

Síndrome anti-GQ1b en un niño con síndrome de Miller-Fisher-Bickerstaff

Anti-GQ1b syndrome. A child with Miller-Fisher-Bickerstaff syndrome

Dra. María A. Amadi^a, Dra. Marina Orlandi^a, Dr. Federico E. Pérez^a, Dr. Pablo X. Goldaracena^a,
Dra. Ofelia Brogiolo^a y Dra. Eslid Y. Almonacid García^a

RESUMEN

El síndrome anti-GQ1b reúne el síndrome de Miller-Fisher y la encefalitis del tronco cerebral de Bickerstaff, entre otras entidades. Tienen etiopatogenia común, constituida por la presencia de anticuerpos anti-GQ1b que reaccionan contra los sitios GQ1b del sistema nervioso según sea su accesibilidad. La prevalencia anual del síndrome de Miller-Fisher es de 0,09 casos por 100 000 habitantes por año y no existen estudios epidemiológicos sobre la encefalitis del tronco cerebral de Bickerstaff, que sería menos frecuente. De evolución natural hacia la mejoría, se beneficia del tratamiento con gammaglobulina endovenosa.

Se presenta a un paciente de 12 años con síndrome de Miller-Fisher-Bickerstaff tras un episodio de diarrea aguda por *Campylobacter jejuni* en el que los anticuerpos anti-GQ1b resultaron positivos. Es nuestro objetivo comunicar sobre un síndrome de presentación poco habitual en pediatría a fin de advertir acerca de la necesidad de su sospecha precoz y solicitud de estudios de laboratorio específicos.

Palabras clave: *síndrome anti-GQ1b, síndrome de Miller-Fisher, encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Guillain-Barré atípico.*

ABSTRACT

Miller-Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis, among others, constitute the anti-GQ1b syndrome, with a common immune pathophysiological pathway characterized by the presence of anti-GQ1b antibodies, which react against the different nervous system GQ1b sites according to their different accessibility. The Miller-Fisher syndrome has a prevalence of 0.09 cases per 100 000 people-year but there are not epidemiological studies about Bickerstaff brainstem encephalitis, that it seems to be less frequent. In spite of having a good natural outcome, the immunoglobulin administration has been established as efficacious at improving it. A twelve-year-old boy suffering from Miller-Fisher-Bickerstaff syndrome after an acute *Campylobacter jejuni* diarrhea with positive titers of anti-GQ1b and anti-QGT1a antibodies is presented. We

communicate a very uncommon pediatric disease with the aim of warning about the importance of its early suspicion and the need of specific laboratory determinations.

Key words: *anti-GQ1b syndrome, Miller-Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis, atypical Guillain-Barre syndrome.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e333>

Cómo citar: Amadi MA, Orlandi M, Pérez FE, Goldaracena PX, et al. Síndrome anti-GQ1b en un niño con síndrome de Miller-Fisher-Bickerstaff. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e333-e337.

INTRODUCCIÓN

El síndrome anti-GQ1b, caracterizado por la presencia en la sangre periférica de anticuerpos antigangliósidos, incluye diferentes entidades clínicas: el síndrome de Miller-Fisher (SMF), variante poco frecuente del síndrome de Guillain-Barré (SGB), la encefalitis del tronco cerebral de Bickerstaff (EB), el síndrome de debilidad faringocérvicobraquial (SDFCB), la oftalmoparesia aguda (OA) y la neuropatía atáxica aguda (NAA), cuyo biomarcador común lo constituyen dichos anticuerpos. Su presencia en estas diferentes entidades clínicas permitiría inferir una patogenia común para todas ellas, que depende de la expresión de los receptores GQ1b en el sistema nervioso (SN) y de la variable accesibilidad de los anticuerpos a dichos sitios.¹⁻³

Los anti-GQ1b se encuentran presentes en el 85 % de los casos de SMF y en el 66 % de los de EB.^{3,4} El SMF ha sido asociado con infección intestinal por *Campylobacter jejuni* y, menos frecuentemente, con infecciones respiratorias por *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y virus de Epstein-Barr (VEB). Algunas cepas del *Campylobacter* presentan oligosacáridos que se mimetizan con los gangliósidos del SN y favorecen la producción de anticuerpos anti-GQ1b.^{5,6}

Algunos investigadores hipotetizan que las diferencias en la especificidad de los anticuerpos anti-GQ1b están relacionadas con la variedad de manifestaciones clínicas, debido a la expresión

a. Sala 3ª de Internación de Clínica Pediátrica del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Superiora Sor María Ludovica de La Plata.

