

CARTAS AL EDITOR

Ganglionopatía autonómica autoinmune crónica. Una causa rara de disautonomía



Chronic autoimmune autonomic ganglionopathy. A rare case of dysautonomia

Sr. Editor:

La ganglionopatía autonómica autoinmune (GAA) es un trastorno inmunomediado adquirido¹. Fue descrito originalmente en 1974 como una pandisautonomía pura y se le consideró una variante del síndrome de Guillain-Barré². En 1994 se identificó en estos pacientes presencia de anticuerpos específicos contra la subunidad alfa-3 del receptor de acetilcolina (ACh) ganglionar³. La mayoría de los casos son agudos o subagudos y son precedidos por una infección respiratoria². Presentamos un caso con disautonomía de progresión lenta, con estudio de fibras delgadas.

Un varón de 43 años sin antecedentes relevantes, que alrededor de un año antes de la primera evaluación comenzó a presentar en forma lenta y progresiva síntomas de intolerancia ortostática con mareos, visión borrosa al ponerse de pie y debilidad en las piernas al caminar. Estos síntomas se aliviaban en decúbito. Posteriormente, comenzó a presentar síncope frecuentes y fue evaluado por un cardiólogo, quien descartó una cardiopatía; la prueba de Tilt test mostró presencia de hipotensión ortostática (HO) y fue enviado para estudio autonómico. Evaluación: el paciente refirió presencia de nicturia, disfunción eréctil, sequedad oral y ocular, ausencia de sudor con el ejercicio e intolerancia a la luz. Examen neurológico: función cognitiva normal. Pares craneales: midriasis fija bilateral, motilidad ocular normal. V al XII par normales. Examen motor y sensitivo normales. Pruebas autonómicas: compromiso simpático cardiovascular, cardiovagal, sudomotor y pupilar (tabla 1). La analítica no mostró anemia ni leucocitosis, velocidad de sedimentación globular, glucemia, creatinina, niveles de vitamina B12 y ácido fólico normales. Virus de la inmunodeficiencia humana negativo, gammaglobulinas séricas normales; inmunología: anticuerpos Ro/La y antinucleares negativos. Pruebas de imágenes sin lesiones tumorales. Conducción nerviosa motora y sensitiva normales. Biopsia de piel: cuantificación normal de la densidad de fibras amielínicas en la epidermis y dermis (glándulas sudoríparas).

El diagnóstico diferencial de esta disautonomía simpática y parasimpática de evolución gradual sin presencia de compromiso motor ni sensitivo incluyó: el síndrome de Sjögren,

Tabla 1 Resultados del estudio de la función autonómica

Pruebas	Valores paciente	Valores normales ^a
Simpático cardiovascular		
<i>Estrés ortostático</i>		
PS/PD decúbito, mmHg	122/60	
PS/PD de pie	80/37	
Caída postural PS/PD	42/23	< 20/10
NA plasmática decúbito, pg/ml	10	95-446
Valsalva fase IV	Ausente	
<i>Ejercicio isométrico</i>		
PD basal, mmHg	61	
PD aumento durante ejercicio	3	≥ 10
Simpático sudomotor		
RSC μ V		
Palmas	Ausente	≥ 200
Plantas	Ausente	≥ 100
Cardiovagal		
<i>Respiración máxima, lat/min</i>	2	≥ 10
<i>Índice de Valsalva</i>	1,0	≥ 1,3
<i>Índice 30,15</i>	1,0	≥ 1,3
Colinérgico pupilar		
<i>Pilocarpina 0,001%</i>		
Diámetro basal mm	6	
Diámetro posterior	3	No varía

RSC: respuesta simpática cutánea; NA: noradrenalina plasmática; PD: presión arterial diastólica; PS: presión arterial sistólica.

^a Valores normales utilizados en nuestro laboratorio.

gren, que puede presentar una disautonomía asociada a un compromiso de fibras sensitivas gruesas o delgadas⁴, pero en este caso hubo ausencia de anticuerpos específicos y de neuropatía sensitiva. También la amiloidosis puede presentarse por disautonomía asociada a una polineuropatía periférica axonal⁵. Este paciente no presentaba compromiso cardíaco, renal ni de nervios periféricos. Otro diagnóstico fue una disautonomía paraneoplásica, que se presenta en forma aguda o subaguda como un cuadro de seudoobstrucción intestinal aislada o asociada a encefalitis o a ganglionopatía sensitiva⁶, este paciente no presentó compromiso encefálico ni de nervios periféricos, además la exploración sistémica toracoabdominal y prostática fue negativa. También se consideró el fallo autonómico puro (FAP), el cual se manifiesta por un compromiso simpático y parasimpático sin déficit motor ni sensitivo lentamente progresivo, debido a un proceso neurodegenerativo crónico (sinucleinopatía)⁷.

