

## Coexistencia de anticuerpos anti-GD1a y anti-Gq1b en un paciente con fenotipo mixto entre variante faringo-cérvico-braquial y Miller Fisher

Xavier Merchán del Hierro<sup>1</sup>, Diego Tripodi<sup>1</sup>, Darío Sergio Adamec<sup>1</sup>,  
Gonzalo Pantaleón Nieto<sup>1</sup>

### Resumen

**Introducción:** el síndrome de Miller Fisher y la variante faringo-cérvico-braquial han sido catalogados como formas independientes del síndrome de Guillain-Barré. Actualmente, podrían considerarse entidades vinculadas con manifestaciones que pueden superponerse. Además, los anticuerpos antigangliósidos son un marcador serológico útil para definir su evolución y pronóstico.

El objetivo de este trabajo ha sido presentar y analizar el caso clínico de un paciente con un síndrome paralítico cráneo-bulbar, consecuencia del fenotipo mixto entre Miller Fisher y la variante faringo-cérvico-braquial, asociado con anticuerpos anti-GD1a y anti-GQ1b.

**Presentación del caso:** paciente masculino de 43 años que ingresó a la guardia de emergencia por disfagia, disartria, oftalmoplejía, debilidad facial y de miembros superiores y arreflexia, síntomas que evolucionaron hacia la insuficiencia respiratoria. El estudio con conducción nerviosa mostró polineuropatía mixta axonal y líquido cefalorraquídeo con disociación proteína-células. El panel de anticuerpos antigangliósidos resultó fuertemente positivo para anti-GD1a y positivo para anti-GQ1b. Se inició tratamiento con inmunoglobulina endovenosa, que debió reemplazarse por plasmáferesis por alteración renal, y tras cinco semanas, el paciente recuperó la autonomía respiratoria y fue derivado a un centro de rehabilitación, con recuperación total a los seis meses.

**Discusión:** el diagnóstico diferencial del síndrome paralítico cráneo-bulbar incluye enfermedades de la unión neuromuscular, lesiones estructurales del tronco encefálico o de las meninges y polirradiculoneuropatías inflamatorias. Los hallazgos electrofisiológicos de este caso son consistentes con una polineuropatía axonal. La detección de anticuerpos anti-GQ1b y anti-GD1a aporta información relevante en la comprensión de este fenotipo poco frecuente.

**Conclusión:** este caso ilustra los mecanismos, el diagnóstico diferencial y las manifestaciones electrofisiológicas y serológicas de la superposición de distintos fenotipos clínicos.

**Palabras clave:** síndrome de Miller Fisher, síndrome de Guillain-Barré, gangliósidos, fenotipo, enfermedades neuromusculares, electromiografía.

## Coexistence of anti-GD1a and anti-Gq1b antibodies in a Patient with Mixed Phenotype between Pharyngo-Cervico-Brachial Variant and Miller Fisher syndrome

### Abstract

**Introduction:** Miller Fisher syndrome and the pharyngo-cervico-brachial variant have been considered as independent forms of Guillain-Barré Syndrome. However, in the light of current knowledge, these entities could be linked as their manifestations may overlap. Anti-ganglioside antibodies are a useful serological marker to define evolution and prognosis.

The aim of this work is to present and analyze the clinical case of a patient with a craniobulbar paralytic syndrome resulting from the mixed phenotype between Miller Fisher and the pharyngo-cervico-brachial variant associated with anti-GD1a and anti-GQ1b antibodies.

**Case Presentation:** A 43-year-old male patient was admitted to the emergency room due to dysphagia, dysarthria, ophthalmoplegia, facial and upper limb weakness, and areflexia that progressed to respiratory failure. Nerve conduction study showed an axonal polyneuropathy and cerebrospinal fluid had albuminocytologic dissociation. The anti-ganglioside antibody panel was strongly positive for anti-GD1a and positive for anti-GQ1b. Treatment was started with intravenous immunoglobulin, which had to be replaced by plasmapheresis due to renal impairment. After five weeks, the patient regained respiratory autonomy and was referred to a rehabilitation center, with full recovery after 6 months.

**Discussion:** The differential diagnosis of paralytic craniobulbar syndrome includes neuromuscular junction diseases, brain stem or meninges structural lesions, and inflammatory polyradiculoneuropathies. The electrophysiological findings in this case are consistent with axonal polyneuropathy. The detection of anti-GQ1b and anti-GD1a antibodies provide relevant information for the understanding of this rare phenotype.

