



CARTAS AL EDITOR

Síndrome de Guillain-Barré como forma de presentación de un linfoma no Hodgkin

Guillain-Barré syndrome as first presentation of non-Hodgkin lymphoma

Sr. Editor:

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculopatía autoinmunitaria descrita en 1916 por Guillain, Barré y Strohl como una parálisis motora aguda arrefléxica con afectación sensitiva en grado variable y que constituye la causa más frecuente de tetraparesia flácida aguda en los países occidentales¹. Etiológicamente, el SGB se relaciona en un gran número de casos con la existencia de una infección previa, fundamentalmente respiratoria o gastrointestinal². También se han descrito casos de SGB relacionados con vacunaciones recientes³, neoplasias hematológicas⁴ y enfermedades del tejido conectivo⁵. La afectación del sistema nervioso periférico por linfomas tanto Hodgkin (LH) como no Hodgkin (LNH) ha sido ampliamente descrita⁶; sin embargo, la aparición de un SGB como manifestación inicial de un LNH es excepcional^{7,8}. Se presenta el caso de una paciente con LNH cuya primera manifestación clínica fue la aparición de un SGB.

Se trata de una mujer de 74 años con antecedentes de hipotiroidismo autoinmunitario y poliartralgias crónicas con espondiloartrosis dorsolumbar, en tratamiento con levotiroxina y antiinflamatorios no esteroideos ocasionales. Había sido estudiada unos meses antes en nuestra consulta por un cuadro de astenia inespecífica con aumento de reactantes de fase aguda (VSG, ferritina, proteína C reactiva) sin otra clínica asociada en anamnesis y exploración por órganos y aparatos. Se realizó estudio exhaustivo con hemograma, bioquímica, función tiroidea, inmunoglobulinas, proteíograma, marcadores tumorales, estudio de autoinmunidad y serologías infecciosas, en el que no se obtuvo diagnóstico. Se realizó también TC toraco-abdominal que no mostró ninguna alteración salvo signos degenerativos, sin fracturas ni aplastamientos a nivel de esqueleto axial. Consultó por un cuadro de 48 h de evolución consistente en parestesias y debilidad en miembros inferiores (MMII) que se extendía proximalmente junto con dolor de espalda localizado a nivel lumbar bajo, sin fiebre ni otra clínica asociada. Inicialmente la paciente presentaba debilidad distal de extremidades

inferiores grado 3-4/5 con abolición de reflejo aquileo, con hipoestesia en pies y sin otros hallazgos en la exploración neurológica. El cuadro clínico progresó en las siguientes 24 h, mostrando una parálisis bilateral progresiva ascendente que se extendía hasta la raíz de ambos muslos con abolición de todos los reflejos osteotendinosos en MMII y pérdida de control del esfínter vesical. No se objetivó nivel sensitivo, ni tampoco afectación de pares craneales. A nivel de extremidades superiores no se encontró pérdida de fuerza o sensibilidad, constatando muy leve hiporreflexia bicipital bilateral respecto al ingreso que no pudo ser confirmada posteriormente, si bien la paciente refirió en los días sucesivos parestesias en manos y mayor torpeza, que no se objetivó en la exploración física diaria. Las pruebas de coordinación cerebelosa resultaron normales en extremidades superiores, así como la motilidad ocular extrínseca y el reflejo fotomotor, no presentando nistagmo ni diplopía. No había signos de irritación meníngea. En la analítica destacaba leucocitosis de 22.600/ μ l, VSG 52 mm 1.^a h, GOT 42 U/l, GGT 51 U/l, LDH 990 U/l, ferritina 551 ng/ml y TSH 9,69 μ U/ml, siendo el resto de parámetros normales. La radiografía de tórax no mostró hallazgos. Se realizó una RM lumbosacra con contraste por vía intravenosa que no mostró alteraciones significativas a nivel medular, tanto a nivel lumbar ni sacro como en los segmentos dorsales visualizados (hasta D9). Se completó el estudio con una gammagrafía ósea con Tc-99 que mostró captación a nivel de D10, sacroiliaca izquierda, hombros, caderas y rodillas, que fue informado como lesiones de origen osteoporótico. Se procedió a realizar una punción lumbar, la cual mostró un líquido claro con 20 leucocitos (60% mononucleares y 40% polimorfonucleares), glucosa 55 mg/dl (glucosa plasmática 78 mg/dl) y proteínas 76 mg/dl. No se observaron bandas oligoclonales en el líquido, siendo negativo el cultivo así como la determinación de anticuerpos anti-Hu. El estudio citológico del LCR no encontró células malignas. El estudio electroneurofisiológico realizado 24 h después de la progresión clínica de la paciente mostró bajas velocidades de conducción en los nervios motores explorados de MMII, conservando amplitudes y morfologías normales. A nivel de nervios sensitivos de MMII los potenciales presentaban amplitudes conservadas, con duración levemente aumentada y bajas velocidades de conducción. No se obtuvo respuestas «F» identificables tras estimulación de nervios en MMII. La exploración de los nervios medianos mantuvo todos los parámetros dentro de la normalidad, tanto a nivel motor como sensitivo

