

11733
Res.
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General del Centro Medico Nacional
Servicio de Neurología

**POLIRADICULONEURITIS DESMIELINIZANTE AGUDA
(PIDA) O SINDROME DE GUILLAIN - BARRE - STROHL
(SGBS)**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A
ALBERTO DE JESUS CABAÑAS GARCIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1 9 8 4



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

POLIRADICULONEURITIS INFLAMATORIA DESMIELINIZANTE AGUDA (PIDA)

O SINDROME DE GUILLAIN-BARRE-STROLL (SGBS)

I INTRODUCCION.

Historia y aspectos clínicos

II CONSIDERACIONES GENERALES

a) Mecanismos inmunes

b) Pulsos de metilprednisolona

III MATERIAL Y METODOS

IV ANALISIS DE LOS CASOS

V CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

POLIRADICULONEURITIS INFLAMATORIA DESMIELINIZANTE AGUDA (P.I.D.A.)

I. INTRODUCCION. Historia y aspectos clínicos.

La poliradiculoneuritis inflamatoria desmielinizante aguda (PIDA) o Síndrome de Guillain-Barré-Strohl (SGBS), representa el 40% de todas las polineuropatías adquiridas del adulto (1).

Fue descrita originalmente por Landry en 1859 y asociada con síndromes febriles desde 1892, por W. Osler (2), sin embargo, el crédito de su caracterización clínica es atribuido a la descripción hecha por Georges Guillain, Jean Alexandre Barré y Andre Strohl, en 1916, durante la primera guerra mundial (3).

Posteriormente se han efectuado múltiples estudios con el fin de dilucidar los mecanismos anatomofisiológicos y electropatológicos de este síndrome, así como las alteraciones inmunes subyacentes y la posibilidad de regulación farmacológica.

Según los estudios epidemiológicos del Consejo Nacional de Vigilancia de SGBS, realizados en la Unión Americana, la incidencia es mayor en hombres (0.52 x 100,000) que en las mujeres (0.40 x 100,000) con picos por grupo de edades: el mayor entre los 50 - 74 años y el menor intervalo entre 15 y 35 años, con distribución similar en ambos grupos en todas las estaciones del año (4, 5).

Como en otros renglones de la medicina en México, no contamos con datos estadísticos de la incidencia de la enfermedad. En el Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS, en el Servicio de Neurología, se atendieron únicamente 46 pacientes afectados de Guillain-Barré entre los meses de enero de 1982 a diciembre de 1983.

Clínicamente, el SCBS se caracteriza por debilidad rápida, progresiva y relativamente simétrica, que compromete las cuatro extremidades y eventualmente músculos respiratorios. Entre el 50 y 70 % de los casos, según grandes series, se involucran pares craneales motores (VII en el 50%, IX, X y XII y extraoculares por orden de frecuencia). Aproximadamente el 50% de los pacientes alcanzan el nadir de la enfermedad en las primeras dos semanas, el 80% en tres, y más del 90% en la cuarta(6). Otro criterio fundamental es la hipo o arreflexia miotática universal.

En ocasiones existen déficits sensoriales leves y transitorios y disfunción autonómica (hipo e hipertensión arterial, taqui o bradicardias, etc.) en 10 a 15% de los casos que generalmente preceden a la insuficiencia respiratoria (7). Se ha observado inicio de recuperación lenta y variable entre dos a cuatro semanas del cese de la progresión. Existen variantes clínicas de la enfermedad, como el Síndrome de Miller Fisher (oftalmoplejía, arreflexia y ataxia) descrito en 1956 (8), polineuritis craneal sola y formas crónicas o recurrentes de poliradiculoneuritis sensible a esteroides (9).

Entre los estudios de laboratorio y gabinete que apoyan el diagnóstico clínico se cuentan básicamente:

1. Punción lumbar con estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR), en que clásicamente se encuentra hiperproteinorraquia en rangos variables e hipocelularidad (menor de diez células mononucleares por mm^3).
2. Respuesta hiperinmune: la electroforesis de proteínas del mismo LCR muestra elevación de inmunoglobulinas frecuentemente (13 ondas oligoclonales constantes). En la fase aguda se observa leucocitosis, hipergammaglotulinemia y complejos inmunes circulantes en el

20 - 30% de los casos. También se han descrito la presencia de autoanticuerpos (10).

3. Los estudios electrofisiológicos son útiles para el diagnóstico. McLeod, reporta velocidades de neuroconducción motora prolongadas o bloqueadas, latencias sensoriales normales y la utilidad de la onda F en las lesiones proximales de nervios o raíces espinales hasta en el 90% de su serie, sin que estos hallazgos correlacionen con el grado de lentitud de recuperación y duración de la enfermedad o su pronóstico a largo plazo (11).
4. La biopsia y estudio microestructural del nervio sural muestra, en algunos casos, la presencia de lesión inflamatoria (linfocitos y macrófagos) y desmielinización segmentaria con preservación del soma de las células de Schwann y los axones (12). En otros, existen receptores de complemento y depósitos de anticuerpos y/o complejos antígeno anticuerpo en las vainas endoneurales (10, 13).

Actualmente se contempla la convergencia de los dos subsistemas operadores de la inmunidad celular y humoral, así como trastornos varios en los mecanismos de la inmunoregulación, para explicar la patogenia e histopatología de la PIDA (10, 14, 15).

A partir del primer reporte de uso de esteroides en el SGBS en 1951 por Shy et al (16), existen varios ensayos con este medicamento e inmunosupresores con la intención de modificar los mecanismos inmunes subyacentes con diversos esquemas y resultados contradictorios. Con base en estudios de experimentación (31, 33), postulamos que la administración de pulsos de metilprednisolona a dosis altas en la enfermedad monofásica de la poliradiculoneuritis aguda, puede modi-

ficar la historia natural de la misma, modulando los mecanismos de respuesta humoral y celular.

En este estudio se incluyen dos variables no bien manejadas a la fecha:

- a) La administración de pulsos de metilprednisolona (1.5 gramos por vía intravenosa), y
- b) La administración de los esteroides en los primeros días de iniciada la enfermedad, antes que ésta alcance su nadir.

