

tean que la radioterapia no afecta a la supervivencia en este tipo de lesiones [18].

**D. Cubero-Rego, C. Del Castillo-Carrillo,  
E. De Jongh-Cobo, A. Hernández-Rodríguez**

Recibido: 21.05.04. Aceptado: 13.09.04.

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Ciudad de la Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. David Cubero Rego. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. San Lázaro 701. CP 10300. Ciudad de la Habana, Cuba. E-mail: yalada@infomed.sld.cu

## BIBLIOGRAFÍA

- Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Raphael E, Weichselbaum RR, Holland JF, et al. Cancer medicine. 5 ed. Hamilton, Canadá: Decker; 2000.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 1994 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York: United Nations Press; 1994.
- Suda Y, Mineura K, Kowada M, Ohishi H. Malignant astrocytoma following radiotherapy in pituitary adenoma: case report. No Shinkei Geka 1989; 17: 783-8.
- McIver JI, Pollock BE. Radiation-induced tumor after stereotactic radiosurgery and whole brain radiotherapy: case report and literature review. J Neurooncol 2004; 66: 301-5.
- Osumi AK, McLendon RE, Tien RD, Friedman HS, Graham M, Hockenberger B, et al. Well differentiated astrocytoma occurring nine years after radiation therapy for medulloblastoma. Clin Neuropathol 1994; 13: 281-5.
- Utsunomiya A, Uenohara H, Suzuki S, Nishimura S, Nishino A, Arai H, et al. A case of anaplastic astrocytoma arising 8 years after initial treatment by partial resection and irradiation for central neurocytoma. No To Shinkei 2001; 53: 747-51.
- Starshak RJ. Radiation-induced meningioma in children: report of two cases and review of the literature. Pediatr Radiol 1996; 26: 537-41.
- Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. 5 ed. London: Edward Arnold; 1989.
- Taubert H, Meyer A, Wurl P. Prognosis is correlated with p53 mutation type for soft tissue sarcoma patients Cancer Res 1996; 56: 4134-6.
- Abbott A, Freeman ML, Holt JT. Double-strand break repair deficiency and radiation sensitivity in BRCA2 mutant cancer cells J Natl Cancer Inst 1998; 90: 978-85.
- Casadei GP, Arrigoni GL, D'Angelo V, Bizzozero L. Late malignant recurrence of childhood cerebellar astrocytoma. Clin Neuropathol 1990; 9: 295-8.
- Hoshi M, Hayashi T, Kagami H, Murase I, Nakatsukasa M. Late bilateral temporal lobe necrosis after conventional radiotherapy. Neurol Med Chir (Tokyo) 2003; 43: 213-6.
- Cheung MC, Chan AS, Law SC, Chan JH, Tse VK. Impact of radionecrosis on cognitive dysfunction in patients after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2003; 97: 2019-26.
- Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumors in childhood. Lancet Oncol 2004; 5: 399-408.
- Hillemanns A, Kortmann RD, Herrlinger U, Skalej M, Krapp H. Recurrent delayed brain hemorrhage over years after irradiations and chemotherapy for astrocytoma. Eur Radiol 2003; 13: 1891-4.
- Bowers DC, Krause TP, Aronson LJ, Barzi A, Burger PC, Carson BS, et al. Second surgery for recurrent pilocytic astrocytoma in children. Pediatr Neurosurg 2001; 34: 229-34.
- Due-Tonnessen BJ, Helseth E, Scheie D, Skullerud K, Aamodt G, Lundar T. Long-term outcome after resection of benign cerebellar astrocytomas in children and young adults (0-19 years): report of 110 consecutive cases. Pediatr Neurosurg 2002; 37: 71-80.
- Burkhard C, Di Patre PL, Schuler D, Schuler G, Yasargil MG, Yonekawa Y, et al. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. J Neurosurg 2003; 98: 1170-4.

## Síndrome de miembro rígido e inmunoglobulina endovenosa

El síndrome de la pierna rígida (SPR) es un cuadro inusual, que se caracteriza por rigidez muscular y dolores espasmódicos en uno o ambos miembros, con relativa preservación del tronco. Cuando aparecen síntomas de disfunción del tronco, éstos suelen ser leves y no se encuentran mioclonías [1-3]. Los hallazgos electrofisiológicos muestran actividad muscular continua, con alteración de los reflejos exteroceptivos y actividad segmentaria anormal en la electromiografía (EMG) durante los espasmos.

