



Caso clínico

Síndrome meníngeo y síndrome de Guillain-Barré en un paciente con artritis reumatoide tratado con adalimumab

Pino López Méndez^{a,*}, Idaira Martín Santana^a, María del Pino Reyes Yáñez^a, Arminda Ruano Hernández^a, José Ángel Hernández Beriain^b y Miguel Hervás García^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de octubre de 2010

Aceptado el 27 de enero de 2011

On-line el 30 de abril de 2011

Palabras clave:

Factor de necrosis tumoral alfa
Anticuerpos monoclonales
Artritis reumatoide
Síndrome meníngeo
Síndrome de Guillain-Barré

R E S U M E N

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que bloquea el efecto del factor de necrosis tumoral alfa. Actualmente se emplea como tratamiento para la artritis reumatoide, siendo la desmielinización un potencial efecto adverso. Nuestro caso trata de un varón de 31 años con artritis reumatoide seropositiva que presentó un cuadro diarreico después de la segunda dosis de adalimumab. Tras tratamiento con ciprofloxacino el paciente desarrolló un síndrome de Guillain-Barré confirmado por electromiografía. El estudio del líquido cefalorraquídeo sugirió un síndrome meníngeo o una posible meningitis bacteriana decapitada. El tratamiento con adalimumab puede asociarse con el desarrollo de enfermedades desmielinizantes e infecciones y afectar simultáneamente al sistema nervioso central y al periférico.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Meningeal and Guillain-Barré syndrome in a patient with rheumatoid arthritis receiving adalimumab therapy

A B S T R A C T

Adalimumab is a recombinant human monoclonal antibody that blocks the effects of tumor necrosis factor-alpha, and is presently used for treatment of rheumatoid arthritis, with demyelination being a potential adverse effect. A 31 year-old male with seropositive rheumatoid arthritis presented with diarrhea after the second injection of adalimumab. He was treated with ciprofloxacin. In a few days he developed a Guillain-Barré syndrome confirmed by electromyography, and his cerebrospinal fluid was compatible with meningeal syndrome or partially treated bacterial meningitis. Adalimumab may be associated with the development of demyelination and infectious diseases. Moreover, both the central nervous system and the peripheral nervous system can be affected.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Tumor necrosis factor-alpha
Monoclonal antibodies
Rheumatoid arthritis
Meningeal syndrome
Guillain-Barré syndrome

Introducción

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que mejora significativamente los síntomas y limita la progresión del daño articular y consiguiente discapacidad en pacientes con artritis reumatoide (AR)¹.

Entre los efectos secundarios conocidos relacionados con el adalimumab se encuentran las reacciones cutáneas, reactivación de tuberculosis, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome lupus-like, citopenias, empeoramiento o inicio de enfermedades neurológicas desmielinizantes², rinitis, cefalea, infecciones de vías aéreas superiores³, artralgias, náuseas, diarreas, otras infecciones más serias que precisan hospitalización o tumores⁴. Las enfermedades neurológicas descritas asociadas a este tratamiento son síndrome de Guillain-Barré (SGB)⁵⁻⁷, síndrome de Miller-Fisher (SMF)⁶, neuritis óptica⁸, paquimeningitis hipertrófica⁹, meningitis por *Listeria monocytogenes*¹⁰ y encefalomielitis desmielinizante¹¹. Sin embargo, también se ha descrito que las infecciones pueden

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: plm.mf@hotmail.com (P. López Méndez).

ser el agente causal del proceso debido a la producción de un daño inmumomediado por un mecanismo de mimetismo molecular, y la consiguiente afectación neurológica, como es el caso del *Mycoplasma pneumoniae*¹².

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 31 años diagnosticado de AR seropositiva 5 años antes y Mantoux negativo. Fue tratado con sulfasalazina y leflunomida, sin buena respuesta debido a los efectos secundarios. El tratamiento fue optimizado con metotrexato 25 mg/semana, deflazacort 12,5 mg/día y, dada la poca respuesta, se añadió adalimumab 40 mg cada 2 semanas. Después de la segunda dosis de adalimumab, el paciente presentó vómitos, diarrea acuosa y fiebre, y fue diagnosticado de gastroenteritis aguda. Tras 72 h sin mejoría, se inició tratamiento con ciprofloxacino. Posteriormente, comenzó con lumbociatalgia, balance muscular 4/5 distal y 4+/5 proximal en miembros inferiores, arreflexia, dificultad para la bipedestación y la marcha, y dolor con la movilización cervical con rigidez nuchal, sin otros signos meníngeos.

En punción lumbar se obtuvo 850 leucocitos/mm³ (91% neutrófilos), glucosa 39 mg/dl (glucemia: 144 mg/dl), proteínas 155 mg/dl, ausencia de microorganismos en tinción de Gram y de bacilos ácido-alcohol resistentes en tinción de Ziehl-Nielsen. Los estudios de laboratorio mostraban una VSG de 51 mm, una PCR de 5,2 mg/l. El estudio serológico realizado incluyó VHS 1 y 2, VVZ, CMV, VEB, VHB, VHC, VIH, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, Parvovirus B19, *Salmonella*, *Shigella*, Proteux OX19, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella abortus*, *Rickettsia typhi* y *R. conorii*, *Treponema pallidum*, siendo todas ellas negativas. Los anticuerpos anti-gangliósidos GQ1b no fueron estudiados. No se observaron hallazgos patológicos en resonancia magnética de cráneo y médula cervical, dorsal y lumbar. El electromiograma puso de manifiesto una polineuropatía mixta sensitivo-motora de carácter desmielinizante con afectación de miembros superiores e inferiores y signos de denervación aguda, con caída del volumen axonal de los nervios peroneal común izquierdo, cuya latencia no se pudo evocar, y ambos tibiales posteriores con latencias de 5,15 ms en el lado izquierdo y 6,55 ms en el derecho. La onda F en el nervio tibial izquierdo estaba ligeramente alargada (56,25 ms).