Correspondencia:

Dra. María A. Amadi: maamadivesiroglos@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-8-2019

Aceptado: 26-12-2019

distinta de los gangliósidos en diversas partes del SN.⁷ El antígeno GQ1b se expresa, principalmente, en las regiones paranodales de la porción extramedular de los nervios oculomotores. Los anticuerpos anti-GQ1b afectan la región presináptica de las uniones neuromusculares de los pares IV y VI. La localización del receptor tiene relación directa con las manifestaciones clínicas del síndrome anti-GQ1b, tales como la oftalmoparesia.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 12 años de edad, que ingresó por diplopía, ptosis palpebral izquierda, entropía del ojo derecho, disestesias en las manos y alteraciones de la marcha de inicio súbito, tras un episodio de diarrea aguda. Se constató a un paciente en regular estado general, lúcido, que respondía a órdenes simples, con tendencia al sueño y acentuada labilidad emocional. Presentaba disartria y disfonía, dificultad para la deglución de su propia saliva y, en el examen de las fauces, lateralización de la úvula hacia la derecha (Figura 1). Se constató, además, ptosis palpebral izquierda y estrabismo convergente del ojo derecho con pupilas isocóricas y reactivas a la luz (Figura 2). Presentó cuadriparesia global leve con predominio distal de los miembros superiores y del hemicuerpo derecho con reflejos osteotendinosos exaltados en los miembros inferiores, clonus bilateral agotable, signo de Babinski positivo espontáneo bilateral, marcha parética, inestable.

Se solicitó una resonancia nuclear magnética (RNM) simple del encéfalo y de la médula, que fue normal; estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), cuya presión de apertura y examen citofisicoquímico fueron normales; reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction; PCR, por sus siglas en inglés) múltiple en tiempo real, panel meníngeo, y cultivo para virus y bacterias: negativo. Serologías para *Mycoplasma pneumoniae*, Chagas, hepatitis B y C, VEB, virus de la inmunodeficiencia humana (*human immunodeficiency virus*; HIV, por sus siglas en inglés), prueba serológica para la sífilis (*Venereal Disease Research Laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés): negativas. El cultivo de materia fecal fue negativo por no haberse conservado ésta, en el medio de cultivo pertinente (*Skirrow*); por eso, se solicitó PCR múltiple en tiempo real, panel gastrointestinal, que resultó positiva para *Campylobacter jejuni* y *Cryptosporidium* spp. El examen de fondo de ojo, el electroencefalograma y la velocidad de conducción nerviosa fueron normales.

Ante la sospecha de síndrome anti-GQ1b, variante Miller-Fisher-Bickerstaff, se solicitaron los anticuerpos específicos, que fueron fuertemente positivos. Los títulos de anticuerpos realizados por la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés) se expresaron como relaciones porcentuales con respecto a un calibrador y se asignaron distintas categorías de títulos: el

FIGURA 1. Se observa la desviación de la úvula hacia la derecha por la parálisis del glossofaríngeo