Permanece bajo discusión si el SPR constituye una variable del síndrome de la persona rígida (SPeR) o si es una entidad nosológica completamente diferente [4]. En el SPeR, la identificación de autoanticuerpos dirigidos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (Ac anti-GAD) es positiva en más del 60% de los pacientes, y la asociación frecuente con otras enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo I) y la presencia de otros autoanticuerpos que se ha descrito sugiere una patogénesis inmunomediada [5,6]. Se ha postulado

la hipótesis de que una disminución de la transmisión gabérgica debida a la acción anti-GAD podría ser la principal anomalía bioquímica en el SPeR. Con base en este mecanismo patofisiológico, los fármacos agonistas gabérgicos han mostrado una excelente respuesta en el manejo del SPeR. Los tratamientos inmunomoduladores, como corticosteroides, plasmaféresis e inmunoglobulina endovenosa (Ig EV), también fueron útiles en muchos casos [4-8]. Sin embargo, el mecanismo inmunomediado parece ser menos relevante en el SPR. Brown et al sugirieron que el SPR se debe a una interneuronitis espinal crónica [1] y puede ocurrir como síndrome paraneoplásico en casos de un carcinoma de mama o pulmonar de tipo células pequeñas (*oat-cell*) [9-11].

Hasta el presente, hemos identificado en la literatura sólo cinco casos de SPR que se han tratado con IgEv [12-16], con Ac anti-GAD presentes en cuatro de ellos (Tabla). El objetivo de esta presentación es describir un paciente con SPR con Ac anti-GAD negativos y ausencia de enfermedad neoplásica, que evidenció una respuesta favorable de sus síntomas tras la administración de Ig EV.

**Caso clínico.** Se trata de un hombre de 65 años, diestro, con historia de calambres de un año de evolución y espasmos dolorosos que involucraban, principalmente, a los músculos distales de su pierna derecha. Estos síntomas inicialmente se presentaban de manera episódica, y se asociaban a diaforesis; sin embargo, durante los siguientes siete meses se tornaron muy frecuentes y se diseminaron hacia la pierna contralateral. La rigidez constante grave, y los dolores súbitos, pulsátiles y lancinantes, le impedían deambular. Se administró 40 mg/día de diazepam y 40 mg/día de baclofeno, sin resultados favorables. Desarrolló depresión y perdió 10 kg de peso en un período de seis meses.

Su historia personal fue relevante para hipertensión arterial; se encontraba en tratamiento con 5 mg/día de enalapril, tabaquismo grave (30 cigarrillos/día) y alcoholismo desde hacía 30 años.

En el momento de su ingreso en nuestra institución el paciente era incapaz de caminar o sentarse. Se quejaba de espasmos y dolor grave en la pierna derecha, y se evidenciaba una postura anómala debido a la persistente extensión y abducción de su pierna. El examen neurológico revelaba una marcada rigidez y dolores espasmódicos en la pierna derecha que

**Tabla.** Casos publicados del síndrome de la pierna rígida y tratamiento con inmunoglobulina endovenosa.

Autores	Edad y sexo	Anticuerpos anti-GAD	Ig EV	Otros	Duración de la respuesta a Ig EV
Souza-Lima et al [12]	60, femenino	(+)	Positiva	-	Sostenida tras una 2ª sesión de Ig EV
Ceriani et al [13]	66, femenino	(-)	Negativa	Afectación del tronco	Sostenida + corticoides
Calvet et al [14]	70, masculino	(+)	Positiva	Encefalopatía de Hashimoto	Sostenida + corticoides
Shiraishi et al [15]	42, femenino	(+)	Positiva	Enfermedad de Hashimoto	Sostenida
Saiz et al [16]	63, femenino	(+)	Positiva	-	Sostenida

impedían la movilidad activa y pasiva. Su pierna izquierda también presentaba en la zona distal espasmos moderados y rigidez, que causaban una limitación parcial de la dorsiflexión del pie. Los músculos abdominales y torácicos no estaban afectados. A pesar de que el examen de la sensibilidad fue normal, varios estímulos estereoceptivos, generaban espasmos, que se asociaban a sudación profusa en la región facial y del tronco. Los reflejos osteotendinosos no podían obtenerse en los miembros inferiores debido a la rigidez. El resto del examen neurológico era normal, excepto por la presencia de un temblor postural leve y distal en ambos miembros superiores.