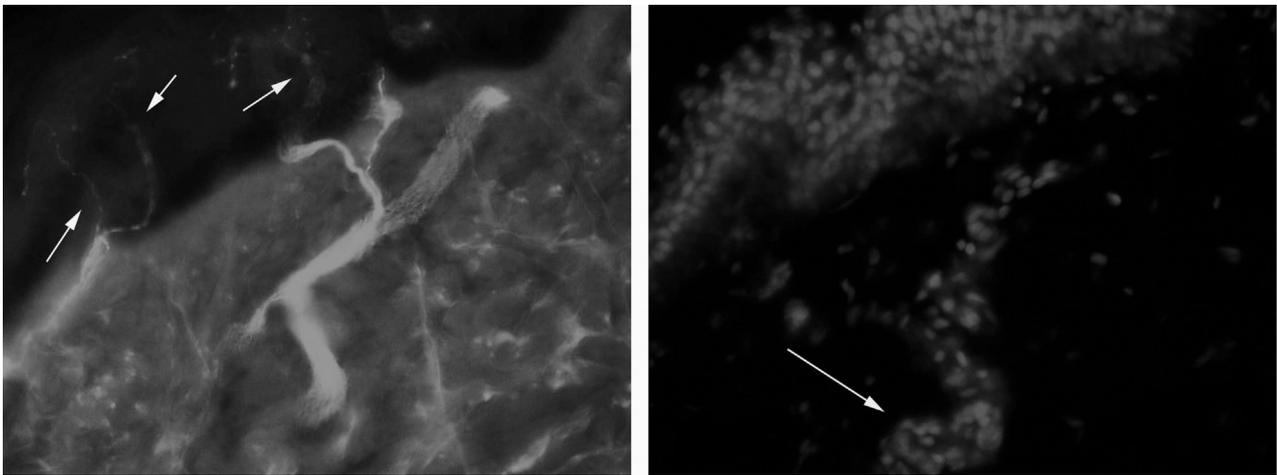


Figura 1 Biopsia de piel: a la izquierda (marcador pan neuronal PGP9.5), la flecha tipo guión muestra fibras epidérmicas con densidad normal (10,1 fibras por mm, lo que es $-0,9$ desviaciones del promedio para su edad y sexo). A la derecha (marcador fluorescente DAPI), la flecha blanca muestra un conducto sebáceo inervado en forma normal.

El paciente presentó una midriasis fija bilateral debida a denervación colinérgica pupilar; este hallazgo es frecuente en casos de GAA con títulos elevados de anticuerpos y es raro en pacientes con FAP⁸, por este motivo se solicitó el estudio de autoanticuerpos antirreceptor de ACh ganglionar. La determinación de autoanticuerpos anti receptor de ACh ganglionar, subunidad alfa fue positiva, concentración mayor a 3,6 nmol/l (nivel normal $< 0,05$ nmol/l, Universidad Southwestern, TX, EE. UU.). La HO se trató con midodrina y fludrocortisona. Recibió terapia inmunosupresora con prednisona y azatioprina; en los meses siguientes el paciente tuvo una moderada mejoría de la intolerancia ortostática, con presencia ocasional de síncope. Seguimiento por 4 años no mostró reaparición de síncope ni presencia de nuevos síntomas.

Las manifestaciones importantes de la GAA son la HO, estreñimiento, síntomas colinérgicos prominentes pupilares, urinarios, ojos y boca seca e intolerancia al calor por anhidrosis^{1,2}. Los autoanticuerpos bloquean la transmisión ganglionar provocando la disautonomía¹. En el tratamiento de la GAA aguda se utiliza la inmunoglobulina por vía intravenosa o plasmaféresis, a largo plazo se usa prednisona, micofenolato, azatioprina, rituximab solos o en combinación^{1,2}. En el presente caso de progresión lenta se usó una combinación de prednisona y azatioprina con beneficio terapéutico. Pacientes con el cuadro clínico de GAA pueden tener niveles negativos de autoanticuerpos anti receptor de ACh y presentan un compromiso simpático predominante sin signos pupilares y responden mejor a corticoides⁹.

En este caso, el estudio morfológico mostró una inervación conservada de la glándula sudorípara, lo que apoya un defecto en la transmisión sin lesión neuronal ni axonal (figura 1). Sin embargo, un bloqueo prolongado de la transmisión ganglionar podría causar pérdida de fibras delgadas¹⁰. La GAA con progresión lenta puede ser diagnosticada inicialmente como FAP¹¹, por este motivo es

importante identificar estos casos que pueden mejorar con la terapia inmunosupresora a diferencia de la FAP, que un trastorno neurodegenerativo.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Steven Vernino de Texas University Southwestern Medical Center, por sus consejos y por el estudio de los anticuerpos.

Bibliografía

- Golden EP, Vernino S. Autoimmune autonomic neuropathies and ganglionopathies: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic advances. *Clin Auton Res.* 2019;29:277–88, <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-019-00611-1>.
- Vernino S. Autoimmune autonomic disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2020;26:44–57, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000812>.
- Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med.* 2000;343:847–55, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200009213431204>.
- Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 2005;128:2518–34, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh605>.
- Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med.* 2012;79:733–48, <http://dx.doi.org/10.1002/msj.21352>.
- Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork Database: A European Study From 20 Centers. *Arch Neurol.* 2010;67:330–5, <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2009.341>.
- Coon EA, Singer W, Low PA. Pure autonomic failure. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:2087–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.009>.

