

NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL CON BLOQUEOS DE LA CONDUCCIÓN EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CROHN EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA

MULTIFOCAL MOTOR NEUROPATHY WITH CONDUCTION BLOCK IN A PATIENT WITH CROHN'S DISEASE IN ANTI-TNF ALPHA TREATMENT

M.Á. Mejías-Manzano, C. Márquez-Infante, C. Trigo-Salado, J.M. Herrera-Justiniano, E. Leo-Carnerero

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan una mayor incidencia de eventos neurológicos, que pueden implicar tanto al sistema nervioso central como al periférico, ya que esta patología puede considerarse como un factor de riesgo independiente para la aparición de los mismos, así como por la presencia de eventos adversos neurológicos debido al tratamiento con fármacos biológicos como los anti-TNF α .

Presentamos el caso de un paciente con enfermedad de Crohn colónica y perianal que durante el tratamiento con infliximab desarrolló una neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, anti-TNF α , eventos neurológicos, neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción.

Abstract

Patients with inflammatory bowel disease have a higher incidence of neurological events that may involve both the central and peripheral nervous systems, since this pathology can be considered as an independent risk factor for the onset of these events, as well as for the presence of neurological adverse events due to treatment with biological drugs such as anti-TNF α .

We present the case of a patient with colonic and perianal Crohn's disease who, during treatment with infliximab, developed multifocal motor neuropathy with conduction blocks.

Keywords: inflammatory bowel disease, anti-TNF α , neurological events, multifocal motor neuropathy with conduction blocks.

Introducción

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG 1 que actúa frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), siendo un tratamiento con eficacia demostrada en la enfermedad de Crohn luminal y perianal. Actúa bloqueando el TNF presente en el suero (soluble) y en la superficie celular (transmembrana). Los macrófagos activados por TNF aumentan la producción de citocinas inflamatorias (IL 1b, IL 10, IL 12 y TNF), por lo que su bloqueo disminuye esta producción. También induce la apoptosis de macrófagos y células T mediante fijación de complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo¹.

CORRESPONDENCIA

María de los Ángeles Mejías Manzano
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla.
marianmejiasmanzano@gmail.com

Fecha de envío: 31/01/2017

Fecha de aceptación: 24/02/2017

Los pacientes tratados con anti-TNF α pueden presentar diversos eventos neurológicos, incluyendo enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC), como la esclerosis múltiple o la neuritis óptica; y periférico (SNP), como el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica o la neuropatía motora multifocal²⁻⁴; existiendo controversia sobre si estos fármacos desenmascaran trastornos preexistentes o inducen desmielinización de novo.

Caso clínico

Varón de 45 años con enfermedad de Crohn con afectación del colon descendente, patrón inflamatorio y afectación perianal (A2L2B1p), asociando poliartalgias de pequeñas articulaciones. Comportamiento de la enfermedad córtico-dependiente, iniciando tratamiento con azatioprina 100 mg diarios (TMPT 15,06 U/mL) que tuvo que ser retirada por toxicidad hepática idiosincrática con elevación de las transaminasas (x 3-5 VN), elevación de la fosfatasa alcalina (598 U/L) y GGT (359 U/L), que revirtió tras la supresión de la tiopurina. En este momento presentaba escasas alteraciones inflamatorias en la colonoscopia de control y el paciente estaba asintomático, por lo que se decide mantener en monoterapia con salicilatos.

Tras un año de enfermedad controlada, presenta un brote de actividad que requiere de nuevo tratamiento con corticoides. Durante la fase de descenso precisa de ingreso en el servicio de cirugía por absceso isquiorectal que necesitó drenaje quirúrgico con colocación de sedales. Una resonancia magnética pélvica mostró un trayecto fistuloso transesfinteriano izquierdo con posible extensión supraesfinteriana y una colección de aspecto quístico superior al elevador del ano.

Un mes después, tras el drenaje y tras realizar protocolo de biológicos, inicia tratamiento con infliximab (Remicade®), consiguiendo control de la afectación luminal y perianal. Seis meses después de iniciar el biológico, el paciente comienza con clínica neurológica manifestada como alteración en la deambulación con dificultad para elevar la punta del pie izquierdo. No consulta en ese momento y continúa en tratamiento con el biológico un total de 10 meses, momento en el que es valorado en consultas de neurología.

En la exploración presentaba debilidad en la dorsiflexión e inversión del pie izquierdo. No había amiotrofia y la sensibilidad y los reflejos estaban conservados. En la marcha arrastraba la parte distal del pie izquierdo y presentaba imposibilidad para ponerse de talones. Se realiza dos electromiografías. En la primera, se aprecia una neuropatía motora grave con evidencia de denervación activa que afecta al nervio peroneal izquierdo, indemnidad relativa de la conducción sensitiva en ese nervio, bloqueo parcial de la conducción en el nervio peroneal derecho y actividad espontánea en tibial anterior y pedio izquierdo. La segunda electromiografía realizada dos meses después muestra bloqueos de la conducción en el nervio peroneo común derecho y retraso de la onda F en peroneo izquierdo con actividad espontánea en músculos dependientes de ambos peroneos (Figuras 1 y 2). El estudio de autoinmunidad (anticuerpos antigangliósidos GM1 y GD1b, antisulfátidos, pANCA y cANCA) fue negativo. Con estos hallazgos, el paciente es diagnosticado de neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción, decidiéndose suspender el tratamiento con infliximab.

