

Alteraciones atípicas del líquido cefalorraquídeo en el Síndrome de Guillain-Barré: Reporte de casos.

Atypical Alterations of cerebrospinal fluid in Guillain Barré Syndrome: Cases Reports.

Laura Zelada-Ríos^{1,a}, Erik Guevara-Silva^{2,b,c}, Sheila Castro-Suarez^{2,3,b}, César Caparó-Zamalloa^{2,b}, María Meza-Vega^{2,b,d}.

RESUMEN

El síndrome de Guillain-Barré se caracteriza por presentar una disociación albúmino-citológica en la mayoría de pacientes. La presencia de pleocitosis o hipogluorraquia puede alejar el diagnóstico, por lo que se recomienda descartar, principalmente, causas infecciosas. Se presentan tres casos cuyos estudios de líquido cefalorraquídeo mostraron pleocitosis linfocítica e hiperproteorraquia persistente y uno de ellos, además, hipogluorraquia; fue solamente en análisis posteriores que los tres pacientes presentaron la clásica disociación albuminocitológica. El estudio neurofisiológico en todos ellos demostró asimismo un compromiso axonal. Las alteraciones atípicas en el contexto de parálisis flácida aguda justificarían repetir el análisis de líquido cefalorraquídeo y descartar otras etiologías, pero sin posponer en modo alguno el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Disociación albuminocitológica; hipogluorraquia; líquido cefalorraquídeo; pleocitosis; poliradiculopatía aguda axonal; Síndrome de Guillain-Barré.

SUMMARY

Guillain-Barré syndrome shows a cyto-albuminologic dissociation in most patients. Pleocytosis or hypoglycorrhachia may defer the diagnosis, a reason for which an infectious etiology must be ruled out. Three cases of Guillain-Barré are described, whose cerebrospinal fluid tests showed lymphocytic pleocytosis and persistently elevated protein concentration, while one of the cases also showed hypoglycorrhachia, and the classic cyto-albuminologic dissociation was only demonstrated in subsequent analysis. The neurophysiologic evaluation revealed an axonal disruption in all the patients. The atypical alterations in the context of acute flaccid paralysis warrant a retesting of the cerebrospinal fluid in order to rule out other etiologies, but without postponing the start of treatment.

KEY WORDS: Cyto-albuminologic dissociation; hypoglycorrhachia; cerebrospinal fluid; pleocytosis; acute axonal polyradiculopathy; Guillain-Barré Syndrome.

¹ Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

² Centro de Investigación Básica en Demencias y Enfermedades Desmielinizantes del Sistema Nervioso, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

³ Atlantic Fellow for Equity in Brain Health, University of California San Francisco, Department of Neurology, University of California. San Francisco, CA, USA.

^a Residente de Neurología ; ^b Médico Neurólogo ; ^c Doctor en Medicina ; ^d Magister en Neuropsicología

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) o poliradiculopatía inflamatoria aguda es una entidad inmunomediada caracterizada por debilidad muscular ascendente, hipo o arreflexia, asociado a alteraciones neurofisiológicas y del líquido cefalorraquídeo (LCR) (1), cuya incidencia nacional por cada 100 mil habitantes varía entre 0,62 a 0,91 y con una tasa de letalidad global de 3,5% (2). La disociación albuminocitológica se presenta en menos del 50% en la primera semana de enfermedad y llega al 75% en la tercera semana (3); sin embargo, se ha descrito pleocitosis de hasta 50 células/mm³ en 15% de pacientes (4). El tratamiento se basa en medidas de soporte e inmunoterapia, específicamente inmunoglobulina endovenosa y recambio plasmático (1).

Presentamos tres pacientes con SGB quienes presentaron hallazgos atípicos en los análisis seriados de LCR cuyos resultados y evolución clínica se resumen en la tabla 1. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional.

Caso 1

Paciente mujer de 35 años, con historia de cuadro gripal una semana antes del inicio de los síntomas, ingresó a nuestra institución en noviembre del 2019, con 8 días de disminución progresiva de fuerza en manos, luego en miembros inferiores, llegando a imposibilitarle la marcha, además presentó parestesias distales en 4 extremidades. No presentó disfagia, dificultad respiratoria ni compromiso esfinteriano. El examen general no mostró alteraciones, se encontraba lúcida y sin compromiso de nervios craneales. Se evidenció una cuadriparesia flácida a predominio distal

de grado 2/5 en miembros superiores y 3/5 a nivel proximal y 0/5 a nivel distal en miembros inferiores, con arreflexia generalizada y sensibilidad conservada, correspondiendo a un grado 3 de la escala modificada de Hughes.