**Conclusion:** This case illustrates the mechanisms, differential diagnosis, electrophysiological and serological manifestations of the overlap of different clinical phenotypes.

**Keywords:** Miller Fisher syndrome, Guillain-Barre syndrome, gangliosides, phenotype, neuromuscular diseases, electromyography.

<sup>1</sup> Unidad de Neurofisiología Clínica, Departamento de Neurología, Hospital Bernardino Rivadavia, Buenos Aires, Argentina

### Correspondencia/Correspondence:

Gonzalo Pantaleón Nieto, Hospital Bernardino Rivadavia, avenida general Las Heras 2670, C1425, Buenos Aires, Argentina.

Correo-e: drnietogonzalo@gmail.com

### Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 27 de enero, 2024

Evaluado/Revised: 17 de junio, 2024

Aceptado/Accepted: 23 de julio, 2024

Publicado/Published online: 31 de octubre, 2024

**Citation/Citación:** Merchán del Hierro X, Tripodi D, Adamec DS, Pantaleón Nieto G. Coexistencia de anticuerpos anti-GD1a y anti-Gq1b en un paciente con fenotipo mixto entre variante faringo-cérvico-braquial y Miller Fisher. Acta Neurol Colomb. 2024;40(4):e1818. <https://doi.org/10.22379/anc.v40i4.1818>



## Introducción

En 1956, Miller Fisher (MF) describió el síndrome que actualmente lleva su nombre (1), el cual se caracteriza por la tríada de oftalmoplejía externa, ataxia y arreflexia de resolución espontánea (2). Años más tarde, en 1986, Ropper reportó un cuadro progresivo de debilidad bulbar, cervical y proximal de las extremidades superiores, en ausencia de trastornos sensitivos o debilidad de las extremidades inferiores, que hoy se conoce como variante faringo-cervicobraquial (FCB) (3). Inicialmente, ambos cuadros fueron catalogados como variantes independientes del síndrome de Guillain-Barré (SGB) o polirradiculoneuropatía aguda autoinmune, sin embargo, a la luz del conocimiento, podrían considerarse entidades vinculadas con manifestaciones que pueden superponerse.

Los gangliósidos son oligosacáridos que forman parte de la membrana de los nervios periféricos. Las diferencias en su estructura molecular han permitido identificar distintos tipos gangliósidos, entre los que se mencionan GM1, GD1a, GD1b, GT1b y GQ1b, cuya distribución y concentración en el sistema nervioso periférico es variable. En algunas formas axonales del SGB, los gangliósidos constituyen los antígenos, sobre los que se desencadena una respuesta inflamatoria mediada por anticuerpos (4-5). La determinación de estos anticuerpos resulta útil como un marcador serológico de la enfermedad y ayuda a definir su evolución y pronóstico.

El objetivo de este trabajo es presentar y analizar el caso clínico de un paciente con un síndrome parálitico cráneo-bulbar, consecuencia del fenotipo mixto entre FCB y MF, asociado con anticuerpos positivos anti-GD1a y anti-GQ1b.

## Presentación del caso

Paciente masculino de 43 años, obeso mórbido, sin otro antecedente médico de relevancia, quien ingresó a la guardia de emergencia por disfagia, disartria y diplopía de instauración progresiva en siete días. Al interrogatorio negaba síntomas compatibles con infección previa, viajes al exterior o vacunación reciente. Al examen físico se encontraba alerta, con oftalmoplejía completa, reflejos pupilares conservados, debilidad facial y de miembros superiores y arreflexia generalizada, no se encontraron signos meníngeos ni ataxia y la fuerza de miembros inferiores era normal.

El estudio con conducción nerviosa mostró inexcitabilidad de nervios motores y sensitivos de miembros inferiores, asociados a bajas amplitudes en miembros superiores e inexcitabilidad facial. La estimulación repetitiva a 3 y 10 Hz no mostró respuesta decremental o facilitación posesfuerzo. Se realizó una punción lumbar con resultado de líquido cefalorraquídeo con disociación proteína-células y se solicitó un panel de anticuerpos antigangliósidos en suero.

Se comenzó tratamiento con inmunoglobulina endovenosa, sin embargo, a partir del segundo día de internación, esta terapia fue reemplazada por plasmaféresis, debido a una elevación de los valores de creatinina sérica hasta 6,42 mg/dl (normal 0,6-1,2 mg/dl), atribuida al medicamento. El paciente evolucionó con insuficiencia respiratoria, requiriendo asistencia ventilatoria mecánica. A los 15 días, se recibió el resultado del panel de anticuerpos antigangliósidos fuertemente positivo para anti-GD1a (318%) y positivo para anti-GQ1b (131%).