Tras la retirada del biológico el paciente presenta mejoría significativa de la clínica neurológica, persistiendo a los cuatro meses solo dificultad para apoyar el pie izquierdo, que se resolvió posteriormente de forma completa. La electromiografía de control mostraba una recuperación de los valores de conducción motora con ausencia de bloqueos. Desde el punto de vista digestivo, tras suspender el tratamiento, se produce un empeoramiento de la enfermedad inflamatoria intestinal presentando astenia, pérdida de peso y aumento del número de deposiciones, además de patología articular florida. Inicia tratamiento corticoideo en pauta descendente y metotrexate, con buena evolución clínica, estando en tratamiento con metotrexate un total de 3 años y posteriormente en monoterapia con salazopirina con buena evolución y sin ninguna incidencia neurológica.

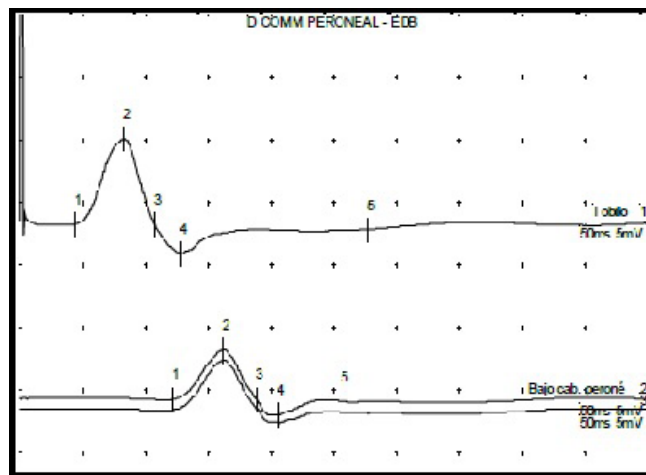


Figura 1 Peroneo común derecho con bloqueo de la conducción (sólo dos potenciales).

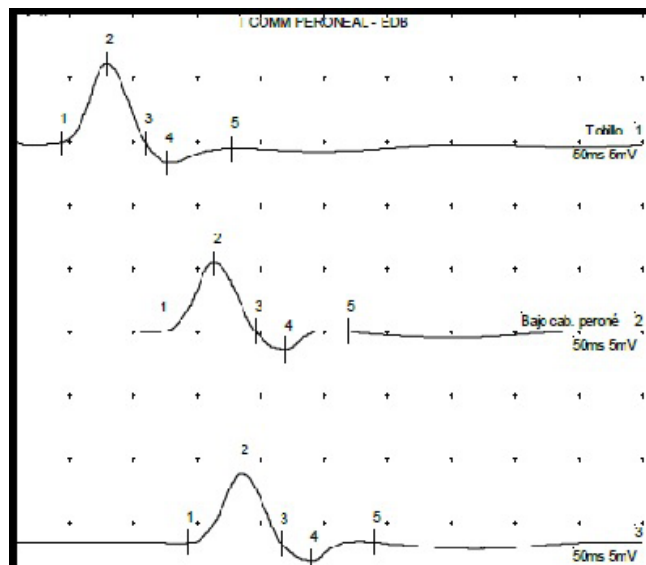


Figura 2 Peroneo común izquierdo con bloqueo parcial de la conducción.

Discusión

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad neurológica, ya que la prevalencia de ésta varía entre el 3% y el 19% de los pacientes. Es más común en hombres, suele aparecer después del diagnóstico de EII y rara vez coincide con los brotes. Las complicaciones neurológicas asociadas a la EII se podrían dividir en: a) debidas a efectos secundarios de la medicación; b) enfermedades cerebrovasculares: riesgo tanto de trombosis arterial y venosa, así como eventos trombo-embólicos (mayor riesgo en jóvenes, mujeres, enfermedad de Crohn y brotes de actividad) debido a alteraciones en plaquetas, factores de la coagulación, hipobrinolisis y alteraciones endoteliales; c) trastornos neurológicos inmunomediados: esclerosis múltiples (prevalencia estimada en población general del 0,1% mientras que en la EII es del 0,5%, posible relación con alteración de linfocitos T helper 17), miastenia gravis (pacientes con enfermedad de Crohn y miastenia que mejoran tras timentomía); d) miscelánea: epilepsia o migraña, entre otras².

Existe cierto debate sobre si el tratamiento con anti-TNF α desenmascara trastornos desmielinizantes a nivel del sistema nervioso central y periférico preexistentes o induce desmielinización de novo⁴. El TNF α es producido en el SNC como una proteína precursora transmembrana (tmTNF), principalmente por astrocitos y células de la microglia, que se convierte en una forma soluble (sTNF) tras un proceso de escisión. Sus propiedades están relacionadas con los receptores TNFR1, que tienen afinidad por la forma soluble, interviniendo en la respuesta inflamatoria (apoptosis) y los receptores TNFR2, con afinidad por la forma transmembrana, implicados en la activación y supervivencia celular^{3,5}.