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Demostrar la hiperactividad inmune en la fase aguda de la enfermedad;
2. Los hallazgos microestructurales de la biopsia de nervio sural,
3. La utilidad de los pulsos de metilprednisolona en la fase aguda.

II. CONSIDERACIONES GENERALES

a) Mecanismos inmunes

Aunque históricamente algunos autores han sugerido que el SGBS es secundario a una infección viral primaria, después de los estudios de Asbury, Arnazon y Adams reportados en 1969(17), en los que describen la presencia de células inflamatorias (linfocitos, macrófagos, etc.) en los nervios periféricos durante la fase temprana de la enfermedad y desmielinización focal y segmentaria, ha prevalecido la hipótesis de que el SGBS representa una reacción inmunopatológica desencadenada por la exposición reciente a agentes exógenos.

Estudios posteriores han demostrado que la desmielinización primaria ocurre únicamente en el nervio infiltrado con macrófagos en la lámina basal, los cuales por fagocitosis producen mielinólisis segmental, con preservación de las células de Schwann y axones (18). Se ha postulado la presencia de una proteína exclusiva (P2) de la mielina del nervio periférico como factor neuritogénico (antígeno) que dispara la transformación blastogénica de los linfocitos; sin embargo aunque se han reproducido modelos experimentales (neuritis alérgica experimental, con galactocerebrósido y enfermedad de Marek) con un cuadro similar a una PIDA, no ha sido posible ésto con la inoculación selectiva de P2 (19).

En el SGBS se ha observado que una gran cantidad de partículas virales que alteran la interacción entre idiotipos y antidiotipos, con lo que se provoca una reacción o respuesta autoinmune y dado que en el SGBS hasta en un 70% existe el antecedente de una infección viral o inmunización (20, 21), se cree que éstos puedan ser el dispositivo desencadenante de la respuesta inmune y/o marcando una estructura antigénica común en el sistema nervioso periférico.

Mediante el uso de anticuerpos monoclonales se ha demostrado una relación anormal entre las células T-supresoras y T-facilitadoras en el SGBS (19), con depresión de la actividad de las células T-supresoras (22).

En estudios más recientes se ha documentado una respuesta inmune-hiperactiva en la PIDA manifestada por: inmunoblastos circulantes, elevación de inmunoglobulinas séricas y en LCR, anticuerpos antineurales, autoanticuerpos antieritrocitos y la presencia de complejos inmunes circulantes y/o depositados en la vaina de mielina y en las paredes de los vasa nervorum (10, 23). Bornstein et al (24) afirman que el mecanismo de lesión por anticuerpos es por lisis de la mielina periférica con o sin requerimiento de complemento o indirectamente por opsonización de la mielina y destrucción por los macrófagos; mientras que en otros trabajos se ha reportado desmielinización segmental en el nervio periférico con aplicación de anticuerpos antigalactocerebrósido (25); Nyland y Aarli con técnicas de consumo de antiglobulina han demostrado anticuerpos (IgG) ligados al nervio periférico en un 50% de los pacientes con SGBS, independientemente de las concentraciones séricas de IgG (26); con técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta se han encontrado depósitos de IgM y/o IgG en los espacios subperineurales y endoneurales.

Otros hechos que apoyan la convergencia de factores humorales (mielinotóxico) y celulares en la desmielinización del SGBS son:

1. Desmielinización observada en nervios periféricos de animales de experimentación después de la inoculación intraneural de suero de animales con neuritis alérgica experimental o de pacientes con PIDA (27, 28).

2. Mejoría clínica observada en algunos de los pacientes con SGBS después de la plasmateresis (29).
3. El hallazgo inconstante de complejos inmunes en suero, LCR y en los vasos de nervio periférico de los pacientes con PIDA (10, 13); en estos últimos debido a cambios en la barrera hematoencefalica secundarios a trastornos en la permeabilidad vascular (30).

En resumen, tanto los mecanismos inmunes celulares como los humorales participan en la fisiopatogenia de la poliradiculoneuritis inflamatoria desmielinizante aguda, aunque en el momento actual no satisface todos los criterios de una enfermedad autoinmune.

b) Pulsos de metilprednisolona

Desde la introducción de los corticoesteroides y la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) en la década de los 50, como agentes inmunoreguladores en los humanos, han aparecido innumerables trabajos experimentales y ensayos clínicos no controlados que pretenden elucidar sus efectos celulares sobre los varios componentes de la respuesta inmune. Los estudios realizados por Saxon y colaboradores (31) en 1977 evidenciaron que con dosis farmacológicas de metilprednisolona se produce linfopenia, disminución de la actividad de los linfocitos T supresores y disminución hasta en un 50% en la producción de IgG por las células B en individuos sanos.

Aunque existen varias hipótesis sobre el mecanismo bioquímico de acción de los esteroides sobre los linfocitos, por ejemplo: linfolesión, inhibición de la síntesis de DNA, redistribución en otros compartimentos corporales, competencia con receptores tisulares, etc. Ninguna de ellas ha sido suficientemente probada (32).

En un estudio clásico de Webel y colaboradores en el cual se investigaron niveles séricos de corticoesteroides y complemento, conteo linfocitario diferencial, transformación blastogénica de los linfocitos y capacidad fagocitaria, en 22 sujetos normales antes y después de la administración de grandes dosis de metilprednisolona IV (250 - 500 - 1000 mg) en forma intermitente (pulsos), se demostró que este método prolonga e inhibe la transformación blástica de los linfocitos inmunocompetentes y a diferencia de las dosis orales sostenidas, se incrementa el número de polimorfonucleares circulantes sin deterioro de su capacidad fagocitaria y sin reducción de la actividad total del complemento (33).

Existen pocos reportes clínicos bien controlados de pacientes con SGBS tratados en la fase aguda con corticoesteroides; Swick y colaboradores en 1976 y Dowling en 1980 (34, 35) reportan acortamiento en el tiempo de recuperación en sus grupos manejados con dosis altas de esteroides (100 unidades de ACTH y 500 mg de metilprednisolona), sin modificación de la severidad inicial de la enfermedad o duración de la hospitalización; mientras que Hughes y colaboradores en 1981 cuestionan la utilidad de los esteroides y afirman que existe mayor número de recaídas en el grupo tratado (36).

