

## Asociación de la púrpura trombocitopénica inmunológica y el síndrome de Guillain-Barré. A propósito de un caso

### Association of immunologic thrombocytopenia and the Guillain-Barré syndrome: with regard to a case

**Dra. Dunia de la C. Castillo-González<sup>I</sup>; Dra. Miriam Lambert-García<sup>II</sup>; Prof. DraC. Delfina Almagro-Vázquez<sup>I</sup>; Lic. Jorge L. Salinas-González<sup>III</sup>**

<sup>I</sup> Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital General Docente "Enrique Cabrera". Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera". Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La púrpura trombocitopénica inmunológica es una enfermedad autoinmune, benigna, de aparición frecuente, caracterizada por la presencia de anticuerpos dirigidos contra las glicoproteínas de la membrana plaquetaria que producen una disminución del recuento plaquetario y manifestaciones hemorrágicas cutáneo-mucosas. El diagnóstico de esta entidad se realiza por exclusión de otras causas de trombocitopenia. El síndrome de Guillain-Barré es también una enfermedad de naturaleza autoinmune donde la pérdida de la tolerancia inmunológica trae como consecuencia la aparición de anticuerpos dirigidos contra los gangliosidos de los nervios periféricos. Se presenta una paciente femenina de 40 años con diagnóstico de una púrpura trombocitopénica inmunológica crónica que comenzó con una parálisis motora ascendente, sin toma respiratoria, parálisis facial y dolor intenso en las regiones dorsal y lumbar. Fue diagnosticada como un síndrome de Guillain-Barré e inmediatamente se comenzó tratamiento con vitaminoterapia y esteroides a altas dosis. Después de varios meses de seguimiento y rehabilitación presentó una evolución satisfactoria con remisión de todos los síntomas neurológicos.

*Palabras clave:* púrpura trombocitopénica autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, parálisis motora ascendente.

---

#### ABSTRACT

The immunologic thrombocytopenic purpura is an autoimmune, benign, of frequent appearance disease characterized by the presence of antibodies directed to glycoproteins of platelet membrane producing a decrease of platelet count and cutaneous-mucosal hemorrhagic manifestations. The Guillain-Barré syndrome is also a disease autoimmune by origin where the loss of immunological tolerance causes the appearance of antibodies directed to gangliosides of peripheral nerves. This is the case of female patient aged 40

diagnosed with a chronic immunologic thrombocytopenic purpura beginning with an ascendant motor paralysis, without respiratory compromise, facial paralysis and intense pain in dorsal and lumbar regions and also a diagnosis of Guillain-Barré syndrome with immediate treatment based on vitamin-therapy and high dose of steroids. After some months of follow-up and rehabilitation there was a satisfactory evolution with remission of all neurological symptoms.

*Key words:* Autoimmune thrombocytopenia purpura, Guillain-Barré syndrome, ascendant motor paralysis.

---

## **INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades autoinmunes son procesos en los que se pierde la tolerancia inmune contra antígenos propios. Muchas de estas enfermedades pueden verse asociadas en un mismo paciente debido a que comparten bases fisiopatológicas comunes. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) son enfermedades mediadas por anticuerpos. La asociación de ambas entidades no es común, pero ha sido observada en diferentes casos clínicos que han tenido una evolución favorable cuando la terapia se ha comenzado precozmente.

La PTI es una enfermedad autoinmune benigna, de aparición frecuente, caracterizada por una disminución del recuento plaquetario y manifestaciones cutáneo-mucosas variables. Afecta a todos los grupos de edades; en el caso de los pacientes adultos es más frecuente en el sexo femenino, mientras que en los niños ambos sexos son igualmente afectados.

En la actualidad, el síndrome de Guillain-Barré es la causa principal de parálisis neuromuscular aguda y es reconocida como una enfermedad autoinmune con diferentes variantes clínicas. Esta clasificación ha permitido su caracterización más exhaustiva. Afecta a personas de cualquier edad, sexo, color de la piel y zona geográfica. Se ha comunicado un ligero aumento de la incidencia de la enfermedad en algunas zonas geográficas, en relación con agentes infecciosos endémicos.