Se realizaron hemograma completo, velocidad de eritrosedimentación, glucemia y cuantificación de hormonas tiroideas y THS, con resultados normales. En la EMG se evidenció la presencia de potenciales de unidad motora continuos en la musculatura de los miembros inferiores; se registró una actividad segmentaria electromiográfica anormal durante los espasmos. Se registraron hallazgos similares en la pierna izquierda, pero de menor intensidad y con un patrón de distribución topográfico más restringido. La conducción sensitiva y motora era normal en los miembros inferiores. Se realizó una resonancia magnética cerebral y de columna toracolumbosacra, sin hallazgos significativos. Los Ac anti-GAD fueron negativos, pero no se hallaron disponibles las determinaciones para anticuerpos anti-amifisina. Se realizó un extenso estudio para descartar una neoplasia oculta, incluida una tomografía axial computarizada toracoabdominopelviana con contraste, videoendoscopia digestiva alta, marcadores tumorales y autoanticuerpos, pero ningún resultado mostró evidencia de enfermedad maligna.

El paciente se trató con 40 mg/día de baclofeno y diacepam sin que presentara mejoría. Se inició un tratamiento con 400 mg/kg/día de Ig EV durante cinco días consecutivos. Cuatro días después de su administración, la mejoría clínica fue evidente, con una significativa reducción en el número y la intensidad de los espasmos y disminución de la rigidez y el dolor, que permitió al paciente deambular con un bastón. Se logró una mejoría espectacular dos semanas después del tratamiento con inmunoglobulina. Sin embargo, pasado un mes, los síntomas reaparecieron. Se inició un tratamiento con 60 mg/día de prednisona, pero el paciente desarrolló una psicosis interpretada como secundaria a esteroides y se suspendió inmediatamente. Se indicó un segundo ciclo de Ig EV y, a pesar de que se comprobó una mejoría de los síntomas nuevamente, los beneficios terapéuticos fueron de corta duración, sólo 4-6 semanas. Por razones económicas, no fue posible continuar con Ig EV; se indicaron 40 mg/día de baclofeno, 20 mg/día de diacepam y bajas dosis de prednisona (12 mg/día). Durante un seguimiento de 15 meses, el paciente pudo flexionar y extender ambas piernas y caminar con asistencia mínima. El dolor y los episodios de sudación desaparecieron. Los exámenes en busca de una

neoplasia oculta continúan siendo negativos hasta la fecha.

**Discusión.** El paciente presentó una excelente y rápida respuesta a la infusión de Ig EV. Sólo se han publicado en la literatura cinco casos de SPR tratados con Ig EV [12-16], y se han observado beneficios en todos los casos (Tabla). Algunos autores han sugerido que la existencia de Ac anti-GAD es determinante para una buena respuesta tras la administración de Ig EV, y han postulado que el mecanismo farmacológico sería la inhibición directa de la producción de autoanticuerpos o la inducción de anticuerpos anti-idiotipos [8,12]. Sin embargo, nuestro paciente y el que publicaron Ceriani et al [13] presentaban Ac anti-GAD negativos. Estos hallazgos sostienen datos publicados recientemente que sugieren que la respuesta clínica al tratamiento con Ig EV no estaría relacionada con los Ac anti-GAD, aunque no puede excluirse la patogénesis autoinmune del SPR, ya que podría estar mediado por otros anticuerpos. En los últimos años, se han descrito varios autoanticuerpos circulantes asociados al SPR y al SPeR, de causa paraneoplásica y no paraneoplásica, tales como antigeprina y anti-amifisina [9-11]. Falta aún identificar otros anticuerpos que podrían explicar los beneficios terapéuticos de la Ig EV en los casos de SPR con Ac anti-GAD negativos. A diferencia de lo mencionado en la bibliografía [12,15], en nuestro caso la mejoría que se obtuvo fue transitoria tras la infusión de Ig EV. Sin embargo, a pesar del corto máximo efecto terapéutico y la consecuente recurrencia de los síntomas, debe enfatizarse que la gravedad del SPR después del tratamiento con Ig EV nunca volvió a su condición basal, y que el paciente, finalmente, pudo caminar con asistencia mínima.