Tras cinco semanas, el paciente recuperó la autonomía respiratoria, mejoró parcialmente la función deglutoria, la oculomotricidad, la fuerza facial y de las extremidades superiores. Posteriormente, fue derivado a un centro de rehabilitación y para el control ambulatorio, a los 6 meses de la internación, se encontraba asintomático.

**Consideraciones éticas:** el paciente dio su consentimiento informado para la publicación del presente reporte.

## Discusión

El caso presentado tiene algunos aspectos clínicos, neurofisiológicos y serológicos que vale la pena mencionar.

En primer lugar, esta constelación de signos y síntomas puede catalogarse como un síndrome parálitico cráneo-bulbar de progresión descendente, cuyo diagnóstico diferencial incluye enfermedades de la unión neuromuscular, como botulismo o miastenia gravis, lesiones estructurales del tronco encefálico o de las meninges y polirradiculoneuropatías inflamatorias.

El botulismo típicamente se acompaña de alteraciones pupilares y otros síntomas de disautonomía (6), y está precedido de antecedentes como la ingesta de productos enlatados en mal estado o una herida de partes blandas, todos ausentes en nuestro caso.

La miastenia gravis suele tener fluctuaciones o fatiga clínicamente evidentes y no produce arreflexia generalizada. El estado de conciencia preservado, la ausencia de cefalea o signos meníngeos, el compromiso cráneo bulbar bilateral y la debilidad de ambas extremidades superiores alejan la posibilidad de trastornos relacionados con las meninges o el tronco del encéfalo, como paquimeningitis hipertrófica, carcinomatosis meníngea, accidentes cerebrovasculares, lesiones desmielinizantes o expansivas del tronco. En contraparte, la arreflexia generalizada y la oftalmoplejia son dos signos característicos de la tríada de MF, mientras que la debilidad facial, bulbar y apendicular de miembros superiores son manifestaciones típicas de la variante FCB, lo que indicaba que en nuestro paciente coexistían dos fenotipos clínicos de polirradiculoneuropatía inflamatoria. Esta superposición es infrecuente, dado que de por sí la incidencia individual de MF y FCB es muy baja, ya que representan solo el 5% y el 3% de los casos de SGB, respectivamente.

En segundo lugar, en relación con el estudio de conducción nerviosa y la electromiografía de nuestro caso, la ausencia de respuestas sensitivas y motoras alejan la posibilidad de miastenia gravis, en la que no existe compromiso sensitivo y los potenciales de acción muscular compuesta (PAMC) habitualmente tienen amplitudes normales, y la falta de una respuesta decremental con la estimulación repetitiva descarta un compromiso postsináptico de la placa neuromuscular, característico de la miastenia. En el botulismo tampoco existe compromiso sensitivo objetivado en técnicas de electrodiagnósticos, y aunque los PAMC pueden tener inicialmente una amplitud baja, esta aumenta tras la estimulación repetitiva a alta frecuencia, un fenómeno neurofisiológico conocido como facilitación (7), el cual no se observó en nuestro paciente.

El compromiso de las raíces por engrosamiento meníngeo puede causar alteraciones en la electromiografía de aguja, sin embargo, los estudios de conducción nerviosa sensitiva siempre son normales y las conducciones motoras habitualmente también o muestran solo disminución leve de la velocidad de conducción nerviosa o la amplitud de los potenciales motores. Las lesiones estructurales del tronco del encéfalo no alteran los resultados de los estudios de conducción nerviosa en las extremidades.

Por lo tanto, los hallazgos electrofisiológicos de este caso son consistentes con una neuropatía agu-

da motora y sensitiva de tipo axonal (*AMSAN*, por sus siglas en inglés) (8) y revelan cierta discrepancia clínico-electrofisiológica, dado que el paciente no presentaba compromiso en miembros inferiores al examen físico, a pesar de la ausencia de respuestas motoras y sensitivas en el estudio de conducción nerviosa.

En tercer lugar, la detección simultánea de dos tipos de anticuerpos contra gangliósidos, anti-GQ1b y anti-GD1a es muy significativa en este caso porque, además de infrecuente, aporta información relevante para la comprensión de esta forma atípica del SGB.