y de respuestas «F». El estudio concluyó con la existencia de una polirradiculopatía sensitivo-motora, axonal y desmielinizante que afectaba en exclusiva a MMII, compatible con SGB. Ante este diagnóstico se inició tratamiento con gammaglobulina intravenosa (400 mg/kg/día durante 5 días), el cual no condujo a mejoría en el cuadro neurológico. La ausencia de respuesta al tratamiento junto con la ausencia de un claro desencadenante del cuadro neurológico alertó hacia la posibilidad de que existiera alguna patología subyacente no diagnosticada. Se retomó entonces el cuadro de astenia inespecífica con aumento de reactantes de fase aguda que presentaba la paciente con anterioridad y se constató la existencia de leucocitosis persistente sin fiebre ni focalidad infecciosa alguna en analíticas de control por lo que se solicitó una extensión de sangre periférica que reveló alteraciones patológicas. El aspirado y biopsia de médula ósea confirmaron el diagnóstico de LNH al mostrar una infiltración difusa por proceso linfoproliferativo de fenotipo B. Se inició tratamiento quimioterápico por parte del servicio de hematología con esquema CHOP-rituximab. Tras 6 ciclos de tratamiento (6 meses aproximadamente tras el diagnóstico del proceso) la paciente presentó datos de remisión completa en aspirado medular de control, si bien una TC craneal y cervico-toraco-abdomino-pélvica mostraba afectación a nivel de calota, décimo arco costal izquierdo, cuerpo vertebral D10 y de pala iliaca izquierda con masa de partes blandas, en relación con proceso tumoral. En ese momento a nivel neurológico sólo había presentado mínima recuperación de fuerza en MMII (fuerza grado 1/5), manteniéndose el resto de alteraciones neurológicas sin cambios. Se realizó tratamiento con citarabina intratecal y se continuó con 6 ciclos más de quimioterapia sistémica según el mismo esquema. En PET-TC realizado a la finalización del tratamiento se constató refractariedad de la enfermedad hematológica, con persistencia de la enfermedad linfomatosa a nivel pleural izquierdo, cadera bilateral, columna dorsal, mediastino y retroperitoneo, por lo que se suspendió tratamiento activo y pasó a recibir únicamente medidas paliativas, falleciendo por shock séptico dos meses después de suspender la quimioterapia.

La afectación del sistema nervioso periférico por un linfoma varía según el tipo de éste y engloba distintas formas de neuropatías periféricas^{6,8}. Así, se ha descrito la asociación del SGB con diversas neoplasias hematológicas, principalmente el LH⁶. Sin embargo la relación de esta polirradiculopatía con el LNH es muy infrecuente, siendo muy pocos los casos descritos en la literatura⁷⁻¹⁰, y únicamente dos de ellos en los que el cuadro neurológico precedió al diagnóstico de LNH^{7,8} al igual que ocurre en el caso aportado. El diagnóstico de SGB se apoya fundamentalmente en datos clínicos característicos, los cuales están apoyados por el resultado obtenido en el estudio del LCR y de la electroneurografía^{11,12}. El caso aportado reúne datos clínicos consistentes con el diagnóstico de SGB, presentando como dato más llamativo la aparición de alteración vesical que, sin embargo, podría estar justificada por afectación disautonómica de la misma¹³. El caso aportado presenta asimismo un dato poco habitual en cuanto a las características del LCR al existir una pleocitosis mononuclear en el mismo. Este hecho debería alertar al clínico acerca de la posibilidad de una infección o de otro diagnóstico alternativo en el paciente, sobre todo ante cifras superiores

