 \pm 2,1$  semanas en los pacientes con distonía cervical. El intervalo medio de infiltración real en estos pacientes fue de  $14,3 \pm 2,3$  semanas