Los análisis hematológicos y bioquímicos fueron normales, así como las pruebas para VIH, sífilis y hepatitis B. El estudio de LCR al ingreso no mostró alteraciones. El estudio neurofisiológico evidenció una neuropatía motora axonal aguda compatible con SGB. Se inició tratamiento el primer día de hospitalización con inmunoglobulina humana al 5% por 5 días, con respuesta clínica favorable (Hughes 2). En el segundo día de inmunoglobulina presentó cefalea global opresiva de moderada intensidad, acompañada de náuseas, sin vómitos, sin fiebre, ni signos meníngeos o alteración en los exámenes de laboratorio, y mejoró luego de 6 días con analgésicos. A las dos semanas de iniciado el cuadro, se realizó nuevo estudio de LCR encontrándose 72 células/mm³, 100% linfocitos, proteínas 55mg/dL, glucosa 51 mg/dL. En la tercera semana de enfermedad se realizó un tercer análisis de LCR, encontrándose 60 células/mm³, 100% linfocitos, proteínas 133 mg/dL y glucosa 56 mg/dL. Luego de un mes la paciente acudió a un control ambulatorio, evidenciando independencia en todas sus actividades (Hughes 1), se planteó un nuevo estudio de LCR, obteniéndose 4 células/mm³, 100% linfocitos, glucosa 54 mg/dL y proteínas 70 mg/dL.

Caso 2

Paciente mujer de 54 años, sin antecedentes patológicos, ingresó en diciembre del 2019 con 5 días de enfermedad caracterizado por dolor intenso y opresivo en espalda, asociado a parestesias en región

Tabla 1. Características del LCR y estudio neurofisiológico

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|---|--------------|------------------------|--------------|
| Tiempo de enfermedad (días) | 8 | 5 | 6 |
| Compromiso vesical | No | Sí | Sí |
| 1era LCR cel ^a /prot ^b /gluc ^c | 1/28/67 | 7/151/10 | 53/39/50 |
| 2do LCR cel/prot/gluc | 72/55/51 | 6/372/78 | 4/67/59 |
| 3er LCR cel/prot/gluc | 60/133/56 | 40/337/53 | - |
| 4to LCR cel/prot/gluc | 4/70/54 | 8/163/5 | - |
| Estudio de conducción nerviosa | Motor axonal | Motor sensitivo Axonal | Motor axonal |
| Evolución favorable | Sí | Sí | No |

^a cel: células/mm³

^b prot: proteínas mg/dl

^c gluc: glucosa mg/dl

distal de miembros inferiores. Posteriormente, no podía deambular debido a la disminución de fuerza en 4 extremidades que inició en hemicuerpo derecho. Negó dificultad respiratoria o para la deglución, pero presentó constipación y retención urinaria por lo que requirió sonda vesical. El examen neurológico mostró cuadriparesia proximal de 3/5 y distal 1/5, con hipotonía y arreflexia, la sensibilidad estaba conservada. La limitación funcional correspondía al grado 4 de la escala modificada de Hughes.