## **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Se presenta una paciente femenina, blanca, de 40 años de edad, que fue diagnosticada en octubre de 2002 como una PTI. Se le administró un primer ciclo de prednisona en la dosis de 1mg/kg/día y se obtuvo una respuesta parcial. Posteriormente presentó trombocitopenia severa y manifestaciones hemorrágicas cutáneo-mucosas y se repitió un ciclo de prednisona en marzo de 2003, con lo que se obtuvo nuevamente una respuesta parcial. Se decidió suspender la prednisona después de 4 semanas de tratamiento y comenzar con danazol en dosis de 200 mg/día. Se obtuvo una remisión completa continuada después de 12 meses de tratamiento, por lo que se le suspendió y se mantuvo sin nueva terapéutica. Fue evolucionada periódicamente en la consulta de hemostasia.

Los estudios complementarios en busca de otras enfermedades autoinmunes fueron negativos, las funciones hepática y renal y los hemogramas se mantuvieron normales desde el *debut* de la enfermedad.

En junio de 2005 comenzó con sensación de hormigueo de forma progresiva en miembros inferiores, muslos y miembros superiores. Posteriormente se instauró pérdida de la fuerza muscular desde los miembros inferiores hasta los miembros superiores, presentó parálisis

---

facial periférica derecha, dolor intenso y mantenido a lo largo de la columna vertebral. Estos síntomas evolucionaron aproximadamente en una semana, por lo que acudió al cuerpo de guardia y se ingresó en la unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico de un SGB atípico.

El estudio del líquido cefalorraquídeo mostró disociación albúmino-citológico (reacción de pandy +++, sin células).

Se comenzó inmediatamente tratamiento con prednisolona en altas dosis y vitaminas B1, B6 y B12 de forma endovenosa. No se observó progresión de la sintomatología antes descrita y evolutivamente las manifestaciones neuromusculares desaparecieron. Fue dada de alta hospitalaria y se ha mantenido en la consulta de neurología y hemostasia sin recidivas del SGB. La recuperación clínica fue completa con el tratamiento neuro-rehabilitador indicado, después de un año del comienzo de los síntomas.

Posterior al *debut* del SGB ha presentado en 2 ocasiones recaídas de la PTI, que se han evidenciado por trombocitopenia severa con manifestaciones hemorrágicas cutáneas que han requerido la utilización nuevamente de prednisona y danazol para lograr la normalización del recuento plaquetario.

Actualmente se encuentra asintomática.

## DISCUSIÓN

Las características principales del SGB fueron reconocidas desde el siglo XVIII por *Landry*, que en 1859 comunicó por primera vez casos con parálisis difusa progresiva.<sup>1</sup> En 1916, los neurólogos franceses *Guillain*, *Barré* y *Strohl* describieron en 2 soldados una enfermedad aguda caracterizada por la aparición brusca de debilidad y parestesias que comenzaban por los miembros inferiores y ascendían hasta alcanzar los músculos inervados por los pares craneales, a lo que se denominó síndrome de Guillain-Barré.<sup>2</sup> Para muchos especialistas, esta entidad es reconocida también como síndrome Landry-Guillain-Barré-Strohl en honor a sus primeros descriptores.<sup>3</sup>

Años más tarde se establecieron otros aspectos del cuadro clínico al señalar la presencia de hiporreflexia o irreflexiva profunda e hipotonía y de esta forma quedaba conformado, casi en la totalidad de sus características más relevantes, el cuadro clínico de este síndrome.<sup>3</sup>

Aproximadamente el 75 % de los pacientes tienen el antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal en las 2 ó 3 semanas previas al comienzo de los síntomas. Varios estudios epidemiológicos han asociado este síndrome con enfermedades por *Campylobacter jejuni*, *Cytomegalovirus*, virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se han presentado casos que han debutado con la enfermedad después de algunas vacunaciones.<sup>3-5</sup>

El tipo de infección previa se ha relacionado con la variedad del SGB, por ejemplo, en pacientes con antecedentes de infección por *Campylobacter jejuni* es más probable que desarrollen un SGB axonal y aquellos con infección por virus de Epstein-Barr desarrollarán una enfermedad más leve, mientras que aquellos donde se demostró sepsis por *Cytomegalovirus* presentarán una recuperación más lenta.<sup>3</sup>