a 50 células/ μl ⁵. Sin embargo, este hecho ha sido puesto en duda por otros autores^{14,15}, los cuales han demostrado que pacientes con SGB pueden cursar con dicha pleocitosis y que, una vez descartada una causa infecciosa del cuadro, podría constituir incluso un hallazgo típico en formas severas o fulminantes de SGB¹⁵. Los estudios realizados acerca de la patogenia del SGB sugieren la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra diferentes estructuras del sistema nervioso periférico^{1,2}. Existe relación entre la presencia de determinados autoanticuerpos y las diferentes formas de presentación y evolución del SGB, si bien la significación patogénica de dichos autoanticuerpos aún está por dilucidar¹². Las formas desmielinizantes del SGB han sido las más estudiadas, encontrándose una relación con respuestas autoinmunitarias frente a gangliósidos de la membrana celular por mimetismo molecular, si bien menos del 20% de los casos tienen anticuerpos positivos frente a gangliósidos GM1^{1,16}. Esta reacción inflamatoria se da principalmente en pacientes en los que ha habido una infección previa por *C. jejuni*¹. Los mecanismos patogénicos implicados en la asociación de polineuropatía y linfoma son diversos, si bien los más aceptados son la infiltración directa de los troncos nerviosos por las células linfomatosas a partir de ganglios adyacentes, la afectación vascular con infartos nerviosos y el mecanismo inflamatorio mediado por el sistema inmune tal y como ocurre en el SGB⁶, el cual se constituiría de este modo en una suerte de síndrome paraneoplásico. Por otro lado, la afectación del sistema nervioso periférico en el seno de un linfoma puede deberse a toxicidad directa por el propio tratamiento hematológico, especialmente con dosis altas de vinristina, constituyendo ésta la mayor parte de casos publicados^{4,9}. El SGB no forma parte de los síndromes neurológicos paraneoplásicos clásicamente descritos y en este caso concreto no se conocen anticuerpos onconeuronales caracterizados que relacionen este síndrome neurológico con una neoplasia concreta⁵. En el presente caso creemos que el mecanismo fisiopatológico más plausible para la aparición del SGB es el desarrollo de un síndrome paraneoplásico mediado inmunológicamente, ya que el cuadro clínico es totalmente remedable a un SGB típicamente originado por un proceso infeccioso previo, descartando una infiltración meníngea por el linfoma ya que en estos casos la afectación suele ser más bien focal o asimétrica¹⁷. El hecho de que nuestra paciente no mejorase tras el tratamiento con inmunoglobulinas o tras la aparente remisión del LNH es un extremo del caso sobre el que no podemos ofrecer una clara explicación, si bien está descrita esta evolución negativa a pesar del tratamiento convencional, sin conocer los mecanismos por los cuales esto sucede¹². Pese a ello algunas hipótesis podrían arrojar algo de luz: por un lado, la paciente fue tratada durante 12 ciclos con quimioterapia (CHOP-rituximab), siendo conocida la afectación del sistema nervioso periférico por diversos fármacos antineoplásicos, entre ellos la vinristina y el rituximab^{17,18}, los cuales habrían podido contribuir al deterioro neurológico persistente en la paciente; por otro lado la aparente remisión del linfoma creemos que no fue tal, ya que en los estudios de estadificación durante el tratamiento siempre hubo datos de afectación orgánica, lo cual supondría la no desaparición del estímulo que originaría la formación de autoanticuerpos¹⁹ y, por tanto, el mantenimiento de las manifestaciones neurológicas. En cualquier caso se han descrito casos en los

que la entrada en remisión del proceso hematológico conducen a la resolución de las manifestaciones neurológicas¹⁷ y otros por el contrario en los que dicha mejoría hematológica no se siguió de una buena evolución neurológica ni de una adecuada respuesta al tratamiento convencional del SGB¹⁹. En resumen, la aparición de un SGB asociado a la existencia de un linfoma es un cuadro que, aunque descrito en la literatura, es muy infrecuente, sobre todo si está asociado a LNH⁷⁻¹⁰ y mucho más si el cuadro neurológico es el que precede al diagnóstico del proceso hematológico^{7,8}. Por ello nos parece importante resaltar que pese a su rareza, la aparición de un caso de SGB en el que no exista una clara relación antecedente con los procesos o entidades con los que habitualmente se asocia esta polineuropatía, que muestran alteraciones analíticas que no forman parte habitual del SGB clásico, o bien que presente un curso fulminante o una mala respuesta al tratamiento convencional, debería hacer considerar al clínico la posibilidad de la presencia de un linfoma oculto.