Con base en lo anterior postulamos que la administración de pulsos de metilprednisolona a dosis altas en las fases tempranas de la poli radiculoneuritis inflamatoria desmielinizante aguda monofásica, se puede modificar la historia natural de la enfermedad por modulación de mecanismos de la respuesta inmune celular y humoral.

III. MATERIAL Y METODOS

Durante el año de 1983, se estudiaron en forma prospectiva 20 de los 27 pacientes hospitalizados con diagnóstico de SGBS en el Servicio de Neurología del Hospital General del Centro Médico Nacional del I. M.S.S. (10 hombres y 10 mujeres) con una edad promedio de 44 ± 4 años. Todos llenaron los criterios diagnósticos clínicos descritos por Asbury (6).

Fueron evaluados semanalmente: la fuerza muscular por grupo de acción, los reflejos osteotendinosos (ROT), signos de insuficiencia respiratoria, disfunción autonómica y complicaciones infecciosas, durante las cuatro primeras semanas de la enfermedad; posteriormente en forma quincenal durante cuatro a seis meses de seguimiento.

En todos los pacientes se realizó punción lumbar después de la segunda semana de haber iniciado con síntomas y se estudió el LCR con citoquímico y electroforesis de proteínas. Después de la tercera semana se realizaron estudios electrofisiológicos (básicamente velocidades de neuroconducción motora y latencias sensoriales en las cuatro extremidades), con un electromiógrafo TECA modelo B/4 y calibración de acuerdo a la academia de electrodiagnóstico y electromiografía de Puerto Rico (37).

En forma simultánea se realizó biopsia de nervio sural izquierdo, el cual se estudió con tinciones para microscopía de luz, inmunofluorescencia directa y microscopía electrónica. Para esta última, las secciones finas fueron procesadas y teñidas con acetato de uranilo y citrato de plomo y examinadas al microscopio electrónico Philips EM-300, a un voltaje de aceleración de 60 kV, en la Unidad de Investigación Biomédica (Patología) del Centro Médico Nacional del IMSS).

En el momento de ser incluidos en el protocolo, todos los pacientes con SCBS fueron estudiados con perfil inmune completo (VSG, VDRL, electroforesis de proteínas, proteína C reactiva, complejos inmunes circulantes), electrocardiograma, teleradiografía de tórax y cuando fue necesario, determinaciones seriadas de gases en sangre arterial.

Únicamente siete pacientes (cinco del grupo problema y dos controles) requirieron traqueostomía y ventilación asistida con respiradores volumétricos.

Los pacientes que llegaron al servicio antes de 72 horas de haber iniciado con debilidad motora fueron incluidos en el grupo problema y manejados con pulsos de metilprednisolona a dosis de 500 mgs I.V. cada 8 horas, durante 3 días; después con esquema decremental de prednisona (100 mgs) por espacio de 21 días. Los aspectos clínicos de estudio y manejo se resumen en las tablas 1 y 2.

Los pacientes que por diversas razones llegaron al servicio después del cuarto día del inicio de la enfermedad, constituyen el grupo control y fueron tratados únicamente con medidas de apoyo: (tablas 3 y 4).

IV. ANALISIS DE CASOS

En el grupo problema (tabla 1) incluimos siete hombres y tres mujeres con edad media de 35 ± 6 años que llegaron en las primeras 72 horas de haber irrumpido en el horizonte clínico. El 30 % de este grupo tenían evidencia clínica de viremia y dos de ellos exposición a biológicos inmu- nes. Siete de ellos (casos 1, 3, 4, 5, 7, 9 y 10) desarrollaron tetra- plejía o hiporreflexia y arreflexia universal. Únicamente cinco requirieron traqueostomía, lo cual prolongó su estancia hospitalaria y progra- ma de rehabilitación. La mitad del grupo presentó compromiso de pares craneales: diplejía facial en tres y paresia del VII nervio izquierdo y derecho en los casos uno y dos respectivamente.

Todos presentaron una respuesta hiperinmune manifestada por haber hiper- gammaglobulinemia y presencia de complejos inmunes circulantes en el 30% de ellos (1, 4 y 7). En el LCR hiperproteíorraquia y elevación policlo- nal de IgG e IgM en la electroforesis (tabla 2).

El estudio de electrodiagnóstico mostró acortamiento ó bloqueo de la neu- roconducción motora que traduce lentificación del mismo y latencias sen- soriales discretamente alargadas.

En el grupo dos incluimos siete mujeres y tres hombres con edad media de 53 ± 1 años que por diversos motivos llegaron al hospital después de 72 ho- ras de haber iniciado su padecimiento, en ellos únicamente se documentó rinofaringitis en el caso 5 e hipertermia de origen desconocido en el ca- so 7. El 60% del grupo desarrolló tetraplejía y arreflexia miotática y únicamente dos requirieron traqueostomía (casos 1 y 3) y ventilación asistida. Cinco pacientes cursaron con paresia de nervios craneales, el caso uno con paresia de pares III y VI y el caso ocho con oftalmoplejía de pares III y VI y diplejía facial (tabla 3).

En este grupo control observamos también hiper-gammaglobulinemia y presen- cia de complejos inmunes en el uno. Hiperproteíorraquia con hipocelula- ridad y elevación policlonal de IgG e IgM en el LCR (tabla 4).