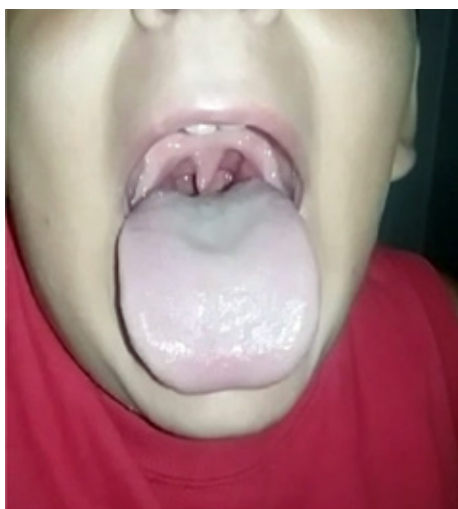


FIGURA 2. Paciente al ingresar a su internación con ptosis palpebral, paresia facial y sonda nasogástrica



negativo fue < 30; zona gris: 30-50; valor de corte: 50; positivo: > 50-100; fuertemente positivo: > 100. Fue un valor cualitativo que se obtuvo de la razón de dos valores (valor de la muestra/valor del calibrador) multiplicado por 100 y se expresó como porcentual.

Se trató con gammaglobulina humana estándar (400 mg/kg/día) por 5 días, azitromicina (dosis total de 1 g) y tratamiento de sostén. Al décimo día de internación, se observó una mejoría clínica; reinició la alimentación por vía oral, la deambulación con andador y la asistencia para las transferencias. El día 15° del inicio de la enfermedad, se repitió la punción lumbar y apareció una disociación albuminocitológica con recuento celular de 2 elementos por mm³ (valor normal -VN-: 0-2) y proteinorraquia de 0,64 g/l (VN: 0,30-0,5).

Se otorgó el alta hospitalaria y continuó en seguimiento ambulatorio con los servicios de Clínica Pediátrica, Neurología y Rehabilitación. Transcurridos tres meses del inicio del cuadro clínico, el niño se encontraba en excelente estado general, de buen ánimo, deambulando sin asistencia, con discreta mejoría de la paresia del sexto par y con diplopía. A los seis meses, caminaba sin dificultad, no presentaba diplopía y solo persistía discreta ptosis palpebral izquierda (Figura 3).

FIGURA 3. Paciente a los 6 meses de evolución; se observa la mejoría de la ptosis palpebral y la paresia facial



DISCUSIÓN

El SMF, variante poco frecuente del SGB, se caracteriza por la tríada clínica: oftalmoparesia, hipo- o arreflexia y ataxia. La incidencia del SMF se ha estimado en 0,09 casos por 100 000 habitantes por año y corresponde al 1,6 % de todos los casos de SGB. Es más frecuente en los varones que en las mujeres, tiene predilección estacional, se observa más en primavera y ocurre, habitualmente, entre una y tres semanas después de padecer un proceso infeccioso de la vía respiratoria superior o digestiva.^{1-4,6}

De patogenia autoinmune, se producen anticuerpos contra los antígenos GQ1b, que se expresan en las regiones paranodales del trayecto extramedular de los nervios craneanos y en los ganglios raquídeos posteriores.^{3,4} El 90 % de los pacientes con SMF presenta anticuerpos antigangliósidos GQ1b. Se ha observado reactividad cruzada de estos anticuerpos con epítomos de *Campylobacter jejuni*, como en nuestro paciente.⁴

Los gangliósidos GQ1b constituyen un componente lipídico abundante en los nervios oculomotores, lo que explica la oftalmoplejía; mientras que la ataxia se atribuye a la afectación de las fibras sensitivas gruesas en los ganglios de las raíces posteriores y a la expresión de dichos antígenos en los husos de las uniones neuromusculares de los músculos de los miembros. Pueden afectarse otros pares craneales, como el glossofaríngeo y el facial.^{2,3}

