ISSN 0025-7680

SERIE DE CASOS

MEDICINA (Buenos Aires) 2016; 76: 00-00

INMUNOGLOBULINA SUBCUTÁNEA. TRATAMIENTO EN POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

MARTÍN A. NOGUÉS[1], FRANCISCO J. VARELA[1], GISELA SEMINARIO[2], MARÍA C. INSÚA[3], LILIANA BEZRODNIK[2]

[1]*Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI),* [2]*Departamento de Inmunología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez,* [3]*Departamento de Neurofisiología, Instituto de Rehabilitación del Lisiado, Buenos Aires, Argentina*

Resumen La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) es una enfermedad adquirida que puede afectar a raíces, plexos y nervios periféricos. A pesar de su baja incidencia, su diagnóstico cobra especial relevancia dado que actualmente existen tratamientos efectivos para la misma. La gammaglobulina humana endovenosa (IVIgG) es, junto con los esteroides y la plasmaféresis, uno de los tratamientos de primera elección. La vía de administración subcutánea se ha propuesto como una alternativa novedosa frente a la administración endovenosa con una eficacia similar. Presentamos tres casos de CIDP definitiva, clasificados según los criterios de la *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS) en los cuales se utilizó tratamiento crónico con inmunoglobulina subcutánea. Todos ellos habían recibido tratamiento previo con IVIgG. Se obtuvo mejoría de la fuerza evaluada por *Overall Neuropathy Limitations Scale* (ONLS) y los tres pacientes manifestaron una mejor adaptación a sus actividades de la vida diaria.

Palabras clave: polineuropatía inflamatoria crónica, discapacidad, inmunoglobulina subcutánea

Abstract ***Subcutaneous immunoglobulin. Treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy***. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is an acquired disease that may affect nerve roots and peripheral nerves. Despite its low incidence, diagnosis is particularly important because there are different effective treatments. Human immunoglobulin is one of the mainstays of the treatment. Although there are few studies up to date, subcutaneous immunoglobulin (SCIgG) has been proposed as an alternative to intravenous administration with similar efficacy. We present three cases with definite CIDP, classified according to the European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve, Society (EFNS / PNS) criteria in which was used SCIgG as a treatment after success with the intravenous route. The Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) was used to estimate the changes in the muscular strength before and after treatment.

Key words: chronic inflammatory polyradiculoneuropathy, disability, subcutaneous immunoglobulin

A partir de la obtención de gammaglobulina humana (GH), la cual contenía IgG en forma monomérica, se comenzó a usar para tratar inmunodeficiencias primarias en forma intravenosa. Su principal componente es la IgG monomérica (77-99%), si bien la presencia de anticuerpos anti idiotipo, factores solubles anti CD4/anti CD8, anti citoquinas, sustancias reguladoras y moduladores de la muerte celular programada o apoptosis, etc. juegan un rol importante sobre la modulación del sistema inmune[1].

La misma es considerada como tratamiento sustitutivo de elección para pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) o secundarias desde su introducción en 1952[2] y su campo de utilización como tratamiento inmunomodulador en enfermedades neuromusculares[3] como la CIDP y la neuropatía motora multifocal (NMM)[4], se extendió en los últimos tiempos, habiéndose demostrado su eficacia en cuanto a la reducción de la discapacidad y mejora de la fuerza muscular[5, 6]. En el año 2006 la FDA autorizó su utilización por vía subcutánea[7].

En la Argentina, la IVIgG fue utilizada por primera vez en 1984 en un niño con inmunodeficiencia primaria (dato no publicado). Desde el 2010, con la introducción de la vía subcutánea, se comenzó a utilizar como tratamiento sustitutivo[5], (Beriglobin A 16%, CSL Berhing) tal como ha sido realizado en 32 pacientes con diversas IDP en los cuales se demostró su efectividad así como una buena tolerancia y adherencia al tratamiento[8].

La vía de administración subcutánea ha sido propuesta y aceptada no solo por alcanzar niveles estables de IgG en sangre, sino por su mejor tolerancia, mayor flexibilidad en su aplicación, con el consecuente menor ausentismo laboral y/o escolar así como también por la reducción en los costos del tratamiento.

Recibido: 9-II-2015 Aceptado: 17-X-2015

Dirección postal: Dr. Martín Nogués, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina

e-mail: mnogues@fleni.org.ar

En este trabajo presentamos la utilización de SCIgG en tres pacientes con CIDP en nuestro medio, en el que no conocemos experiencias previas.

Caso clínico 1

Hombre de 38 años, que comienza 10 años previos a la consulta con parestesias en el territorio cubital de la mano izquierda, seguida en los meses siguientes de debilidad y atrofia en el territorio cubital de dicha mano. Desde entonces notó una lenta progresión de los síntomas, con momentos de mejoría transitoria espontánea. En el año 2009 se somete a una descompresión quirúrgica del nervio cubital izquierdo en los canales de Guyon y epitroclear, sin lograrse mejoría de la sintomatología. A los 7 años del inicio, los síntomas se extendieron al resto de la mano y antebrazo.