Se realizó una punción lumbar al ingreso obteniéndose proteínas en 151 mg/dL, glucosa 10mg/dL y 7 células/mm³, 100% linfocitos. No se hallaron anormalidades en los exámenes hematológicos o bioquímicos. El estudio neurofisiológico evidenció un patrón axonal motor sensitivo agudo compatible con SGB. Se inició tratamiento con inmunoglobulinas humanas al 5% por 5 días. El examen de LCR a las dos semanas, mostró un incremento notable del nivel de proteínas (372 mg/dL), con un intenso aspecto xantocrómico, glucosa en 78 mg/dL y 6 células/mm³, 100% linfocitos, adenosin deaminasa (ADA) menor a 6 U/L; al mismo tiempo, la paciente recuperó el control del esfínter vesical. Los exámenes para descartar infecciones como VIH, hepatitis, sífilis, Zika, Chikungunya y Dengue fueron negativos. El perfil TORCH y los cultivos de LCR también fueron negativos. La resonancia magnética de columna dorsolumbar no mostró alteraciones. La tomografía de tórax, abdomen y pelvis descartó neoplasias ocultas y alejó la posibilidad de un síndrome paraneoplásico. A la cuarta semana de enfermedad se realizó nuevo estudio de LCR, encontrándose proteínas en 337mg/dL, glucosa en 53 mg/dL y 40 células/mm³, 100% linfocitos. La paciente salió de alta presentando una recuperación parcial (fuerza 4/5 en miembros inferiores, y 3/5 en miembros superiores) pudiendo mantener la bipedestación. Posteriormente, en el control ambulatorio, luego de dos meses del inicio de la enfermedad, la paciente podía caminar con andador y se realizó un nuevo análisis de LCR, el cual mostró proteínas en 163 mg/dl, glucosa 5mg/dl y 8 células/mm³, 100% linfocitos, también se realizó un segundo estudio neurofisiológico que mostró polineuropatía axonal, mixta, a predominio motor, en proceso de reinervación, y se consideró compatible con el diagnóstico inicial. Se contactó por teléfono a la paciente luego de 6 meses del alta y manifestó que podía caminar sin ayuda, subir escaleras con apoyo y era independiente en sus actividades básicas de la vida diaria.

Caso 3

Paciente mujer de 67 años, con historia de cuadro diarreico 4 días antes del inicio de síntomas, acudió a emergencia en mayo del 2020 por presentar 6 días antes disminución de fuerza en miembros superiores a predominio distal, posteriormente se extendió a miembros inferiores de manera simétrica, dificultándole la marcha. No presentó dificultad respiratoria o disfagia. Dos días antes de su ingreso presentó retención urinaria y constipación. Al examen clínico general no se hallaron alteraciones. Neurológicamente, se encontraba lúcida, sin compromiso de nervios craneales, cuadriparesia a predominio distal de 3/5 en miembros superiores y 2/5 en miembros inferiores, con reflejos osteotendinosos y sensibilidad conservados, se encontraba con una limitación funcional de grado 4 según la escala modificada de Hughes.

En los exámenes básicos de laboratorio no se observaron anormalidades, la serología RPR, antígeno de superficie y VIH fueron no reactivas. Los exámenes para descartar infecciones por Zika, Chikungunya y Dengue también fueron negativos. El dosaje sérico de IgM e IgG para coronavirus (SRAS-CoV-2) (realizados al ingreso y luego de una semana de hospitalización) no fue reactivo. El primer día de hospitalización se colocó sonda vesical y se realizó una punción lumbar obteniéndose proteínas en 39 mg/dL, glucosa en 50 mg/dL y 53 células/mm³, 100% linfocitos. El estudio neurofisiológico fue compatible con una variante motora axonal del SGB. Se inició tratamiento con inmunoglobulina humana al 5 % por 5 días sin mejoría significativa. Un nuevo análisis de LCR en la segunda semana de enfermedad evidenció proteínas 67 mg/dL, glucosa 59 mg/dL y células 4/mm³, 100% linfocitos. Finalmente, la paciente salió de alta y en un monitoreo por vía telefónica luego de 1 mes manifestó que estaba realizando rehabilitación física y podía movilizar los miembros inferiores mientras se encontraba en decúbito, lograba mantener sedestación, pero no era capaz de caminar, también mejoró funcionalidad en manos.

DISCUSIÓN

El análisis de LCR en el SGB se caracteriza por una disociación albuminocitológica, la cual consiste, según el estudio de Fokke et al., en un incremento del nivel de proteínas asociado a una celularidad no mayor de 50 células/mm³ a predominio mononuclear, aunque la mayoría de los casos muestran una celularidad

inferior a 5, y no existe relación entre el recuento celular y el momento de la punción lumbar (4). Estos datos se condicen con series más antiguas como las del Hospital General de Massachusetts donde el 87% de pacientes mostró un recuento celular en LCR inferior a 5 células/mm³, y solo el 2% superó el valor de 30 células/mm³ (5).