La incidencia anual es de 1-2 por 100 000 habitantes, con una aparición algo más frecuente en mujeres. Se han descrito algunos casos familiares y el 3 % muestran recidiva de la enfermedad.<sup>5,6</sup>

El diagnóstico es clínico, se realiza mediante un interrogatorio y examen físico adecuados. En la evolución del SGB se observan 3 períodos bien definidos: uno de progresión de los síntomas que puede llegar desde 2 hasta 22 días; un segundo período de estabilización; y un tercero, reconocido como de recuperación, que tiene una evolución muy variable en el tiempo, que puede ser desde 2 semanas hasta 2 años. Los exámenes de laboratorio contribuyen a descartar otras entidades con cuadros clínicos similares. El diagnóstico muchas veces es difícil en los inicios de la enfermedad cuando los síntomas no son los típicos y pueden realizarse falsos diagnósticos de otras entidades similares. Los elementos básicos del síndrome son más apreciables en las primeras 2 semanas del comienzo de la sintomatología.<sup>3</sup>

En todos los pacientes ocurren alteraciones electrofisiológicas que demuestran la desmielinización observada, especialmente si se realizan estudios seriados. La alteración común es en la conducción motora, donde se observa un bloqueo de la conducción proximal, bloqueo proximal asociado con lesión distal o con enlentecimiento asociado.<sup>7</sup> El diagnóstico electrofisiológico sirve para confirmar el diagnóstico en aquellos casos con cuadros atípicos y para clasificarlos en alguna variante del SGB como la neuropatía aguda motor axonal (AMAN), la polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (AIDP) y el síndrome de Miller-Fisher (SMF). Según un estudio realizado en Cuba, el patrón es diferente en todas las variantes.<sup>8</sup>

Inicialmente, la enfermedad era atribuible solamente a una causa infecciosa previa, pero actualmente se conoce que es una enfermedad autoinmune. Se ha comunicado que existe similitud molecular entre algunas estructuras del agente infeccioso y epítopes de los nervios periféricos; la respuesta inmune contra la infección inicial es mediada fundamentalmente por anticuerpos. Esta respuesta está dirigida contra el tejido nervioso del individuo. El sitio donde causan daño son los gangliósidos, complejo de glucoesfingolípidos que están presentes en grandes cantidades en el tejido nervioso humano, especialmente en los nodos de Ranvier, lo que origina en los nervios periféricos la pérdida de mielina y consecuentemente, el bloqueo en la conducción nerviosa. En los estudios anatomopatológicos se ha demostrado la presencia de depósitos de anticuerpos, complemento y de células mononucleares en los nervios periféricos y las raíces nerviosas.<sup>3-5</sup>

El espectro de anticuerpos que se encuentran en el SGB ha sido objetivo de diversos estudios, son característicos de cada variante de SGB, pero no específicos de este síndrome; existen otras enfermedades donde también se pueden encontrar estos anticuerpos antigangliósidos. En el SMF se encuentran anticuerpos: GD3, GT1a, GQ1b; en el AMAN: GM1, GM1b, GD1a, GALNAc-GD1a y en el AIDP no son conocidos.<sup>5</sup> En modelos de ratones se demostró que los anticuerpos antigangliósidos son altamente tóxicos para los nervios periféricos, producen la liberación exagerada de acetilcolina con la subsecuente depleción de este neurotransmisor en las terminales nerviosas y bloqueo final de la transmisión nerviosa, donde las células de Schwann son destruidas. Se afectan también los canales de calcio. Todos estos defectos son secundarios a la activación del complemento y la formación de complejos de ataque a la membrana.<sup>5</sup>

La evaluación del LCR debe realizarse para descartar otras enfermedades similares en la sintomatología y debe ser antes de comenzar con el tratamiento inmunomodulador. En este estudio se encontró aumento de la producción de proteínas, con un recuento celular normal y concentraciones de IgG e IgA significativamente elevadas.<sup>3</sup>

En la actualidad, el tratamiento de estos pacientes tiene 2 vertientes: la primera, dada por las medidas encaminadas a conservar la vida del paciente, sobre todo el soporte ventilatorio que se concreta con el ingreso en servicios de cuidados intensivos, lo que permite mejorías ostensibles en el pronóstico de la enfermedad en relación a la vida del paciente. La segunda vertiente comprende aquellas medidas encaminadas a regular o modular la respuesta inmunológica alterada observada en los pacientes, entre los que se encuentran: la

plasmaféresis, la gammaglobulina intravenosa y los anticuerpos monoclonales. Por lo general, la plasmaféresis y el tratamiento con altas dosis de gammaglobulinas son las terapias de elección pues ambos son igualmente eficaces.<sup>3,5</sup>