En el examen presentaba debilidad de los músculos intrínsecos de la mano izquierda y de los flexores y extensores de muñeca izquierda, más grave en los músculos inervados por el nervio cubital; hipoestesia en el territorio cubital del lado izquierdo e hiporreflexia en el miembro superior izquierdo. Un electromiograma (EMG) demostró un bloqueo a nivel del plexo braquial (Fig. 1, Tabla 1) y signos denervatorios en músculos inervados por las raíces C8-T1. LCR: proteinorraquia de 74 mg/dl (n:<45) y 2 células/mm^3. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se evidenció engrosamiento de plexo braquial izquierdo, especialmente del tronco primario inferior y sus ramas, con realce luego de la administración de contraste intravenoso (Fig. 2).

Con el diagnóstico de CIDP focal inició tratamiento con IVIgG (400 mg/kg/día) durante cinco días consecutivos cada dos meses por tres años, con respuesta clínica favorable, recuperando por completo la fuerza. No hubo respuesta a bajas dosis de metilprednisona ni a rituximab (6 ciclos de 325 mg/m^2 de superficie corporal). Con esto se logró una recuperación total de la fuerza, alcanzando una duración de su efecto de 45 días aproximadamente. Dado las recaídas frecuentes y la dependencia a este tratamiento, se indicó la vía subcutánea. A lo largo de un período de 7 meses hasta la actualidad, recibió una dosis de 300 mg/kg/dosis por semana (por push; Hizentra 20%, CSL Behring). Con esto, pudo lograr una mejora sostenida de su fuerza (Tabla 2) y capacidad funcional lo que permitió una mejor adaptación a las actividades de la vida diaria.

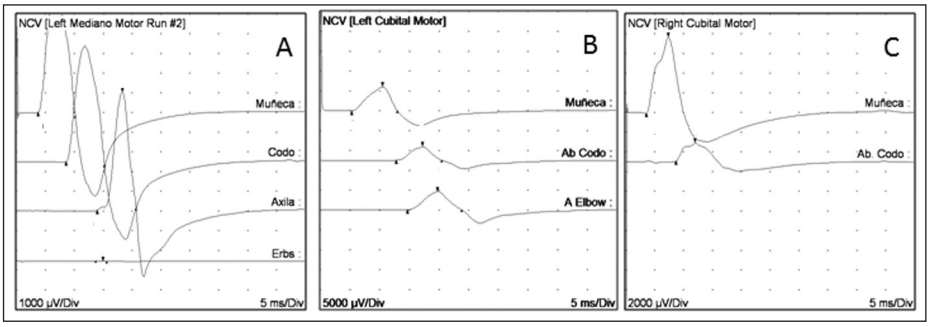


Fig. 1.– A. Paciente 1. Estudio de velocidad de conducción nerviosa en nervio mediano motor izquierdo. Obsérvese el bloqueo de la conducción a nivel del punto de Erb (flecha). B. Paciente 2. Estudio de conducción nerviosa del nervio cubital motor izquierdo en el cual se evidencia una disminución de la amplitud del potencial de acción motor compuesto a nivel del codo (flecha) C. Paciente 3. Estudio de velocidad de conducción nerviosa del nervio cubital motor derecho en el cual se observa una disminución de la amplitud del potencial de acción compuesto a nivel del codo (flecha).

TABLA 1.– *Estudio de conducción nerviosa de nervios motores y sensitivos*

Nervio motor	Localización	Latencia (m/seg)			Amplitud (mV)			VC (m/seg)		
Paciente		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Mediano	distal	3.1	7.1	6.5	5,90	5.9	2.2	54	34	40
	proximal	7.9	15.5	12.5	0	5	1.1			
Cubital	distal	2.6	5.2	3.6	4.6	6.2	7.7	55	33	50
	proximal	6.4	11.7	8.8	4.8	5.8	1.8			
Tibial	distal	–	6.1	7	–	0.1	4.2	–	21	41
	proximal	–	24	17	–	0	0.7			
Peroneo	distal	–	8.4	9.1	–	0.4	4.3	–	26	37
	proximal	–	21.4	17.7	–	0.4	0.8			
SE (sens)		–		x	–		x	–		x

Estudio de conducción nerviosa de nervios motores y sensitivos de algunos de los nervios explorados en los tres pacientes. En todos ellos se comprueba una neuropatía sensitivo– motora desmielinizante.VC: Velocidades de conducción (m/seg) (–): no realizado. X: inexcitable. SE: nervio safeno externo (sensitivo).