Se hizo el diagnóstico de síndrome meníngeo (posible meningitis bacteriana a germen desconocido versus decapitada) y SGB. Se retiró el adalimumab y se inició tratamiento intravenoso con ceftriaxona, vancomicina y ampicilina para la posible meningitis, e inmunoglobulinas e hidrocortisona para el SGB, con buena evolución clínica.

Discusión

Al administrar un antagonista del TNF- α , éste puede acceder a través de las raíces y terminales nerviosas, donde la barrera hemoencefálica es insuficiente o está ausente, y neutralizarlo dentro del sistema nervioso periférico. Los niveles demasiado bajos de TNF- α pueden aumentar o prolongar la respuesta de las células T específicas de la mielina e incrementar el riesgo de desarrollo de una neuropatía inmumomediada al alterar el balance intrínseco del TNF- α y sus receptores en el sistema nervioso periférico¹³.

Presentamos el caso de un paciente con síndrome meníngeo, en probable relación con meningitis bacteriana debido a un germen desconocido, y un SGB cuyo diagnóstico se hizo teniendo en cuenta la evolución clínica y los antecedentes del paciente. Otros diagnósticos como neuropatía vasculítica, polineuropatía difusa o polirradiculoneuritis asociadas a microorganismos quedaban descartadas por la presentación clínica simétrica, los resultados electromiográficos y las serologías negativas.

Proponemos tres posibilidades como explicación de nuestro caso. Primero, la inmunosupresión celular inducida por el adalimumab podría facilitar ambos procesos infecciosos (la infección gastrointestinal, y consiguiente SGB, y la posible meningitis infecciosa). Segundo, tanto la diarrea como el SGB podrían ser efectos adversos del adalimumab, y la posible meningitis debida a la inmunosupresión, quedando decapitada por los antibióticos administrados para tratar la diarrea. Tercero, un agente infeccioso podría ser la causa de toda la clínica por inducción de un daño inmumomediado debido a un mimetismo molecular. Aun así, asumimos que este cuadro clínico es causado por el tratamiento con adalimumab debido a la asociación temporal entre la inyección del fármaco y el inicio de los síntomas.

Hasta el momento existen reportes de casos de pacientes con AR que desarrollan enfermedades desmielinizantes como SMF⁶, neuritis óptica^{8,14}, encefalomiélitis desmielinizante¹¹ o mononeuritis múltiple¹⁵ en un periodo de 1 mes a 1 año tras el inicio del tratamiento con adalimumab, o SGB⁵ y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica¹⁶ entre 2 semanas y 1 año después de iniciarse tratamiento con etanercept o infliximab, pero ninguno de ellos ha presentado dos manifestaciones simultáneas.

Nuestro paciente podría ser el primer caso descrito con desmielinización del sistema nervioso periférico y afectación infecciosa del sistema nervioso central de forma simultánea. Sin embargo, no podemos saber si estos eventos clínicos son por una infección oportunista asociada a la inmunosupresión celular inducida por adalimumab o un efecto adverso del fármaco.

Agradecimientos

Queremos agradecer al Dr. Jesús María Rodríguez Navarro su orientación en la elaboración de este artículo.

Bibliografía

- Bomardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, Geusens P, McKeena F, Unnebrink K, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology*. 2007;46:1191-9.
- Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects [abstract]. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:637-41.
- Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Villanueva I, Adalimumab para el tratamiento de la artritis reumatoide, La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400-11.
- Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN, Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor α antagonist therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1429-34.
- Kurmann PT, van Lindthoudt D, Kai-Lik So A. Miller-Fisher syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2009;28:93-4.
- Silburn S, McIvor E, McEntegart A, Wilson H. Guillain-Barré syndrome in a patient receiving anti-tumour necrosis factor α for rheumatoid arthritis: a case report and discussion of literature. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:575-6.
- Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor α therapy. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1255-8.
- Ahmed M, Luggen M, Herman JH, Weiss KL, Decourten-Myers G, Quinlan JG, et al. Hypertrophic pachymeningitis in rheumatoid arthritis after adalimumab administration. *J Rheumatol*. 2006;33:2344-6.
- Gil C, Legido J, Cuenca C, Santamaría A, Sacristán MV, Salvatierra C, et al. Meningitis due to *Listeria monocytogenes* during adalimumab therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:587-8.

11. Sillero Sánchez M, García Domínguez G, Asencio Marchante JJ. Demyelinating encephalomyelitis associated with treatment with adalimumab. *Neurologia*. 2010;25:136–8.
12. Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giamarellou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect*. 2005;51:343–54.
13. Stübgen JP. Tumor necrosis factor- α antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008;37:281–92.
14. Chung JH, Van Stavern GP, Frohman LP, Turbin RE. Adalimumab-associated optic neuritis. *J Neurol Sci*. 2006;244:133–6.
15. Makol A, Grover M. Adalimumab induced mononeuritis multiplex in a patient with refractory rheumatoid arthritis: a case report. *Cases J*. 2008;1:287–8.
16. Alshekhlee A, Basiri K, Miles JD, Ahmad SA, Katirji B. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with necrosis factor-alpha antagonists. *Muscle Nerve*. 2010;41:723–7.