Nuestra serie de casos muestra algunas características clínicas poco frecuentes como paresia asimétrica, normorreflexia, dorsalgia, compromiso de esfínter vesical temprano, que han sido descritas por otros autores (6,7). A esto agregamos las alteraciones atípicas en LCR en todos nuestros casos. La paciente del caso 1 presentó un cuadro clínico típico con pleocitosis importante en la segunda punción lumbar y disociación albuminocitológica recién en el tercer análisis de LCR que persiste hasta un mes después, pero con evolución favorable, en el caso 3 la presencia de pleocitosis desde el inicio podría explicar la pobre respuesta al tratamiento. En un reporte de 3 pacientes con pleocitosis linfocítica mayor a 50 células/mm³ y 2 con pleocitosis a predominio de polimorfonucleares, la muerte se dio en el lapso de 4 a 100 días de iniciado el cuadro clínico debido a complicaciones como falla cardíaca y neumonía, los autores plantearon que tales hallazgos en LCR no descartaban el SGB y pueden explicarse por una inflamación severa de las raíces nerviosas (8). Además, la pleocitosis linfocítica ha sido reportada por otros autores quienes plantean la importancia del descarte de etiologías virales o bacterianas (5,9,10).

El segundo caso planteó un amplio rango de posibilidades diagnósticas desde el inicio, tanto por la presencia de compromiso vesical temprano, la asimetría inicial del déficit motor, como por la hipogluorraquia e hiperproteíorraquia severas y persistentes, así como la pleocitosis en la cuarta semana de enfermedad. Esto obligó a realizar pruebas de laboratorio y neuroimágenes para el descarte de otras etiologías. Si bien es cierto, el diagnóstico diferencial de hipogluorraquia es amplio, las causas más frecuentes son las meningitis bacterianas y las causas no infecciosas (enfermedad cerebrovascular, carcinomatosis y neurosarcoidosis) (11). Sólo encontramos una publicación en español donde se mencionan 3 pacientes con SGB e hipogluorraquia (12). Sin embargo, la explicación fisiopatológica de este fenómeno queda pendiente de ser investigada.

La meningitis aséptica tras el uso de inmunoglobulina es una causa poco frecuente de pleocitosis en LCR, ocurriendo en alrededor del 1%

de los pacientes, los síntomas se presentan 48 horas posteriores al inicio de la terapia, asociándose con frecuencia a pleocitosis neutrofílica en el examen de LCR (13). Esta complicación se sospechó en la primera paciente, pero en ese momento no se realizó un estudio de LCR y la cefalea remitió con analgésicos. En ninguno de los pacientes se evidenció pleocitosis neutrofílica, alejando la posibilidad de que haya sido inducida por la inmunoglobulina, incluso en el tercer caso la pleocitosis se halló antes de iniciar el tratamiento.

Por otro lado, el nivel de proteínas en LCR puede encontrarse incrementado hasta en el 80% de pacientes, luego de la primera semana de inicio de la debilidad, siendo un fenómeno dependiente del tiempo (5). En la serie prospectiva de 110 pacientes de Ropper et al (6), las elevaciones iniciales de proteínas del LCR variaron de 45 a 200 mg/dl en el 73% de los pacientes Bourque et al (14) encontraron que los niveles elevados de proteínas eran más frecuentes en las formas desmielinizantes frente a las axonales, esto se contraponen con nuestros resultados, ya que todos los pacientes presentaron un patrón axonal. Algunos estudios, como el publicado por Vidrio- Becerra et al (15), concluyen que el incremento del nivel de proteínas por encima de 100 mg/dl en LCR podría utilizarse como indicador pronóstico y de gravedad, otros estudios son menos concluyentes al respecto (16) y coinciden con el caso 2, donde la evolución fue favorable a pesar de mostrar hiperproteíorraquia persistente.

A pesar de que la mayoría de estudios epidemiológicos reafirman que el *Campylobacter jejuni* es el principal agente infeccioso relacionado al SGB, en el brote del 2018 en Perú el principal agente fue el Enterovirus D68, y la presencia de arbovirus fue menor a otros países (17); sin embargo, en nuestros pacientes no se identificó un agente infeccioso.

En conclusión, las alteraciones atípicas y persistentes del LCR en un paciente con cuadro clínico sugestivo de SGB no necesariamente se asocian a una evolución desfavorable, y tampoco deben retrasar el inicio del tratamiento, pero al mismo tiempo, la evaluación clínica debe ser constante para descartar otras etiologías, principalmente infecciosas. Es pertinente la reevaluación diagnóstica, repetir los estudios neurofisiológicos y realizar análisis seriados de LCR cuando se sospeche en una etiología distinta al SGB o cuando la falta de respuesta al tratamiento no es la esperable. El seguimiento ambulatorio prolongado

de nuestros pacientes es importante para evaluar mejor la respuesta al tratamiento. Se debe realizar estudios con mayor número de pacientes para poder generalizar estos resultados.