Bibliografía

1. Codina-Puiggrós A, Cervera-Radicales C. Síndrome de Guillain-Barré. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:142–5.
2. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci*. 2009;16:733–41.
3. López-Nieto M, Gómez-Garrido J, Losa-Palacios A, Águila-Manso G. Síndrome de Guillain-Barré secundario a vacunación de gripe A H1 N1. *Rev Clin Esp*. 2010;210:485–6.
4. Seffo F, Daw HA. Non-Hodgkin lymphoma and Guillain-Barré syndrome: a rare association. *Clin Adv Hemato Oncol*. 2010;8:201–6.
5. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Eng J Med*. 1992;326:1130–6.
6. Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve*. 2005;31:301–13.
7. Gutiérrez-López C, Plascencia-Álvarez NI, Quiñones-Aguilar S, Venegas-Torres A, Núñez-Orozco L. Síndrome de Guillain-Barré como manifestación paraneoplásica de linfoma No Hodgkin. *Rev Mex Neuroci*. 2008;9:239–41.
8. Vallat JM, De Mascarel HA, Bordessoule D, Jauberteau MO, Tabaraud F, Gelot A, et al. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies-13 cases. *Brain*. 1995;118:1233–45.
9. Re D, Schewen A, Hegener P, Bamborschke S, Diehl V, Tesch H. Guillain-Barré syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2000;11:217–20.
10. Kivity S, Shalmon B, Sidi Y. Guillain-Barre syndrome: an unusual presentation of intravascular lymphoma. *IMAJ*. 2006;8:137–8.
11. Van der Meché FGA, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FGI, GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*. 2001;45:133–9.
12. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7:939–50.
13. Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: a review. *Muscle Nerve*. 1994;17:1145.
14. Rauschaka H, Jellinger K, Lassmann H, Braier F, Schmidbauer M. Guillain-Barré syndrome with marked pleocytosis or a significant proportion of polymorphonuclear granulocytes in the cerebrospinal fluid: neuropathological investigation of five cases and review of differential diagnoses. *Eur J Neurol*. 2003;10:479–86.
15. Berciano J, Berciano MT, Lafarga M. Cerebrospinal fluid pleocytosis with neutrophil leukocytes in Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol*. 2004;11:6454–646.
16. Ramchandren S, Lisak RP. The immunopathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8:203–6.
17. Vembu P, Al-Shubaili A, Al-Khuraibet A, Kreze O, Pandita R. Guillain-Barré síndrome in a case of acute lymphoblastic Leukaemia. *Med Clin Pract*. 2003;12:272–5.
18. Terenghi F, Ardolino G, Nobile-Orazio E. Guillain-Barré syndrome after combined CHOP and rituximab therapy in non-Hodgkin lymphoma. *J Pheripher Nerv Syst*. 2007;12:142–3.
19. Maslovsky I, Volchek L, Blumental R, Ducach A, Lugassy G. Persistent paraneoplastic neurologic syndrome after successful therapy of Hodgkin's disease. *Eur J Haematol*. 2001;66:63–5.

F.J. Polo-Romero ^{a,*}, P. Sánchez-Beteta ^a,
P. Perona-Buendía ^b y A.M. Pérez-García ^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de Hellín, Albacete, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Los Arcos, San Javier, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(F.J. Polo-Romero\).](mailto:fpolo111@yahoo.es)

doi:[10.1016/j.nrl.2011.10.009](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.009)

La memoria emocional: síntesis de una propuesta de estudio

Emotional memory: synthesis of a study proposal

Sr. Editor:

Las respuestas afectivas son evolutivamente anteriores o más elementales que las cognoscitivas, en tanto a niveles básicos (agrado, desagrado) pueden ocurrir antes de que el individuo sea consciente del objeto que originó dicha respuesta (antes de la categorización y el reconocimiento)¹.

Ésto dota de un claro matiz adaptativo a la emoción en tanto permite dar relevancia a estímulos o acontecimientos que pueden poner en peligro o favorecer la supervivencia². Esta mayor relevancia está en la base de la facilitación que la emoción ejerce sobre la memoria.

La amígdala y el hipocampo son las estructuras cerebrales que determinan esta facilitación. Las dos pertenecen al lóbulo temporal medial, y están relacionadas con sistemas de memoria independientes que interactúan en situaciones emocionales. En este sentido la amígdala puede modular tanto la codificación como el almacenamiento de los recuerdos dependientes del hipocampo, al tiempo que éste puede influir sobre la respuesta amigdálica mediante la formación de representaciones episódicas de la significación emocio-