TABLA IGRUPO PROBLEMA

CASO	SEXO	EDAD	ANTECEDENTE	CUADRIPARESIA	ROT	PARES	TRAQUEOSTOMIA
1	F	20	Distiroidismo	Severa	+/0	VII-Izq	No
2	M	56	-	Moderada	+/+	VII-Der	No
3	M	61	Rinofaringitis	Severa	0/+	-	Si
4	M	47	Antitifoidea	Severa	0/+	-	Si
5	M	41	Antiribica	Severa	0/0	-	No
6	F	16	-	Moderada	+/+	VII-Bilat	No
7	M	54	Alcoholismo	Severa	0/0	VII-Bilat	Si
8	M	23	Rinofaringitis	Moderada	0/0	-	No
9	F	29	-	Severa	0/0	-	Si
10	M	25	Rino/Salmonellosis	Severa	0/0	VII-Bilat	Si

TABLA 2
GRUPO PROBLEMA

CASO	VCM	LATENCIA	<u>LIQUIDO CEFALORAQUIDEO</u>			<u>SERICAS</u>		BIOPSIA	COMPLEJOS INMUNES
			PL	CEL.	IgG y IgM	IgG	IgM		
			PROT						
1	Ac/no	A1	34	2	6.3 / 1.3	1050/269	H/E	+	
2	Ac	No	240	0	7.3 / 1.8	2942/143	H/E/ME/I	-	
3	No	A1	304	0	6.8 / 1.3	2800/500	H/E/ME/I	-	
4	Ac	A1	290	2	5.8 / 2.0	3500/800	H/E/ME/I	+	
5	No	A1	94	1	7.1 / 1.8	3050/800	H/E	-	
6	Ac	No	103	2	6.9 / 1.3	2104/800	H/E/ME/I	-	
7	No	No	68	3	7.5 / 2.1	2800/300	H/E	+	
8	Ac	A1	98	0	6.9 / 1.9	3500/350	H/E	-	
9	Ac	A1	108	8	7.6 / 1.9	1804/146	H/E/ME/I	-	
10	No	A1	68	2	8.6 / 2.1	3280/410	H/E/ME/I	-	

H/E = Hematoxilina Eosina

ME = Microscopía electrónica

I = Inmunofluorescencia

Ac = Acortada

A1 = Alargada

No = No se obtuvieron

Los estudios de electrodiagnóstico mostraron lentificación de la neuroconducción con latencias sensoriales normales en el 60% de los casos.

Aunque todos los casos fueron estudiados con biopsias de nervio sural después de haber alcanzado el acmé (cuarta semana), solo publicamos los hallazgos de los últimos 15 pacientes que fueron estudiados por el mismo neuropatólogo del Departamento de Investigación Científica del IMSS, ver tabla 5, donde resumimos los hallazgos morfológicos bajo microscopía óptica y electrónica, expresados en forma semicuantitativa.

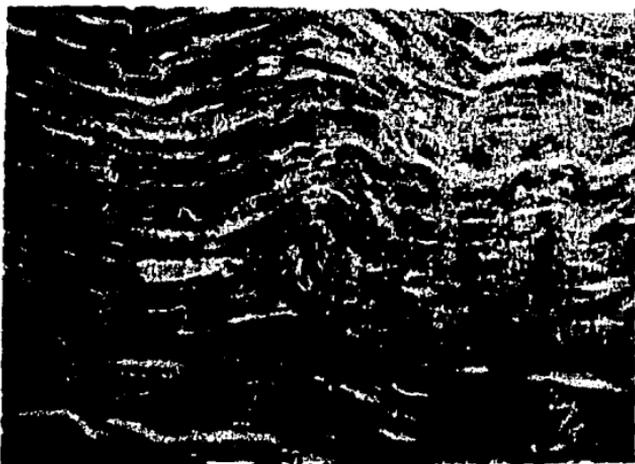


Fig. 1, caso 1.- Sección longitudinal del nervio safeno externo incluido en parafina, espesor de 5 micras.- Se observa desmielinización segmental moderada y aumento del número de los núcleos de las células de Schwann.- Luxol fast blue x 250.

TABLA 3

GRUPO CONTROL

CASO	SEXO	EDAD	ANTECEDENTE	CUADRI-PARESIA	ROT	PARES	TRAQUEOSTOMIA
1	M	54	-	SEVERA	0/0	III-VI	SI
2	M	68	-	MODERADA	0/0	NO	NO
3	F	78	D. MELLITUS	SEVERA	0/0	NO	SI
4	F	72	D. MELLITUS	SEVERA	0/0	NO	NO
5	F	24	RINOFARINGITIS	MODERADA	+/+	VII BILATERAL	NO
6	F	33	-	MODERADA	0/0	VII BILATERAL	NO
7	F	60	PIEBRE	SEVERA	+/0	IX BILATERAL	NO
8	F	53	-	SEVERA	+/0	III - VI - VII	NO
9	F	48	-	SEVERA	0/0	-	NO
10	M	12	-	MODESTA	+/+	-	NO

53+1

TABLA 4

GRUPO CONTROL

CASO	VCM	LATENCIA	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO				SERICAS		BIOPSIA	COMPLEJOS
			PROT	CEL	IgG	IgM	IgG	IgM		
1	Ac	A1	98	2	7.1 / 1.7	2630/810	H/E	+		
2	No	No	84	0	7.9 / 1.0	3244/798	H/E/ME/I	-		
3	Ac	No	84	2	6.5 / 2.0	1354/453	H/E/ME/I	-		
4	Ac	N1	102	6	3.3 / 0.3	3250/360	H/E/ME/I	-		
5	N1	N1	54	0	6.2 / -	2900/380	H/E/ME/I	-		
6	A1	Ac	54	2	7.9 / 0.0	2282/237	H/E/ME/I	-		
7	Ac	N1	78	1	7.1 / -	3280/800	H/E/ME/I	-		
8	Ac	N1	78	0	6.5 / 2.1	2800/630	H/E/ME/I	-		
9	Ac	N1	98	8	6.8 / 2.1	2800/430	H/E/ME/I	-		
10	N1	N1	65	5	-	3700/750	H/E/ME/I	-		