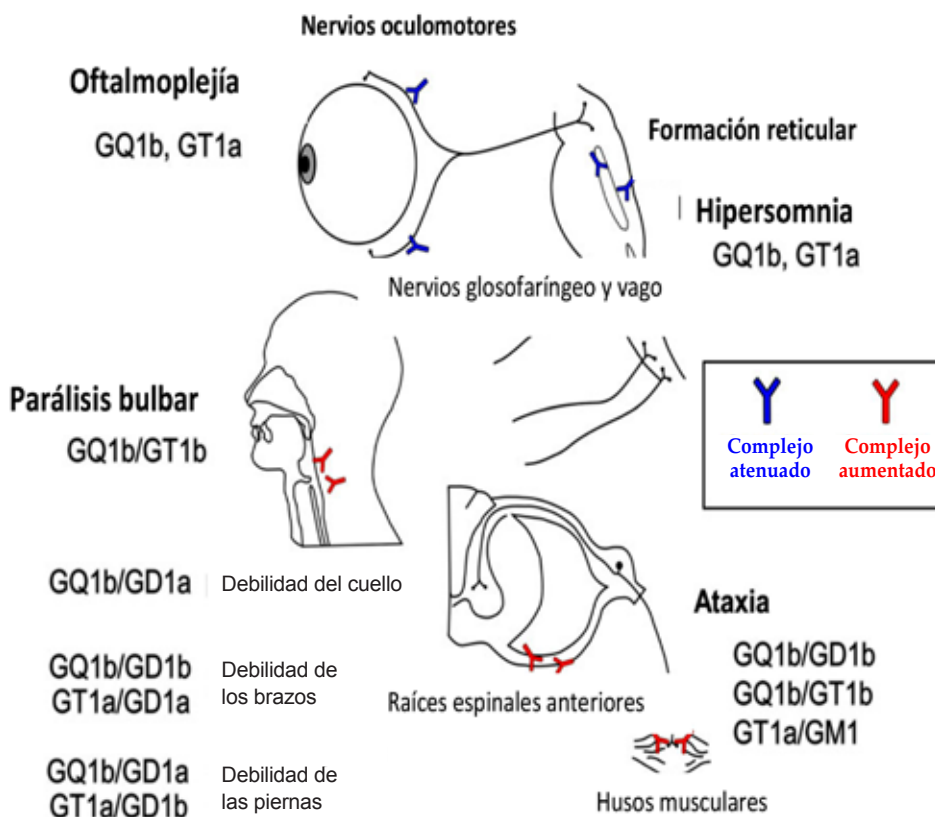
La debilidad en las extremidades o en los músculos respiratorios es más propia del SGB; aunque existe un contínuum entre estas entidades y es posible la aparición de insuficiencia respiratoria en los pacientes con SMF (el 1 %).^{2,3,5} El diagnóstico es clínico, ya que los exámenes complementarios suelen ser normales al inicio del cuadro. Es fundamental un alto índice de sospecha para comenzar precozmente el tratamiento. La disociación albuminocitológica en el LCR suele ocurrir pasados los primeros 7 días del inicio del cuadro. El tratamiento del SMF consiste en la administración de gammaglobulina estándar a razón de 400 mg/kg/día por 5 días o 2 g/kg en una única dosis intravenosa.^{4,9}

La EB, caracterizada por oftalmoplejía, ataxia, hipo-/hiper- o arreflexia y alteración de la conciencia, es una entidad diferente del SMF, aunque comparten las mismas características clínicas y fisiopatológicas, a excepción de la alteración de la conciencia e hiperreflexia, requisitos necesarios para poder clasificarla como tal.⁹

Otros signos son la paresia del nervio facial (de presentación más tardía), los reflejos plantares extensores y la ataxia, atribuida a la afectación del sistema propioceptivo aferente más que al compromiso cerebelar, como en el SMF. El compromiso de la conciencia puede ser explicado por la afectación de la sustancia reticular del tronco cerebral debido a la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica en el área postrema, que facilitaría el acceso de los anticuerpos.^{2,10} Si bien la mortalidad en dicho síndrome es sumamente infrecuente y la mayoría de los pacientes evolucionan hacia la curación espontánea, existe la posibilidad de complicaciones graves, tales como el paro respiratorio y la broncoaspiración.^{2-4,10,11}