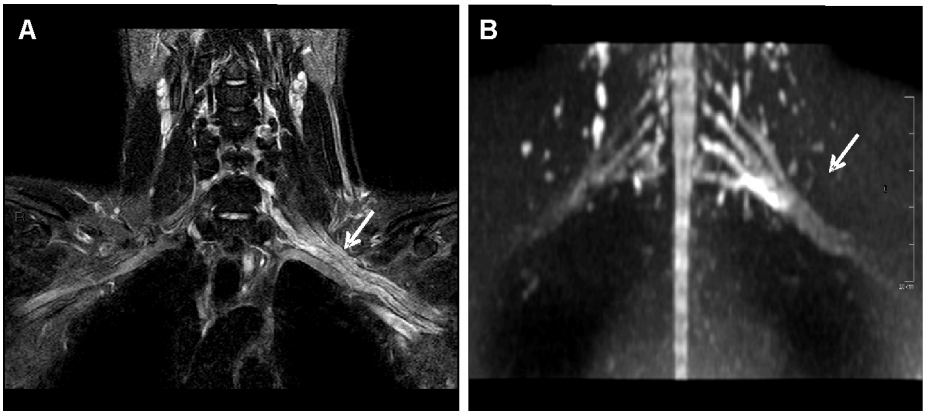


Fig. 2.– RNM de plexo braquial izquierdo. Cortes coronales. A. Secuencias STIR. B. DWI. El examen del plexo braquial revela incremento de la intensidad de la señal (visibles en secuencias de STIR y DWI) que afecta particularmente las raíces inferiores del plexo braquial izquierdo (raíz C7-C8) a nivel del tronco inferior.

TABLA 2.– *Evaluación de discapacidad antes y después del tratamiento con IgSC*

	Miembros superiores	Miembros inferiores	Total (ONLS)
Paciente 1			
Antes del tratamiento con IgSC	3	0	3
Posterior al tratamiento con IgSC	1	0	1
Paciente 2			
Antes del tratamiento con IgSC	3	2	5
Posterior al tratamiento con IgSC	1	1	2
Paciente 3			
Antes del tratamiento con IgSC	2	2	4
Posterior al tratamiento con SgSC	1	1	2

Medición de las limitaciones en las actividades de la vida diaria antes y después del tratamiento con inmunoglobulina subcutánea (IgSC) mediante Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

Caso clínico 2

Hombre de 74 años, con antecedente de cáncer de próstata diagnosticado un año previo a la consulta, tratado con radioterapia, sin evidencia de recidiva, que comenzó 3 años y medio atrás con debilidad de miembros inferiores, trastorno de la marcha, alteración de la motricidad fina en miembros superiores y disestesias en ambos pies de evolución lentamente progresiva.

En el examen neurológico presentaba, como signos positivos, debilidad de los músculos proximales y distales de miembros superiores e inferiores (*Medical Research Council* [MRC]: 4/5), marcha taconeante, arreflexia generalizada, hipoestesia táctil protopática en miembros inferiores y apalestesia en miembros inferiores.

Exámenes complementarios: 1) LCR: presión de apertura: 3,5 cmH_2O, Cél: 2, proteinorraquia: 146 mg/dl, glucorraquia: 59 (glucemia: 109); 2) Estudio de conducción nerviosa y EMG (Tabla 1): Reducción de la amplitud de los potenciales sensitivos. Reducción de la velocidad de conducción motora en los miembros inferiores en rango desmielinizante; potenciales de acción sensitivos (SNAPs) hipovoltados; trazado neurogénico sin signos activos de denervación.

Comenzó tratamiento con IVIgG con ciclos de 400 mg/kg/día durante cinco días consecutivos cada seis meses por dos años, con mejoría del cuadro**.** Presentó cefalea e hipertensión como efectos indeseados durante los días de infusión. Por esto último y por la imposibilidad de recibir la medicación vía endovenosa por frecuentes viajes, se reemplazó por la vía subcutánea con una dosis de 300 mg/kg/dosis por semana (por *push*; Hizentra 20%, CSL Behring). Con ésta, no se observaron efectos colaterales durante la administración. Durante las recaídas había presentando dificultades para deambular e imposibilidad de correr, pudiendo caminar hasta 1000 m, no podía vestirse por sí mismo ni incorporarse de la posición de cuclillas. Luego del tratamiento se encontraba apto para deambular sin dificultad 2000 m (pudiendo inclusive correr) y los trastornos sensitivos mejoraron francamente, datos comprobables en las escalas funcionales (Tabla 2).

Caso clínico 3

Hombre de 35 años, médico, que comenzó 7 años previos a la consulta, con debilidad progresiva de miembros inferiores de instalación lenta y disminución de la sensibilidad distal en los mismos.