Múltiples teorías han sido propuestas para explicar la potencial asociación entre la enfermedad desmielinizante y los anti-TNF:

- Disminuyen los oligodendrocitos implicados en la reparación de daños a nivel del SNC al interferir con los TNFR2^{3,6}.

- Los anti-TNF, que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, producen un aumento del número de células T autoreactivas que pueden penetrar en el SNC, disminuyen la producción de IL-10 y aumentan la IL-12 e IFN γ que están relacionados con la enfermedad desmielinizante^{3,6}.

- Podrían desenmascarar una infección latente necesaria para iniciar un proceso desmielinizante autoinmune^{3,7}.

El desarrollo de lesiones desmielinizantes después de la introducción de anti-TNF se apoya en el hecho de que, en la mayoría de casos, los síntomas mejoran después de suspender el anti-TNF α y en la reaparición de la clínica con la reintroducción del mismo.

Existen más de 700 eventos neurológicos informados en pacientes tratados con anti-TNF α entre el año 2000 y 2009. El 18% tenían la EII como indicación, siendo el infliximab el fármaco empleado en el 77,7% de estos casos. No obstante, tras aplicar

diversas escalas, de todos los casos informados, sólo 404 se consideraron como efecto adverso⁸.

Una de las complicaciones neurológicas documentadas con los anti-TNF α , y más concretamente con el infliximab, es la polineuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción^{9,10}. Se caracteriza por la aparición subaguda de debilidad muscular asimétrica, afectando generalmente a la musculatura distal de las extremidades superiores, con distribución de un tronco nervioso periférico (mononeuropatía focal), en ausencia o mínimo déficit sensitivo, evolucionando posteriormente a polineuropatía. La debilidad suele estar desproporcionada en relación con el grado de atrofia muscular, que aparece en cuadros evolucionados. Los reflejos tendinosos profundos son normales al inicio, aunque con la evolución y participación de diferentes troncos nerviosos, pueden disminuir o desaparecer. Los pares craneales, los músculos bulbares y respiratorios no suelen afectarse. La electromiografía característica muestra bloqueos de la conducción motora, con normalidad de la conducción sensitiva. También puede detectarse alargamiento de los tiempos de latencia distal, dispersión de potenciales, lentificación de las velocidades de conducción y alteraciones de las respuestas tardías. Los anticuerpos antigangliósido (habitualmente frente al gangliósido GM1 de manera aislada o conjuntamente con GD1b) están presentes en el 30-80% de los casos, aunque no se sabe si juegan un papel en la patogenia de la enfermedad. Las proteínas del líquido cefalorraquídeo son normales. El tratamiento en las formas idiopáticas consiste en inmunoglobulinas y ciclofosfamida, estando descritos casos con respuesta a rituximab. En los casos asociados a anti-TNF α , el tratamiento se basa en la retirada del fármaco y si no hay recuperación, se recurre al tratamiento de las formas idiopáticas⁹⁻¹¹.

El bloqueo TNF α podría aumentar las respuestas inmunes que inducen daño neurológico mediante desmielinización u otros mecanismos inmunomediados mediante linfocitos T autoreactivos específicos de mielina que penetran en el SNC y SNP. Diez casos publicados en la literatura internacional han asociado el uso de anti-TNF α con la aparición de polineuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción, si bien el hecho de precisar en ocasiones el uso de inmunoglobulinas intravenosas además de retirar infliximab o la limitada información neurológica de los mismos, hace poner en entredicho esta relación^{3,8}.

Bibliografía

1. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom Set al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011; 60: 571-607.
2. Casella G, Tontini GE, Bassotti G, Pastorelli L, Villanacci V, Spina L, Baldini V, Vecchi M. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27): 8764-8782
3. Kaltsonoudis et al. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Research & Therapy* 2014; 16: R125 doi:10.1186/ar4582.

4. Solomon AJ, Spain RI, Kruer MC, Bourdette D. Inflammatory neurological disease in patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Mult Scler* 2011;17: 1472–87.
5. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2014; 13:54–58.
6. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 2001; 44:1977–1983.
7. Prinz JC: Autoimmune-like syndromes during TNF blockade: does infection have a role? *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:429–434.
8. Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, Sifuentes H, Ehrenpreis ED. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(4):388-96.
9. Fernández-Menéndez S, González Nafría N, Redondo-Robles L, Sierra-Ausín M, García-Santiago R, Saponaro-González A. Multifocal-motor-neuropathy-like disease associated with Infliximab treatment in a patient with Crohn's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 349:246–248.
10. Paolazzi G, Peccatori S, Cavatorta FP, Morini A. A case of spontaneously recovering multifocal motor neuropathy with conduction blocks (MMNCB) during anti-TNF alpha therapy for ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology* 2009; 28:993–995.
11. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JVJ. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003; 27:117–121.