Ambas entidades comparten manifestaciones clínicas y base autoinmune común dada por la presencia de anticuerpos anti-GQ1b, razón por la cual forman parte del síndrome anti-GQ1b, que podría considerarse un espectro continuo de la misma enfermedad.^{1,2,12} Frente a un paciente con paresias/parálisis de pares craneanos de inicio agudo, trastornos de la marcha, labilidad emocional y/o tendencia al sueño, estudios de neuroimagen y examen de LCR normales al inicio, con el antecedente cercano de haber padecido una infección de la vía aérea superior o gastrointestinal, se debería pensar en el síndrome anti-GQ1b y solicitar los anticuerpos específicos que permitirán arribar al diagnóstico sindrómico. ■

FIGURA 4. Distribución antigénica propuesta



Los nervios oculomotores y la formación reticular pueden expresar GQ1b, pero no los complejos gangliósidos del GQ1b. Los husos musculares pueden expresar GQ1b/GD1b, GQ1b/GT1b, GT1a/GM1, y los anticuerpos contra estos complejos antigénicos pueden producir ataxia. Los nervios vagos y glossofaríngeos pueden expresar GQ1b/GT1b, y los anti-GQ1b/GT1b pueden producir parálisis bulbar. Las raíces anteriores de los nervios espinales pueden expresar GQ1b/GD1a, GQ1b/GD1b, GT1a/GD1a y GT1a/GD1b, y los anticuerpos contra estos complejos gangliósidos pueden producir debilidad del cuello y de los miembros. Traducido al castellano de Fukami, Y., Wong, A. H. Y., Funakoshi, K., Safri, A. Y., Shahrizaila, N. & Yuki, N. Anti-GQ1b antibody syndrome: anti-ganglioside complex reactivity determines clinical spectrum. *European Journal of Neurology*,(2015).23(2), 320–326.doi:10.1111/ene.1276.(3).

Agradecimiento

Al bioquímico Darío Álvarez del Centro de Diagnóstico Prof. E. Rossi de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) por su generoso aporte en el diagnóstico de la enfermedad de nuestro paciente.

REFERENCIAS

1. Deschle F, Di Pace JL, Carnero Contentti E, Hryb J, et al. Síndrome de Fisher-Bickerstaff: espectro clínico del anti-GQ1b. *Neurol Arg.* 2013;5(4):270-5.
2. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(5):576-83.
3. Lo YL. Clinical and Immunological Spectrum of the Miller-Fisher syndrome. *Muscle Nerve.* 2007;36(5):615-27.
4. Sánchez Torrent L, Noguera JA, Pérez Dueñas B, Nacimiento Osorio A, et al. Síndrome de Miller-Fisher en la edad pediátrica: descripción de tres casos. *An Pediatr (Barc).* 2009;71(4):377-8.
5. Godschalk PC, Heikema AP, Gilbert M, Komagamine T, et al. The crucial role of *Campylobacter jejuni* genes in anti-ganglioside antibody induction in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(11):1659-65.
6. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum clinical analysis of 581 cases. *J Neurol.* 2008;255(5):674-82.
7. Yoon L, Kim BR, Kim HY, Kwak MJ, et al. Clinical characterization of anti-GQ1b antibody syndrome in Korean Children. *J Neuroimmunol.* 2019;330:170-3.
8. Lule-Alatorre KP, Domínguez-Borgua A, Martín-Ramírez J, López-Galicia D, et al. Bickerstaff: encefalitis del tallo cerebral. *Med Int Méx.* 2014;30(5):575-83.
9. Jacobs BC, O'Hanlon GM, Bullens RW, Veitch J, et al. Immunoglobulins inhibit pathophysiological effects of anti-GQ1b-positive sera at motor nerve terminals through inhibition of antibody binding. *Brain.* 2003;126(Pt 10):2220-34.
10. Kuwabara S, Misawa S, Mori M. Is 'Bickerstaff brainstem encephalitis' really encephalitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(7):712.
11. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, et al. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci.* 1993;18(1):83-7.
12. Puma A, Benoit J, Sacconi S, Uncini A. Miller Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis and Guillain-Barre syndrome overlap with persistent non-demyelinating conduction blocks: a case report. *BMC Neurol.* 2018;18(1):101.