TABLA 5

ASPECTOS MORFOLOGICOS (MICROSCOPIA OPTICA Y ELECTRONICA) EN QUINCE CASOS DE SGBS

<u>Biopsia No.</u>	<u>Desm.</u>	<u>MICROSCOPIA OPTICA</u>			<u>MICROSCOPIA ELECTRONICA</u>					
		<u>Inf. Inflam.</u>			<u>Axon.</u>	<u>Desm.</u>	<u>Axon.</u>	<u>Rem.</u>	<u>Fagoc.</u>	<u>Miel.</u>
		<u>Epin.</u>	<u>Endon.</u>	<u>Edema</u>						
1	++	-	-	++	++		+		+	
2	+	+	+	+	+		+		+	
3	-	-	-	+	-		-		-	
4	+	-	-	+	+		++		+	
5	+	-	-	+	+		+		-	
6	+	-	-	+	+		+		-	
7	+	-	-	+	+		-		+	
8	+	-	-	+	+		+		+	
9	+	-	-	+	+		+		-	
10	+	-	-	+	+		+		+	
11	-	-	-	-	-		-		-	
12	-	-	-	-	-		-		-	
13	-	-	-	-	-		-		-	
14	+	-	-	+	+		+		-	
15	+	-	-	+	-		-		-	

(-) = Ausente

(++) = Moderada cantidad

(+) = Ocasional o discreto

(+++)= Abundante

Apenas uno de los casos (No. 1) mostr6 un grado moderado de desmielinizaci6n, figura 1, en las dem6s biopsias 6nicamente fibras aisladas ocasionales se encontraron desmielinizadas, figuras 2 y 3. No encontramos infiltrado inflamatorio perivascular, excepto en la biopsia 2, representado por escasos linfocitos alrededor de los capilares endoneurales, figura 4. La microscopía electr6nica confirm6 la presencia de edema endoneural de poca magnitud y la presencia de axones desnudos de mielina, figura 5, 6 en proceso de remielinizaci6n.

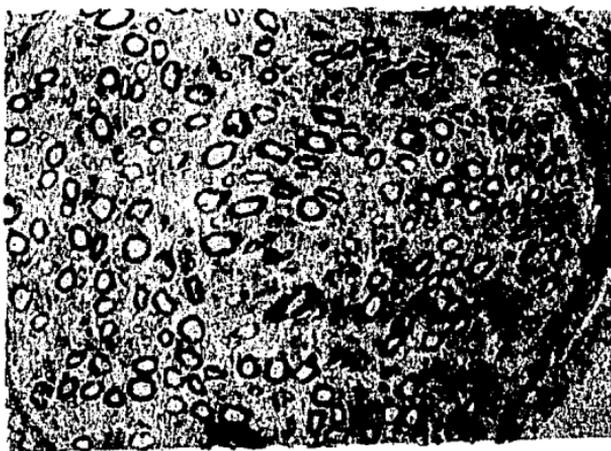


Fig. 2, caso 8.- Secci6n transversal de una micra de espesor de un fascículo del nervio safeno externo. Muestra escasas areas de desmielinizaci6n; no hay infiltrado inflamatorio endoneural. Parag6n x 500.

En seis casos se observ6 invasi6n de la l6mina basal de las c6lulas de Schwann por macrófagos, los cuales desprendieron y fagocitaron las lá-

minas de mielina, ver figura 6. Hallazgo considerado como característico de la PIDA.

Fue notorio el caso uno porque los axones remielinizados o desnudos se encontraron rodeados por capas concéntricas de células de Schwann aplastadas, figura 7. Esta imagen se observa en procesos repetitivos de des y remielinización e indica cronicidad.

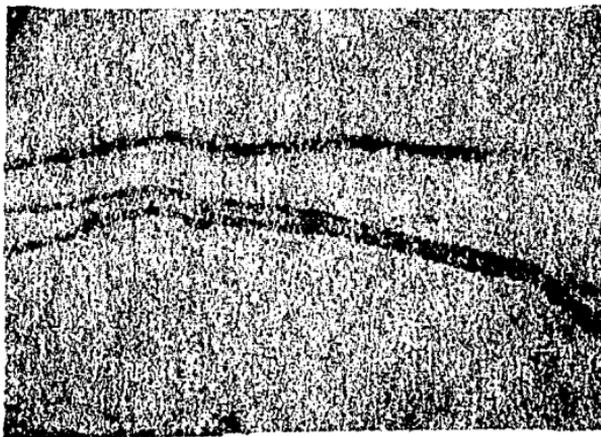


Fig. 3, caso 1.- Fibras del nervio safeno externo aisladas por el método de microdissección (Teasing). El axón indicado por las flechas muestra disminución del largo del espacio internodal y desmielinización segmental.
x 250.

Con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento con pulsos de metilprednisolona versus la historia natural de la enfermedad en el grupo

control y bajo la premisa de que la PIDA es polimorfa en su presentación clínica, decidimos utilizar la variable "tiempo de recuperación" desde que el paciente ingresó al protocolo hasta su alta o suspensión del seguimiento, extrapolando las llamadas curvas de supervivencia (38).

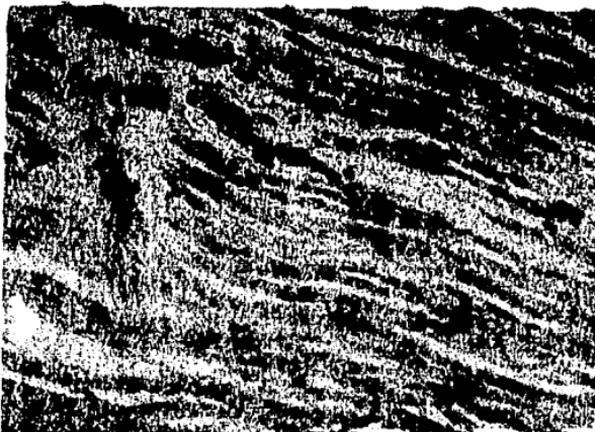


Fig. 4, caso 2.- Sección longitudinal de un fascículo del nervio safeno externo incluido en parafina. Se observan varios capilares endoneurales de apariencia normal. No hay infiltrado inflamatorio perivascular. Hematoxilina/eosina x 295.

Utilizamos dos tipos de estimadores de la función de supervivencia para evaluar al grupo control y el grupo con tratamiento:

1. Estimador Kaplan-Meier, conocido como el producto límite (PL) el

cual no depende de modelo alguno.