8. Sandroni P, Low PA. Other autonomic neuropathies associated with ganglionic antibody. *Auton Neurosci*. 2009;146:13–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2008.10.022>.
9. Golden EP, Bryarly MA, Vernino S. Seronegative autoimmune autonomic neuropathy: A distinct clinical entity. *Clin Auton Research*. 2018;28:115–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-017-0493-8>.
10. Manganelli F, Dubbioso R, Nolano M, Iodice R, Pisciotta C, Provitera V, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy: A possible postganglionic neuropathy. *Arch Neurol*. 2011;68:504–7, <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.60>.
11. Koike H, Koyano S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, et al. Slowly progressive autonomic neuropathy with antiganglionic acetylcholine receptor antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:586–7, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.181222>.

J. Idiáquez Cabezas^{a,*}, J. Riquelme Alcázar^b,
M. Calvo Bascuñán^c y J.C. Casar Leturia^a

^a *Departamento de Neurología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile*

^b *Cátedra de Neurología, Universidad de Valparaíso, Reñaca, Viña del Mar, Valparaíso, Chile*

^c *Departamento de Fisiología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: idiaquez@123.cl (J. Idiáquez Cabezas).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.016>
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Camptocormia como principal manifestación de mutación en el gen *POLG*



Camptocormia as the main manifestation of a mutation in the *POLG* gene

Sr. Editor:

El término camptocormia hace referencia a la flexión marcada de la columna toraco-lumbar que desaparece en posición supina, sin existencia de deformidad fija¹. Su presencia se ha asociado con diversas etiologías como síndromes parkinsonianos, miopatías paraespinales, distonías, enfermedades de neurona motora y trastornos funcionales¹⁻³. De un modo excepcional puede verse asociada a mutaciones del gen *POLG*.

Varón de 52 años, con antecedente de retraso psicomotor leve desde la infancia e historia familiar de padre con enfermedad de Parkinson de inicio tardío y madre con temblor esencial. Tiene dos hermanos mayores asintomáticos. Fue remitido por un cuadro de cuatro años de evolución de antero-flexión progresiva del tronco, que le dificulta a la marcha, asociado a torpeza y lentitud de movimientos de predominio en extremidades derechas, llegando a ser muy incapacitante. No presentaba disautonomía, salvo estreñimiento.

La exploración neurológica mostró hipomimia facial, bradicinesia moderada bilateral de predominio en extremidades derechas y un temblor de reposo derecho de baja amplitud. No se objetivó restricción en los movimientos oculares. En bipedestación, el paciente adoptaba postura de antero-flexión forzada del tronco de unos 70° sobre la cintura (fig. 1). En decúbito, era capaz de corregir la postura quedando plano sobre la camilla.

Un análisis sanguíneo completo con metabolismo del cobre, enzimas musculares y lactato fueron normales, así

como las serologías de lúes y VIH. La resonancia magnética cerebral no aportó datos de interés. Un DaTSCAN reveló ausencia de actividad del transportador dopaminérgico en ambos putámenes e hipocaptación en el núcleo caudado izquierdo.

Ante dichos hallazgos, se inició tratamiento con levodopa en dosis crecientes hasta 250 mg cada seis horas, con respuesta subóptima, presentando tras carga de 350 mg de levodopa una mejoría de la exploración motora UPDRS III superior al 30% respecto a la basal, con mejoría y estabilización de la postura, desapareciendo la postura extrema de antero-flexión de tronco (fig. 1) y permitiendo la deambulación cautelosa de unos 20 metros sin ayuda.

Dado el antecedente de retraso psicomotor y el cuadro de parkinsonismo atípico, se solicitó una secuenciación de exoma que mostró mutación en heterocigosis con cambio de sentido en el exón 20 del cromosoma 15 del gen *POLG* (C.3218c >T; p (Pro1073Leu)), previamente registrada en las bases de datos ClinVar y HGMD como una variante patogénica. Además, estudios funcionales han demostrado que esta variante afecta a la replicación del ADN mitocondrial⁴.

Tras el diagnóstico, a pesar de la ausencia de sintomatología evidente, se completó el estudio con un electroneuromiograma que fue normal y con una valoración multidisciplinar que reveló catarata bilateral leve e hipoacusia mixta de predominio neurosensorial bilateral.

El gen *POLG* codifica la subunidad catalítica del ADN polimerasa gamma, responsable de la replicación del genoma mitocondrial⁵. Las mutaciones en el mismo se asocian a un amplio continuo de síndromes neurológicos, tanto de inicio en la infancia como en la adultez, entre los que destacan la epilepsia, trastornos psiquiátricos, polineuropatía, miopatía, ataxia y oftalmoplejia externa progresiva, variablemente asociados a otras enfermedades no neurológicas como cataratas, sordera neurosensorial o fallo ovárico precoz^{5,6}.

Más infrecuentemente, las mutaciones del gen *POLG* pueden asociarse a parkinsonismo⁷, normalmente precedido en varios años de fenotipos clásicos, fundamentalmente