Institución donde se realizó el estudio: Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Fuente de financiación: ninguna

Conflictos de interés: no existen conflictos de interés.

Agradecimientos: A la Unidad de Epidemiología del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

Correspondencia:

Erik Guevara-Silva. A
Av. Sucre 142. Pueblo Libre, Lima 21, Perú.
Telf. 51- 998895959. Fax 511-4117700.
Correo electrónico: erikguevara@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tellería-Díaz A, Calzada-Sierra DJ. Síndrome de Guillain-Barré. *Rev Neurol.* 2002; 34: 966-976.
2. Munayco CV, Soto MG, Reyes MF, et al. Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2019; 36(1):10-6. doi:10.17843/rpmesp.2019.361.3729.
3. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, et al. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol.* 2004; 148: 200-2005.
4. Fokke C, van-den-Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 2014; 137(1):33-43.
5. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. *Guillain-Barré syndrome.* Philadelphia: F. A. Davis; 1991. p.57
6. Domínguez-Mayoral A, Gutiérrez C, López-Domínguez JM, et al. Agrupación de casos de síndrome de Guillain-Barré atípico: ¿es necesario redefinir los criterios diagnósticos y los protocolos microbiológicos? *Rev Neurol.* 2017; 64: 407-412.
7. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15(11):671-683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9.
8. Rauschkaa H, Jellingerb K, Lasmannc H, et al. Guillain-Barre syndrome with marked pleocytosis or a significant proportion of proportion of polymorphonuclear granulocytes in the cerebrospinal fluid: neuropathological investigation of five cases and review of differential diagnoses. *Eur J Neurol.* 2003; 10: 479-486.
9. Padidam S, Kraft J, Athar MK. Guillain-Barre Syndrome with Lymphocytic Pleocytosis of the CSF. *Int J Brain Disord Treat.* 2015; 1:5.
10. Izadi S, Karimian M. A case of Guillain-Barre Syndrome with Significant Lymphocytic Pleocytosis. *Int Clin Neurosci J.* 2017; 4(2): 77-78.
11. Chow E, Troy S. The differential diagnosis of hypoglycorrachia in adult patients. *Am J Med Sci.* 2014; 348(3): 186-190.
12. Del-Carpio-Orantes L, Peniche-Moguel K, Sánchez-Díaz J, et al. Grupo de estudio del Síndrome de Guillain Barré en temporada de Arbovirus en Veracruz, México. Síndrome de Guillain-Barré durante el brote de Zika en Veracruz, México, en 2016-2017. *Med Int Méx.* 2020; 36: 33-9. doi: 10.24245/mim.v36i1.2921
13. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, et al. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011; 9:28. doi: 10.1186/1546-0096-9-28
14. Bourque PR, Brooks J, Warman-Chardon J, et al. Cerebrospinal fluid total protein in Guillain-Barré syndrome variants: correlations with clinical category, severity, and electrophysiology. *J Neurol.* 2020; 267(3):746-751. doi: 10.1007/s00415-019-09634-0
15. Vidrio-Becerra ME, Valle-Leal J, Loaiza-Sarabia ME, et al. Valor de la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo en pacientes pediátricos con síndrome de Guillain-Barré. *Med Clin (Barc).* 2018; 150 (9): 331-335.
16. Sahin S, Cinar N, Karsidag S. Are cerebrospinal fluid protein levels and plasma neutrophil/lymphocyte ratio associated with prognosis of Guillain Barré Syndrome? *Neurol Int.* 2017; 9(2):7032. doi: 10.4081/ni.2017.7032
17. Rodríguez-Morales AJ, Failoc-Rojas VE, Díaz-Vélez C. Gastrointestinal, respiratory and/or arboviral infections? What is the cause of the Guillain-Barré syndrome epidemics in Perú? Current status - 2019. *Travel Med Infect Dis.* 2019;30:114-116. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.015

| |
|--|
| Recibido: 15/09/2019 Aceptado: 20/12/2020 |
|--|