2. Estimador derivado de un modelo de riesgos proporcionales de Cox (39).

Los estimadores obtenidos mediante los métodos uno y dos, tanto para control (gráfica 1), como para tratados (gráfica 2), evaluaron la plausibilidad del modelo de Cox en cada situación. Como pudo observarse en ambos casos el modelo produjo estimadores adecuados.



Fig. 5, caso 2.- Electromicrografía de un fascículo del nervio sural que muestra un axón desmielinizado (flecha) y circundado por procesos de células de Schwann, libres de restos celulares y por macrófagos llenos de restos de membranas. En el intersticio hay edema. Acetato de uranilo/citrato de plomo x 6500.

En la gráfica 3 se cambiaron los estimadores de la función de supervivencia bajo el modelo de Cox. Pudimos observar que en general los valores para tratados (T) son mayores que para los controles (C), aún cuando la diferencia es pequeña. No hay diferencia significativa entre los dos grupos; los cálculos no se han incluido con el fin de simplificar esta presentación.



Fig. 6, caso 1.- Electromicrografía de una fibra nerviosa del nervio safeno externo. El axón está preservado y la vaina de mielina tiene espesor normal. El citoplasma de la célula de Schwann está rechazado por una célula invasora, posiblemente un macrófago, cuyo citoplasma está lleno de restos de membranas. El citoplasma es más denso que el de la célula de Schwann y presenta pseudópodos. Acetato de uranilo/citrato de plomo \times 21,000.

Examinamos también con una prueba T de Student bilateral si existía diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a la cantidad de inmunoglobulinas en el LCR. Se tuvieron los siguientes resultados:

TIPO	VALOR ESTADISTICO	DECISION
IgG	0.0995(18)	No significativo
IgM	2.9301(18)	P menor 0.01
IgA	0.6233(18)	No significativo

Con lo que concluimos que existió una diferencia significativa en la producción de IgM entre el grupo control y el tratado.

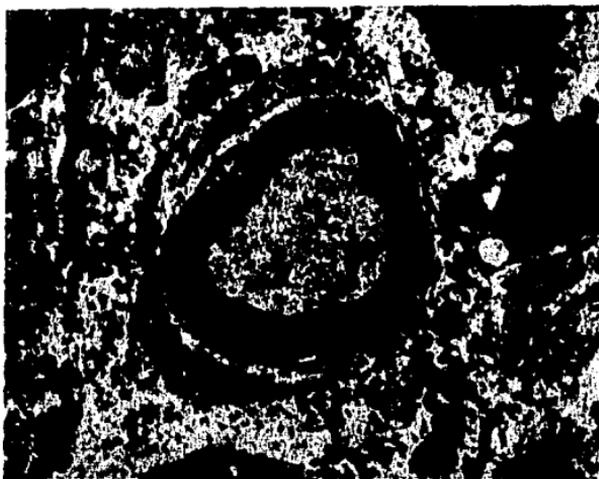
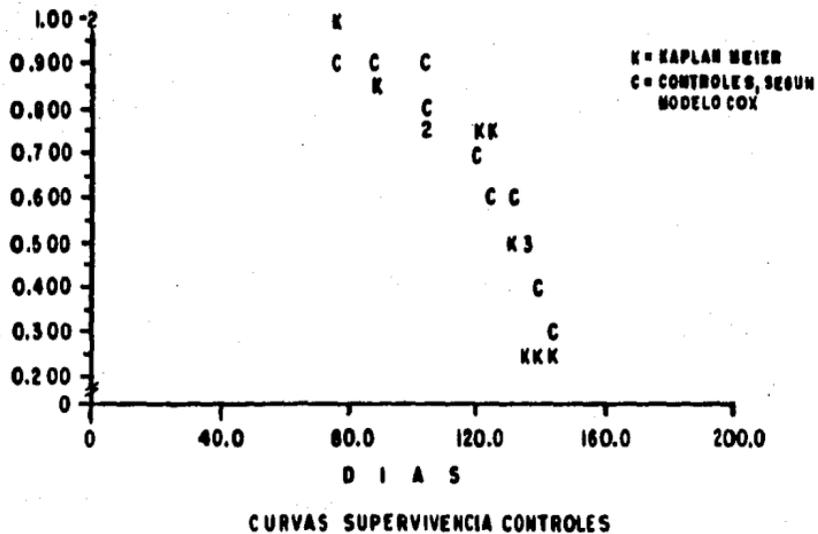


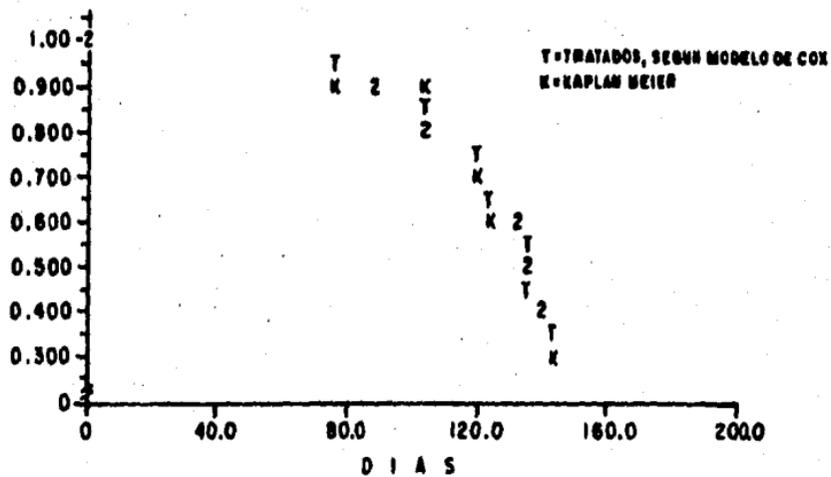
Fig. 7, caso 1.- Electromicrografía: se observa centralmente un axón preservado, con vaina de mielina de espesor normal. Sin embargo, está rodeado por varios procesos aplanados de células de Schwann, con disposición en hojas de cebolla. Lo último es indicativo de procesos repetitivos de des y remielinización. Acetato de uranilo/citrato de plomo x 11,500.