Como se observa en el caso descrito, la paciente fue ingresada inmediatamente en una unidad de cuidados intensivos con una vigilancia estrecha de todos sus parámetros vitales. No requirió soporte ventilatorio por no presentar deterioro clínico en el sistema respiratorio. Fue tratada con altas dosis de prednisolona como tratamiento inmunosupresor, no requirió otras modalidades de tratamiento descritas debido a que la evolución clínica fue satisfactoria después de comenzar con la terapéutica impuesta.

La PTI es igualmente una enfermedad autoinmune, la incidencia en niños es de 4,0- 5,3 por 100 000 habitantes /año, predomina la forma aguda de la enfermedad y en el 50 % de los casos es precedida por infecciones virales estacionales.<sup>9</sup> La incidencia en los adultos es de 5,8-6,6 por 100 000 habitantes/año, según diferentes series,<sup>9</sup> y por lo general no se detectan cuadros infecciosos previos. El diagnóstico se realiza por exclusión de otras causas de trombocitopenia. Muchos pacientes han sido diagnosticados por una PTI y evolutivamente han aparecido otras manifestaciones clínicas-humorales compatibles con otras enfermedades autoinmunes. En algunos casos se observa la trombocitopenia como primer síntoma de una enfermedad del colágeno, específicamente un lupus eritematoso sistémico, y en otros casos se observa la asociación con anemia hemolítica autoinmune, a lo que se le denomina síndrome de Evans-Fisher.<sup>10</sup>

La enfermedad suele tener un curso autolimitado en los pacientes pediátricos, donde se observan las remisiones espontáneas en más del 80 % de los casos, y en los adultos, predomina un curso crónico que requiere la utilización de diferentes esquemas terapéuticos, como se observa en la paciente que presentamos.

En esta entidad, al igual que en el SGB, existe una pérdida de la tolerancia inmune contra los antígenos propios. Es reconocido que el mecanismo que desencadena todo el proceso patológico en la PTI es heterogéneo y requiere la interacción de diferentes células: plaquetas, células presentadoras de antígenos, linfocitos T y linfocitos B. Los epítopes antigénicos más comúnmente identificados están en las glicoproteínas plaquetarias GPIIb/IIIa and GPIb/IX y la GP Ia/ IIa.<sup>10-11</sup> Se evidencia, además, fagocitosis mediada por macrófagos de plaquetas opsonizadas por los autoanticuerpos.

Hasta hace algún tiempo se pensaba que la megacariopoyesis estaba intacta en la PTI; actualmente se ha demostrado en estudios de cultivos celulares que la producción plaquetaria está disminuida, específicamente se ha observado que los anticuerpos contra la GPI interfieren en la proliferación megacariocítica.<sup>10</sup>

Los tratamientos más utilizados tienen como objetivo disminuir la respuesta inmune alterada, eliminar el sitio de destrucción de las plaquetas opsonizadas y aumentar la producción de plaquetas. Los más utilizados son los esteroides, inmunosupresores, gammaglobulinas por vía intravenosa y la extirpación del bazo o esplenectomía.<sup>10,12</sup>

En esta paciente se obtuvo recuperación del recuento plaquetario y desaparición de los síntomas clínicos con el uso de dosis habituales de prednisona y danazol, por lo que no ha requerido la utilización de otros esquemas terapéuticos.

El SGB ha sido presentado en pocos casos en asociación con otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la PTI es vista con relativa frecuencia, fundamentalmente en pacientes adultos, como manifestación inicial de una enfermedad del colágeno, como referimos anteriormente. En estos casos se les reconoce como PTI secundaria.<sup>13</sup>

Se ha descrito la asociación del SGB y la PTI con diversas formas de presentación por diferentes grupos de trabajo. Se comunicó una paciente adulta de 50 años que luego de 2 ciclos de tratamiento esteroideo comenzó con una parálisis facial bilateral, paraplejía arrefléxica sin toma sensorial.<sup>14</sup> Fue descrita una adolescente de 17 años con antecedentes de infección respiratoria que debutó con ambas entidades a la vez, con resolución de estas luego de la instauración de terapia con gammaglobulina endovenosa y prednisona.<sup>15</sup> Se presentó a una paciente de 75 años que 2 semanas después de un proceso respiratorio tipo influenza, desarrolló una cuadriparesia progresiva, parálisis de los pares craneales séptimo y noveno.