Los anticuerpos anti-GQ1b están vinculados típicamente a MF, ya que son positivos en más del 80% de pacientes con este fenotipo clínico. El gangliósido GQ1b se expresa de forma considerable en los paravodos y la unión neuromuscular de los nervios oculomotor, troclear y abducens (2), lo que explica por qué una respuesta autoinmune dirigida contra este antígeno genera frecuentemente trastornos en la oculomotricidad. GQ1b también se expresa, aunque en menor medida, en los nervios vago y glossofaríngeo, y en las fibras aferentes de los husos musculares. Por su parte, los anticuerpos anti-GD1a están presentes hasta en el 25% de los pacientes con FBC (3), pero también están asociados con formas axonales generalizadas del SGB que se expresan electrofisiológicamente con disminución de las amplitudes motoras o sensitivas (9). Una circunstancia que explica, en este caso, la superposición clínica de MF con FBC y el patrón neurofisiológico compatible con *AMSAN*.

La coexistencia de estos anticuerpos también tiene valor pronóstico. Los resultados de un estudio descriptivo, de 45 pacientes con fenotipos mixtos de polirradiculoneuropatía, mostró que el 27% requirieron asistencia ventilatoria mecánica (10), como el paciente descrito en este caso.

La existencia de ambos tipos de autoanticuerpos parece deberse a la similitud en la estructura molecular de los lipo-oligosacáridos de algunos microorganismos como *Campylobacter jejuni*, cuya infección precede habitualmente a la polirradiculoneuropatía inflamatoria y que genera una reacción cruzada del sistema inmune contra la membrana celular de los nervios periféricos en los que se expresan los antígenos (11-12). La variabilidad en la generación de los distintos anticuerpos aislados o coexistentes parece depender del polimorfismo genético del microorganismo involucrado y, en consecuencia, de la

expresión de diferentes enzimas involucradas en la biosíntesis de los antígenos patógenos similares a los gangliósidos (13).

## Conclusión

En conclusión, el análisis detallado de este caso permite ilustrar los mecanismos involucrados en la superposición de diferentes fenotipos clínicos del SGB, su diagnóstico diferencial, manifestaciones electrofisiológicas y serológicas.

**Contribución de los autores.** Xavier Merchán del Hierro: conceptualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Diego Tripodi: curaduría de datos, escritura (borrador original); Dario Adamec: escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Gonzalo P. Nieto: conceptualización,

administración del proyecto, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

**Conflictos de interés.** El presente artículo se realizó en el marco de una beca de capacitación otorgada por la Dirección General de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires al doctor Xavier Merchán del Hierro. Los demás autores no reportaron conflictos de interés con relación al presente trabajo.

**Financiación.** Los autores no recibieron recursos para la escritura o publicación de este artículo.

**Implicaciones éticas.** El paciente dio su consentimiento informado para la publicación del presente caso.

## Referencias

1. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (Syndrome of Ophthalmoplegia, Ataxia and Areflexia). *N Engl J Med*. 1956;255(2):57–65. <https://doi.org/10.1056/NEJM195607122550201>
2. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(5):576–83. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302824>
3. Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(3):339–44. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305397>
4. Reisin RC, Salutto VL, Aguirre F, Alvarez V, Barroso F, Bendersky M, et al. Usefulness of the identification of antibodies in peripheral neuropathies, neuronopathies and ganglionopathies: review. *Neurol Argentina*. 2020;12(2):98–112. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.01.004>
5. Willison HJ. Anti-ganglioside antibodies in peripheral nerve pathology. En: Clifton NJ, ed. *Methods in Molecular Biology*. Humana Press; 2018:173–88. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8552-4\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8552-4_7)
6. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1167–73. <https://doi.org/10.1086/444507>
7. Juel VC. Evaluation of neuromuscular junction disorders in the electromyography laboratory. *Neurol Clin*. 2012;30(2):621–39. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.12.012>
8. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: A critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(8):1487–95. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.025>
9. Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45(2):168–73. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199902\)45:2%3C168::AID-ANA6%3E3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199902)45:2%3C168::AID-ANA6%3E3.0.CO;2-6)
10. Funakoshi K, Kuwabara S, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Clinical predictors of mechanical ventilation in Fisher/Guillain-Barré overlap syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):60–5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.154351>
11. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):469–82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>
12. Dimachkie MM, Saperstein DS. Acquired immune demyelinating neuropathies. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2014;20(5):1241–60. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455883.91426.12>
13. Koga M, Takahashi M, Masuda M, Hirata K, Yuki N. Campylobacter gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2005;65(9):1376–81. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000176914.70893.14>