Con el objeto de analizar si existía alguna relación entre las velocidades de neuroconducción motora (VCM) y los niveles de fuerza, utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman (Conover, 1980), pues la segunda variable fue cuantificada de manera aproximada mediante asignación de niveles arbitrarios (de 0 a 5). Comparamos las VCM de nervios cubitales en extremidades superiores y de tibiales anteriores en las inferiores y los resultados no fueron significativos, dado que las correlaciones de Spearman fueron todas cercanas a cero. (43).

GRAFICA 1

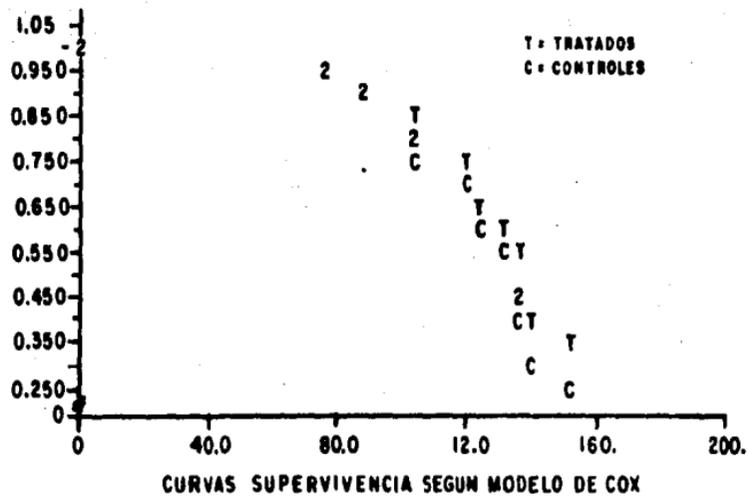


GRAFICA 2



CURVAS SUPERVIVENCIA TRATADOS

GRAFICA 3



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

V. CONCLUSIONES.

1. Durante la fase aguda de la enfermedad pudimos demostrar una reacción hiperinmune manifestada por leucocitosis en sangre periférica, hipergamaglobulinemia y elevación policlonal de las inmunoglobulinas en el LCR en todos los pacientes. Únicamente se detectaron complejos inmunes circulantes en 20% de los dos grupos. Aunque no realizamos tipificación de subpoblaciones de linfocitos, antígenos de histocompatibilidad HLA, ni anticuerpos contra mielina P₂, podemos inferir con los datos previos y los neuropatológicos, que existe convergencia en diferentes etapas de la enfermedad de mecanismos humorales y celulares en la fisiopatología de la PIDA monofásica (10, 13, 14, 15, 19, 22, 23, 26, 30, 40).

La única diferencia significativa en nuestros hallazgos fue la elevación de la IgM en el LCR del grupo control en relación al grupo tratado con pulsos de metilprednisolona sin tener una explicación para disminución selectiva en la síntesis de IgM, ya que previamente solo se ha descrito depresión en la actividad de las T-supresoras (19, 22, 41).

2. Nuestros hallazgos histopatológicos en los tratados difieren sustancialmente de lo descrito tradicionalmente en biopsias de nervio sural en pacientes con PIDA, ya que observamos poca o nula reacción inflamatoria perivascular y únicamente en seis casos se vió invasión de macrófagos en la lámina basal de las células de Schwann y detritus de mielina en ellos (Fig. t). En las biopsias del grupo tratado, únicamente observamos edema endoneural y desmielinización aislada; de lo cual inferimos que los pulsos de metilprednisolona modificaron el mecanismo de daño neuropatológico presumiblemente responsable, sin que exista correlación clínica y electrofisiológica con lo observado en el examen microestructural.

Los estudios de inmunofluorescencia directa en estas 15 biopsias serán objeto de revisión en otra publicación.

En el grupo control evidenciamos en forma directa una respuesta celular mediada por macrófagos en el 60% de los casos probablemente contra un componente neuritogénico de la mielina periférica y en forma indirecta y en base a la elevación significativamente mayor de IgM en el LCR la posibilidad de anticuerpos antineurales organos específicos, sin que podamos establecer una correlación estricta entre la severidad de la enfermedad y la titulación de IgM en ambos grupos (13, 41, 42).

La presencia de complejos inmunes circulantes en suero de tres pacientes del grupo problema sugiere un mecanismo potencialmente importante de daño neural, sin que haya podido encontrarse la presencia de ellos en las biopsias de estos pacientes. (26, 30, 41).

3. La evaluación clínica de los pacientes en ambos grupos ha sido cuidadosamente observada y en el momento actual con un seguimiento que ha fluctuado entre seis a ocho meses, podemos afirmar que aunque el análisis estadístico (gráfica 3) riguroso con curvas de supervivencias actuarial NO evidenció diferencias significativas entre ambos grupos, siete de nuestros pacientes del grupo tratado con pulsos de metilprednisolona se han reincorporado a su actividad laboral y doméstica, con un rendimiento cercano al 90% de lo habitual y únicamente dos pacientes se encuentran en silla de ruedas, con limitación motora seria a pesar de programas intensivos de rehabilitación y un solo paciente ha tenido que ser reubicado en su área de trabajo.

En el grupo control solamente tres pacientes han reanudado labores y los siete restantes con un seguimiento equiparable, aun muestran déficit motor importante y se encuentran en programas de rehabilitación.

Con lo anterior concluimos que los pulsos de metilprednisolona ofrecen una alternativa de manejo en la PIDA monofásica cuando es diagnosticada antes del acmé de la enfermedad y que dada la variabilidad observada en la evolución clínica, será necesario continuar este estudio con un grupo mayor de pacientes, con aleatorización estricta, técnicas de doble ciego, seguimiento con estudios de electrodiagnóstico y tipificación de

subpoblaciones de linfocitos T. Así mismo se contempla la utilidad de biopsias fasciculares de algún nervio motor a fin de obtener mayor información.