Una triple concurrencia fue observada en una paciente de 21 años con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto que llevaba tratamiento con hormonas tiroideas. En el curso de su evolución, comenzó con manifestaciones neurológicas sugestivas de un SGB y manifestaciones hemorrágicas que fueron interpretadas como una PTI, basado en el cuadro clínico y los estudios complementarios. Estas 2 entidades aparecieron con posterioridad a un cuadro respiratorio. Fue tratada con esteroides, gammaglobulina endovenosa, gammaglobulina anti-D y rituximab, sin aumento del recuento plaquetario, por lo que se requirió la esplenectomía para estabilizar las cifras de plaquetas por encima de  $50 \times 10^9/L$ . Las manifestaciones neurológicas evolucionaron satisfactoriamente hasta recuperarse a los 3 meses.<sup>16</sup>

La PTI y la GBS son enfermedades autoinmunes, donde la conjunción de posibles mecanismos ambientales, genéticos o ambos, pudieran influir en sus manifestaciones clínicas y en su evolución.

Con la presentación de este caso se demuestra otra evidencia de esta asociación poco frecuente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Landry O. Note sur la paralysie ascendante aigue. Gazette Hebdomadaire Méd Chir 1859;6:472-4, 486-8.
2. Guillain G, Barré J, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalorachidien sans reaction cellulaire. Remarques sur les caracteres cliniques et graphiques desrefl exes tendineux. Bull Soc Med Hop Paris 1916;28:1462-70.
3. Pritchard J. What's new in Guillain-Barré syndrome? Postgrad Med J 2008;84:532-8.
4. Bonduelle M. Guillain-Barre ´ Syndrome. Arch Neurol 1998;55:1483-4.
5. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré síndrome. Lancet Neurol 2008;7:939-50.
6. Winer JB. Guillain-Barré syndrome. BMJ 2008;337:a671.
7. Rooper AH, Wijidicks EF, Shahami BT. Electrodiagnostic abnormalities in 113 patients with Guillain Barré syndrome. Arch Neurol 1990;47:881-7.
8. Hernández A. Contribución de la electrofisiología al diagnóstico diferencial entre el síndrome de Guillain Barré y la polineurorradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica. Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet]. 2008 ; 27(3-4): Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002008000300008&lng=es&nrm=iso&tlnq=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002008000300008&lng=es&nrm=iso&tlnq=es) [citado 2009 Dic 12].

9. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haemat* 2008;80 (Suppl. 69):3-8.

10. Beardsley DS. ITP in the 21st Century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:402-7.

11. Olsson M, Hagnerud S, Hedelius DUR, Oldenborg PA. Hematologic diseases: Autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. En: Oksenberg J, Brassat D, eds. *Immunogenetics of autoimmune disease*. Texas: Landes Bioscience and Springer; 2006. Disponible en: <http://www.landesbioscience.com/books/iu/id/805/> [citado 2009 Sept 12].

12. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions, and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) in adults and children. Report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93.

13. Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007;14:520-5.

14. Vashista A, Goel A, Bhatnagar MK, Malhotra M, Verma NP. Idiopathic thrombocytopenic purpura and acute polyneuritis: A coincidence or association? *Postgrad Med J* 1992;68:394-5.

15. Zeidman LA, Fahey CD, Grinblatt DL, Harsanyi K. Intravenous immunoglobulin for concurrent Guillain-Barré syndrome and immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Neurol* 2006;34:60-2.

16. Kohli RS, Bleibel W, Bleibel H. Concurrent immune thrombocytopenic purpura and Guillain-Barre syndrome in a patient with Hashimoto's thyroiditis. *Am J Hematol* 2007;82:307-8.

Recibido: 3 de junio del 2010.

Aprobado: 20 de junio del 2010.

Dra. *Dunia de la C. Castillo-González*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. Ciudad de La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. E-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu)