

## Síndrome de Guillain-Barré en una paciente multisindromática: presentación de caso y revisión de la literatura

Villalobos-Lizardi José Carlos, Gálvez-López Ana Gabriela, Romero-González Ana Elisa, Del Rio-Mendoza Edgar Daniel.

### Autor para correspondencia

José Carlos Villalobos Lizardi. Servicio de Pediatría Médica, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Jalisco, MX. Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 0443313872886  
Contacto al correo electrónico: carlosvlizardi@gmail.com

**Palabras clave:** Cardiología Pediátrica, Neurología Pediátrica, Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome de Holt-Oram, Síndrome de Klippel-Feil.

**Keywords:** Guillain-Barré syndrome, Holt-Oram syndrome, Klippel-Feil syndrome, Pediatric Cardiology, Pediatric Neurology.



## Síndrome de Guillain-Barré en una paciente multisindromática: presentación de caso y revisión de la literatura

Villalobos-Lizardi JC<sup>a</sup>, Gálvez-López AG<sup>a</sup>, Romero-González AE<sup>a</sup>, Del Rio-Mendoza ED<sup>b</sup>

### Resumen

El síndrome de Guillain-Barré es un grupo heterogéneo de polineuropatías autoinmunes agudas postinfecciosas asociado más comúnmente a un cuadro infeccioso previo, con poca evidencia de mutaciones genéticas asociadas. El síndrome Klippel-Feil y Holt-Oram son dos síndromes genéticos raros con alteraciones bien descritas, y la concurrencia de estas tres enfermedades en un mismo paciente nunca ha sido documentada en la literatura. Presentamos el caso de una femenina de 14 años de edad que cuenta con diagnóstico de Tetralogía de Fallot, Síndrome de Holt-Oram y Síndrome de Klippel-Feil que cursó con cuadro de síndrome de Guillain-Barre tipo desmielinizante- axonal motor agudo, con el objetivo de presentar un cuadro atípico. Si bien, estas alteraciones cromosómicas no han sido relacionadas hasta ahora con el Síndrome de Guillain-Barré, suponen una nueva línea de investigación para ampliar el entendimiento de los pacientes afectados.

**Palabras clave:** *alucinaciones visuales, epilepsia occipital de Gastaut, fixation-off, síndrome epiléptico.*

## Guillain-Barré syndrome in a multi-syndromic patient: Case presentation and literature review

### Abstract

*Guillain-Barré syndrome is a group of heterogeneous acute polyneuropathies, most frequently associated with a previous enteric infection, with little evidence of associated genetic mutations. Klippel-Feil syndrome and Holt-Oram syndrome are two rare genetic disorders with well-described phenotype-gene relationships. The concurrency of these three syndromes has never been documented in the literature. We present the case of a 14-year old female with Guillain-Barré syndrome with demyelinating and axonal acute motor findings who also has Tetralogy of Fallot, Holt Oram and Klippel Feil syndrome, with the objective of studying this atypical presentation. Although the chromosomal mutations of these three syndromes have not been previously related, this represents a new line of investigation to expand the understanding of the affected patients.*

**Key words:** *Guillain-Barre syndrome, Holt-Oram syndrome, Klippel-Feil syndrome, Pediatric Cardiology, Pediatric Neurology.*

a. Servicio de Pediatría Médica, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco, MX

b. Servicio de Neurología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco, MX

#### Autor para correspondencia

José Carlos Villalobos Lizardi. Servicio de Pediatría Médica, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco, MX. Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 0443313872886  
Contacto al correo electrónico: carlosvlizardi@gmail.com

## Introducción

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es el término utilizado para describir un conjunto heterogéneo de neuropatías autoinmunes agudas, las cuales se clasifican en 4 grandes subgrupos: polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria (AIDP), la neuropatía axonal motora aguda (AMAN), neuropatía axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN) y el síndrome de Miller-Fisher (SMF).<sup>1,2</sup> El SGB es un trastorno con una incidencia global que varía entre 0.34 hasta 1.34 por 100,000 de niños menores de 18 años de edad. En América del Norte y Europa, la AIDP es la forma más frecuente comprendiendo alrededor del 90% de los casos, mientras que en México otras formas como la AMAN se ha reportado con la misma importancia que la AIDP en poblaciones pediátricas.<sup>3</sup> Sin embargo la AIDP continúa siendo la de mayor incidencia global y es manifestada como una parálisis flácida monofásica aguda desencadenada principalmente por infección previa (aunque hay casos post-vacunales, por intoxicación de metales, entre otras causas) que normalmente ocurre en niños previamente sanos.

El Síndrome de Klippel-Feil (SKF) se caracteriza por una serie de anomalías congénitas que incluyen defectos en la formación o segmentación de las vértebras cervicales. La triada clínica clásica consiste en cuello corto, implantación baja de cabello y limitación en la movilización del cuello, aunque menos del 50% de los pacientes muestran estas tres características.<sup>4</sup> La mutación genética es sumamente heterogénea, con mutaciones reportadas en los cromosomas X, 12, 17 y 22. Su frecuencia estimada es de 1 en 42,000 recién nacidos y sus manifestaciones clínicas involucran otras anomalías músculo-esqueléticas y a otros órganos.<sup>5</sup>

Por otra parte, el Síndrome de Holt-Oram (SHO) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por anomalías en las extremidades superiores y hombros, asociada a cardiopatía congénita.<sup>6</sup> Su origen deriva de una mutación en el gen *TBX5* localizado en el cromosoma 12. Se presenta en 1 de cada 100,000 recién nacidos vivos.<sup>7,8</sup> La combinación típica es considerada como un pulgar

trifalángico con un defecto atrial secundario, pero existe un rango importante en la severidad de las lesiones esqueléticas y cardíacas.<sup>8</sup>

Se presenta el caso de una joven con una presentación atípica, debida a que la concurrencia de estos tres síndromes, situación que no ha sido previamente documentada; además de que se realizó una revisión actualizada de la literatura.

## Presentación de caso

Se trata de paciente femenino de 14 años de edad con antecedente de tetralogía de Fallot con reparación total a los 12 años, inició cuadro clínico 15 días previos a su ingreso hospitalario con debilidad ascendente progresiva de miembros inferiores la cual limitaba la marcha, hasta afectar posteriormente la deglución. Una semana previa a esto se documentó cuadro infeccioso de vías respiratorias superiores no tratada.

En la exploración física se objetivaron funciones mentales superiores preservadas, fuerza disminuida en extremidades inferiores (2/5), extremidades superiores (3/5), sensibilidad epicrítica y propioceptiva conservada. Reflejos osteotendinosos en extremidades inferiores abolidos y en extremidades superiores +, limitación de la marcha por debilidad. Sin datos meníngeos. Resaltó además cuello corto, rígido, lateralizado a derecha (Imagen 1A), precordio rítmico, presencia de soplo sistólico eyectivo grado II/VI en foco pulmonar con irradiación vertical y segundo ruido desdoblado fijo; extremidad superior derecha con pulgar trifalangeal y columna vertebral con escoliosis (Imagen 1B).

Se realizó electromiografía en la que se documentó polineuropatía mixta, con componente axonal y desmielinizante. Se realizó TAC de cráneo que fue normal. Se realizó punción lumbar que demostró hiperproteinorraquia con disociación albumino-citológica. Se inició manejo con inmunoglobulina intravenosa por 5 días evolucionando favorablemente, siendo egresada al lograr mantener bipedestación, pero sin mejoría completa de la fuerza.

Durante su hospitalización se realizó abordaje en conjunto

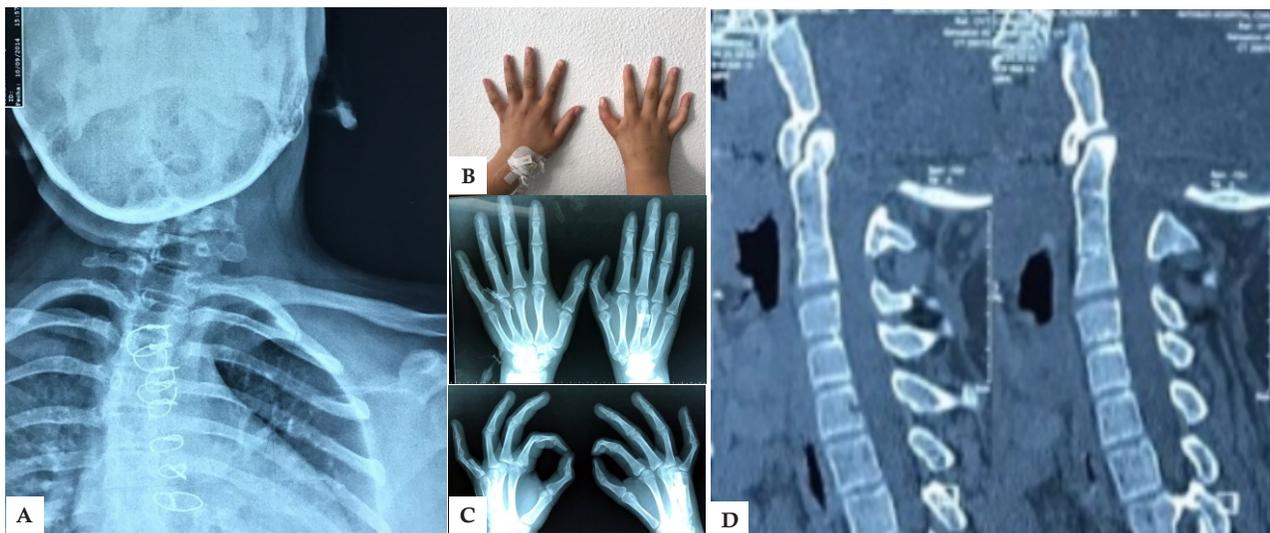


Figura 1. A: Radiografía simple donde se objetivan cervicales lateralizadas a la derecha; B: Pulgar derecho trifalangeal con resto de falanges íntegros; C: Radiografía simple de manos con presencia de pulgar derecho trifalangeal; D: Resonancia magnética de columna cervical con fusión completa de C1-C3

con el servicio de genética por hallazgos ya referidos solicitando radiografías de mano derecha evidenciando pulgar con presencia de tres falanges y ausencia de trapecio derecho (Imagen 1C). Se integró Síndrome de Holt-Oram con dichos hallazgos. Aunado a esto, se solicitaron radiografía y resonancia magnética de columna con hallazgos de fusión cervical vertebral que correlacionan con Síndrome de Klippel-Feil (Imagen 1D).

## Discusión

### Síndrome de Guillain-Barré

El SGB es un grupo de neuropatías agudas, donde la forma más común es una polineuropatía inflamatoria aguda, caracterizada por debilidad simétrica ascendente con pérdida de los reflejos osteotendinosos. Se trata de una enfermedad autoinmune que se presenta tras un evento infeccioso, principalmente tras un cuadro de gastroenteritis aguda causada por la bacteria *Campylobacter jejuni*. El antecedente de infección evoca una respuesta inmune que actúa de manera cruzada en los componentes de nervios periféricos resultando en una polineuropatía aguda. Esta respuesta puede estar dirigida directamente a la mielina, causando la forma desmielinizante del síndrome, o contra el axón del nervio periférico, lo que se traduce en la forma axonal.<sup>9</sup> Clínicamente se puede presentar de forma variada, pero la presentación clásica inicia con parestesias en pies que progresa de manera ascendente y de forma simétrica como una debilidad distal con ausencia de reflejos osteotendinosos y signos sensitivos leves o ausentes. El diagnóstico inicial se basa en identificar la presentación clínica apoyándose de hallazgos paraclínicos característicos como el aumento de proteínas en líquido cefalorraquídeo con disociación albúmino-citológica y cumpliendo obligadamente características neurofisiológicas de desmielinización como es la disminución de la velocidad de conducción motora y latencias distales aumentadas. Para el tratamiento se emplea inmunoglobulina en dosis total de 2 gramos por kilogramo de peso, la plasmaféresis puede ser igualmente eficaz. El SGB tiene buen pronóstico en niños, con una recuperación total en el 85% de los casos.<sup>1,9</sup>

Aunque es raro, se han encontrado casos familiares de SGB, por lo que se ha propuesto un factor genético que confiere susceptibilidad para este síndrome. Se ha realizado la investigación en dos casos familiares reportados hasta el momento sin conclusiones de una mutación específica detectada, sin embargo se encontró relación de una alteración genética en el cromosoma 17p12 causante de una forma familiar de polineuropatía desmielinizante aguda y crónica, lo que podría suponer que ciertas alteraciones cromosómicas podrían hacer más susceptible a un individuo para cursar con éste síndrome, siendo necesaria más investigación.<sup>11,12</sup>

### Síndrome de Klippel-Feil

La tríada clásica del SKF que consiste en cuello corto, implantación baja de cabello y limitación en la movilización del cuello se presenta comúnmente en los pacientes afectados, sin embargo el espectro de alteraciones que éste integra va más allá del involucro musculoesquelético. Se han reportado

alteraciones cardíacas consistentes en defectos de los tabiques interauriculares e interventriculares, alteraciones renales y de sistema nervioso central.<sup>5</sup>

La heterogeneidad en las alteraciones cromosómicas ha sido estudiada a profundidad, documentándose mutaciones que incluyen al cromosoma 17, mismo que se encontró en algunos casos familiares de Guillain Barré, lo cual podría tener relación en su presentación, además de los factores ambientales conocidos para su desarrollo.<sup>5,11</sup>

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y los estudios de imagen, como la radiografía simple antero-posterior y lateral en la flexión y extensión de la columna cervical, la tomografía axial computada y la resonancia magnética. El manejo va en función a las complicaciones cervicales y cardíacas que presenta, con limitación obligada de actividades deportivas o de alto impacto.<sup>5</sup>

### Síndrome de Holt-Oram

La importancia en la identificación de éste síndrome radica en la variada repercusión cardíaca a la que se relaciona. De la revisión de Bruneau *et al.* sólo el 3% de los pacientes con el síndrome cursaron con tetralogía de Fallot como anomalía cardíaca asociada, siendo más frecuente el defecto septal atrial y ventricular.<sup>10</sup> Ésta base obliga a buscar anomalías cardíacas en todo recién nacido que manifieste alteraciones en pulgares u otros defectos óseos en extremidades superiores y a hacer diagnóstico diferencial con una gama de síndromes que incluyen Anemia de Fanconi, Trombocitopenia-Radio Ausente, Síndrome Mano-Corazón tipo II y III, Síndrome de Okihiro y asociación VACTERL.

La evaluación requiere de un equipo multidisciplinario que incluya especialistas en Cardiología Pediátrica, Ortopedia y Genética. Su identificación representa un reto y se han establecido criterios para su diagnóstico, que incluyen ya sea la presencia de malformaciones cardíacas, defectos de conducción o anomalías radiográficas radiales.<sup>7,8</sup> A su vez, el diagnóstico puede realizarse en última instancia con la determinación molecular y estudio del cromosoma 12 que tiene relación directa con el fenotipo presentado. En cuanto al manejo, se enfoca habitualmente al defecto cardíaco presentado si es que las anomalías esqueléticas no generan limitación en las actividades cotidianas.

## Conclusiones

El SGB es una entidad relativamente infrecuente de etiología autoinmune, cuya gravedad requiere de alta pericia para ser identificado en etapas precoces e iniciar el tratamiento a la brevedad para limitar su progresión, a lo cual se le podría agregar un problema extra para el clínico cuando los pacientes presentan patologías de base que afectan por sí mismas la fuerza, con lo cual se enmascara aún más el cuadro y se retrasa el tratamiento. Se han estudiado casos familiares de SGB lo cual habla de un rol genético implicado y aunque aún no han determinado mutaciones específicas se ha documentado una variante familiar asociada al cromosoma 17. La paciente previamente presentada tiene hallazgos consistentes en el síndrome de Klippel-Feil y Holt-Oram, los cuales se asocian a alteraciones en el cromosoma 12. Si bien,

éstas alteraciones cromosómicas no han sido relacionadas hasta ahora con el SGB, suponen una nueva línea de investigación para ampliar el entendimiento de la susceptibilidad inherente de los pacientes afectados.

### Referencias bibliográficas

1. Willison H, Jacobs B, VanDoorn P. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045): 717-727.
2. Jones H. Guillain-Barré syndrome: perspectives with infants and children. *Seminars in pediatric Neurology*. 2000;7(2): 91-102.
3. Nachamkin I, Barbosa P, Ung H, Lobato C, Rivera A, Rodriguez P *et al*. Patterns of Guillain-Barre syndrome in children: Results from a Mexican population. *Neurology*. 2007;69(17): 1665-1671.
4. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Klippel-feil syndrome 1. Available from: <https://www.omim.org/entry/118100> [Accessed 15th January 2017]
5. DeRubens J, Zepeda G, González A. Síndrome de Klippel-Feil: una enfermedad musculoesquelética, con malformaciones cardiovasculares asociadas. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2005;62(5): 348-355.
6. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Holt-oram syndrome. Available from: <https://www.omim.org/entry/142900> [Accessed 15th January 2017]
7. McDermott D, Bressan M, He J, Lee J, Aftimos S, Brueckner M *et al*. TBX5 Genetic Testing Validates Strict Clinical Criteria for Holt-Oram Syndrome. *Pediatric Research*. 2005;58(5): 981-986.
8. Huang T. Current advances in Holt-Oram syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2002;14(6): 691-695.
9. Yuki N, Hartung H. Guillain-Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(24): 2294-2304.
10. Bruneau B, Logan M, Davis N, Levi T, Tabin C, Seidman J *et al*. Chamber-Specific Cardiac Expression of Tbx5 and Heart Defects in Holt-Oram Syndrome. *Developmental Biology*. 1999;211(1): 100-108.
11. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Guillain-barre syndrome. Available from: <https://www.omim.org/entry/139393> [Accessed 15th January 2017]
12. Münch C, Epplen J, Meins M, Meyer R, Weber J, Meyer T. Severe Guillain-Barré syndrome associated with chromosome 17p11.2-12 duplication. *Muscle & Nerve*. 2008;37(2): 256-258.