BIBLIOGRAFIA

1. Prineas, J.: Polineuropaties of undetermined causa. Acta Neurol. Scand. 1970; 44:1-72.
2. Osler, W.: The principles and practice of medicine. 1892. First edition. New York Appleton.
3. Schott, B.: Historie due syndrome de Guillain et Barré. Rev.Neurol. 1982. 138(12):931-38.
4. Hurwitz, E.S. et al.: National Surveillance for Guillain-Barré Syndrome: January 1978 - March 1979. Neurology, 1983. 33:150-57.
5. Kaplan, J.E. et al: Guillain-Barré Syndrome in United States, 1978-1981: Additional observations from the National Surveillance system. Neurology 1983. 33:633-37.
6. Asbury, A.K.: Diagnostic considerations in Guillain-Barré Syndrome. Ann.Neurol. 1981. 9(Suppl.):1-5.
7. Leneman, F.: The Guillain-Barré Syndrome: definition, etiology and review, 100 cases. Arch.Intern.Med. 1966. 118:139-44.
8. Fisher, M.: An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N.England J.Med. 1956; 255:57-65.
9. Dyck, P.J., et al: Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. Ann. Neurol. 1982. 11:136-41.
10. Cook, S.D.: The role of autoantibody and immune complexes in the pathogenesis of Guillain-Barré Syndrome. Ann.Neurol. 1981. 9(Suppl.):70-79.
11. McLeod, J.G.: Electrophysiological studies in the Guillain-Barré Syndrome. 1981. 9(Suppl.):20-27.
12. Prineas, J.W.: Pathology of Guillain-Barré Syndrome. Ann.Neurol. 1981. 9(Suppl.):6-19.
13. Nyland, H. et al: Immunological characterization of sural nerve biopses from patients with Guillain-Barré Syndrome. Ann.Neurol. 1981. 9(Suppl.):80-86.

14. Igbal, A., et al: Cell-mediated immunity in idiopathic polyneuritis. *Ann.Neurol.* 1981. 9(Suppl.): 65-69.
15. Taurog, J.D.: Immunoregulation. *Ann.Neurol.* 1981. 9(Suppl.): 107-116.
16. Shy, G.M.: Further studies on the effect of cortisone and ACTH in neurologic disorders. *Brain* 1951. 74:354-62.
17. Asbury, A.K., Amason, B.G., Adams, R.D.: The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine* 1969; 48:173-215.
18. Prineas, J.W.: Acute idiopathic polyneuritis. An electron microscope study. *Lab.Invest.* 1972. 26:133-46.
19. Weiner, H.L.: Neuroimmunology I. *Ann.Neurol.* 1982. 11:437-49.
20. Dowling, P.C.: Role of infection in Guillain-Barré Syndrome. *Ann.Neurol.* 1981. 9(Suppl.):44-55.
21. Fenichel, G.M.: Neurological complications of immunization. *Ann. Neurol.* 1982. 12:119-128.
22. Goust, J.M. et al: Abnormal T cell subpopulation and circulating immune complex in the Guillain-Barré Syndrome. *Neurol.* 1978. 28: 421-425.
23. Melnick, S.C. et al.: Thirty-eight cases of Guillain-Barré Syndrome: an immunological study. *Brit.Med.J.* 1963. 1:368-73.
24. Bornstein, M.B., et al: Experimental allergic neuritis ultrastructure of serum induced myelin aberrations in peripheral nervous system cultures. *Lab.Invest.* 1979. 40:423-32.
25. Saida, T., et al: Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. *Science* 1979. 204:1103-06.
26. Nyland, H., et al: Guillain-Barré Syndrome: demonstration of antibodies to peripheral nerve tissue. *Acta Neurol.Scand.* 1978. 58: 35-43.
27. Saida, T., et al: Experimental allergic neuritis induced by galactocerebroside. *Ann.Neurol.* 1981. 9(Suppl.):87-101.

28. Feasbt, T.E., et al: Passive transfer studies in Guillain-Barré neuropathy. *Neurology* 1982. 32:1159-67.
29. Mark, B. et al: Plasmapheresis in idiopathic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1980. 30:361.
30. Dalakas, M.C., et al: Immunoglobulin and complement deposits in peripheral nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy. *Arch.Neurol.* 1980. 37:637-40.
31. Saxon, A., et al: Glucocorticoids administered in vivo inhibit human suppressor T lymphocyte function and diminish B lymphocyte responsiveness in vitro immunoglobulin synthesis. *J.Clin.Invest.* 1978. 92:22-33.
32. Fauci, A.S., et al.: Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann.Intern.Med.* 1976. 84: 304-15.
33. Nebel, M.L., et al: Cellular immunity after intravenous administration of methyl prednisolone. *J.Lab.Clin.Med.* 1974. 83(3):383-92.
34. Swick, H.M., et al: The use of steroids in the treatment of idiopathic polyneuritis. *Neurology.* 1976. 26:205-12.
35. Dowling, P.C., et al: Possible beneficial effect of high dose intravenous steroid therapy in acute demyelinating disease and transverse myelitis. *Neurology* 1980. 30:33-36.
36. Hughes, R.A.C., et al: Treatment of acute inflammatory polyneuropathy. *Ann.Neurol.* 1981. 9(Suppl.):125-33.
37. Sáez, F.: *Manual de Electromiografía*. 1/a. ed., A.E.E., Puerto Rico, 1980.
38. Gross, H.J. and Clark, V.A.(1975): *Survival distributions: Reliability applications in the biomedical sciences*. New York. J.Wiley.
39. Cox, D.R.(1972): *Regression models and life tables*. *J.R.Statist. Soc.B.* 34:137-202.
40. Kaslow, R.H.: HLA antigens in Guillain-Barré-Syndrome. *Neurology* 1984;34:240-2.

41. Waksman, B.H. Clinics in immunology and allergy. 1982. Immunoneuropathology. Vol.2. No.2, 309-19.
42. Latov, N. et al. Complement fixing antiperipheral nerve myelin antibodies in patients with inflammatory polyneuritis and with polyneuropathy and paraproteinemia. 1981. Neurology. 31:1530-34.
43. Conover, W.J. (1980). Practical non-parametric statistics. 2nd. ed. New York. Willey.