En el examen se constató debilidad muscular proximal y distal en miembros inferiores (MRC: 4/5) con conservación de la fuerza en miembros superiores, arreflexia patelar y aquiliana bilateral y disminución de la sensibilidad termoalgésica en bota.

Exámenes complementarios: 1) Laboratorio: CPK 936 U; perfil reumatológico normal; 2) Estudio fisicoquímico de LCR: normal; 3) Estudio de conducción nerviosa y EMG (Tabla 1): velocidades reducidas en rango desmielinizante; 4) biopsia de músculo cuádriceps: sin hallazgos patológicos; biopsia de nervio safeno externo: severa fibrosis perineural, depleción de fibras mielínicas.

Recibió deflazacort en dosis de 45 a 30 mg/día durante 6 meses, sin lograrse mejoría. Asimismo recibió IVIgG (400 mg/kg/día) durante 5 días consecutivos cada 15 días por 2 años logrando una significativa mejoría de la fuerza que se mantenía durante los dos meses siguientes.

Debido a las dificultades en los accesos venosos y a la necesidad de una frecuencia elevada de aplicación para mantenerse asintomático, se optó por el cambio por la vía subcutánea a dosis de 300 mg/kg/dosis (por *push*; Hizentra 20%, CSL Behring). Con esto se logró una mejoría progresiva de la fuerza, permitiéndole desarrollar normalmente su actividad laboral (Tabla 2).

Discusión

Con base en la buena respuesta de los enfermos con inmunodeficiencia primaria con la SCIgG en dosis sustitutivas, se comenzó a pensar en ella como una opción terapéutica inmunomoduladora en pacientes con CIDP[9-11]. A raíz de los resultados obtenidos previamente en nuestro país con el tratamiento de reemplazo con dosis de 133 mg/kg/dosis semanal (133-182 mg/kg/dosis – 583 mg/kg/mes), fueron indicadas dosis de inicio de 250 mg/kg/semanal en 2 de los 3 pacientes, aumentando según la evolución hasta 300 mg/kg/dosis. La misma ha sido excelentemente tolerada y con clara mejoría clínica. Esto ha traído aparejado también la reducción de la dosis total de IgG en relación con la requerida para la aplicación endovenosa (2 g/kg).

Los pacientes se aplicaron la IGSC en la pared abdominal a una velocidad de infusión de 20 ml/h con un máximo de 20 ml por cada sitio de aplicación.

La vía subcutánea produjo un efecto positivo en la calidad de vida de los individuos tratados. Esto se explica en gran parte por la falta de necesidad de contar con accesos venosos y la flexibilidad para su aplicación. Los efectos adversos que se registraron fueron solo alteraciones en el sitio de aplicación, no habiéndose observado efectos adversos a nivel sistémico. Asimismo, no fue necesaria la utilización de corticoides o antihistamínicos previamente a su aplicación, como suele utilizarse muchas veces previamente a la aplicación endovenosa para prevenir efectos indeseados, principalmente secundarios a reacciones de tipo de hipersensibilidad.

Con relación a la fuerza muscular, se observó una mayor estabilidad con una mejoría reflejada en las escalas funcionales.

Si bien la evidencia actual de este tipo de terapéutica es limitada, en base a la necesidad de contar con alternativas que se puedan adaptar mejor a la vida del paciente con un menor costo, creemos que debe considerarse como una opción terapéutica en un grupo determinado de pacientes con CIDP.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Regairaz L, et al. Subcutaneous IgG replacement therapy by push in 32 patients with primary immunodeficiency disease in Argentina. *Clin Exp Pharmacol* 2014; 4: 2.
2. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-8.
3. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion* 2005; 45: 1640-57.
4. Harbo T, Andersen H, Hess A, et al. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol* 2009; 16: 631-8.
5. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, et al. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: A Multicenter Study in Argentina. *J Clin Immunol* 2013; 33: 1216-22.
6. World Health Organization. Primary Immunodeficiency Disease. Report of a WHO scientific group. *Immunodefic Rev* 1992; 3: 195-236.
7. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; fda.gov [homepage on the Internet]. January 9, 2006 approval letter for Vivaglobin. [updated 2011 April 8]. En: *http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ BloodBloodProducts/Approvedproducts/licensedproductsBLAs/fractionatedplasmaproducts/UCM070367.htm*; consultado el 24/4/2012.
8. Soler-Palacín P, Gasó-Gago I, Fernández-Polo A, et al. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin replacement: A Two-Way Road. Optimizing healthcare quality in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2014; 34: 1015-7.
9. Berguer M, Cupps TR, Fauci AS. Immunoglobulin replacement by slow subcutaneous infusion. *Ann Intern Med* 1980; 98:55-6.
10. Danieli MG, Gelardi C, Pedini V, et al. Subcutaneous IgG in immune-mediate diseases: proposed mechanisms of action and literature review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1182-8.
11. Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001797.