Como se mencionó anteriormente, el SPR se ha asociado frecuentemente con la enfermedad paraneoplásica [4]. En nuestro paciente se realizó una extensa búsqueda para patología neoplásica, al ingreso y tras un año de seguimiento, y se obtuvieron resultados negativos.

En resumen, a pesar de que el SPR es una patología rara y hay pocos pacientes tratados con Ig EV [12-16], creemos que la Ig EV debe tenerse en cuenta como opción terapéutica cuando falla el tratamiento con diacepam, baclofeno o esteroides; por otra parte, la ausencia de Ac anti-GAD en un paciente con SPR no parece ser un factor predictivo para una buena respuesta terapéutica a la Ig EV.

E.M. Gatto<sup>a</sup>, C. Uribe-Roca<sup>c</sup>,  
C. Papayannis<sup>a,d</sup>, I. Errecart<sup>b</sup>, C. Rugilo<sup>a</sup>,  
L. Canto-Bonaglia<sup>a</sup>, M.C. Zurrú-Ganen<sup>a</sup>

Recibido: 21.08.04. Aceptado: 13.10.04.

<sup>a</sup> Servicio de Neurología. <sup>b</sup> Servicio de Clínica Médica. Sanatorio Mitre. <sup>c</sup> Programa de Parkinson y Movimientos Anormales. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires. <sup>d</sup> Servicio de Neurología. Hospital Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dra. Emilia Mabel Gatto. Juramento, 1155, 3.º A. Capital Federal. 1428 Buenos

Aires, Argentina. Fax: +541 148 333 432. E-mail: emiliagatto@fibertel.com.ar

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown P, Rothwell JC, Marsden CD. The stiff leg syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 31-7.
2. Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 633-40.
3. Bartsch T, Herzog J, Baron R, Deuschl G. The stiff limb syndrome – a new case and a literature review. *J Neurol* 2003; 250: 488-90.
4. Meinck HM, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord* 2002; 17: 853-66.
5. Stayer C, Meinck HM. Stiff-man syndrome: an overview. *Neurology* 1998; 13: 83-8.
6. Meinck HM. Stiff man syndrome. *CNS Drugs* 2001; 15: 515-26.
7. Khanlou H, Eiger G. Long-term remission of refractory stiff-man syndrome after treatment with intravenous immunoglobulin. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1231-2.
8. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1870-6.
9. Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 351-7.
10. Antoine JC, Absi L, Honnorat J, Boulesteix JM, De Brouker T, Vial C, et al. Anti-amphiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Arch Neurol* 1999; 56: 172-7.
11. Saiz A, Dalmau J, Butler MH, Chen Q, Delattre JY, De Camilli P, et al. Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 214-7.
12. Souza-Lima CF, Ferraz HB, Braz CA, Araujo AM, Manzano GM. Marked improvement in a stiff-limb patient treated with intravenous immunoglobulin. *Mov Disord* 2000; 15: 358-9.
13. Ceriani F, Massetto N, Rosci C, Pietrogrande M. Brainstem involvement as onset of stiff limb syndrome: a case report [abstract]. *Mov Disord* 2002; 17 (Supl 5): 231.
14. Calvet D, Touze E, Delegrave P, Bertherat J, Zuber M. Stiff limb syndrome associated with Hashimoto's encephalopathy: improvement after corticotherapy. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 602-4.
15. Shiraishi H, Motomura M, Iwanaga H, Tsujino A, Nishiura Y, Shirabe S, et al. Successful treatment in a patient with a focal form of stiff-person syndrome using plasma exchange and intravenous immunoglobulin therapy. *Rinsho Shinkeigaku* 2002; 42: 766-70.
16. Saiz A, Graus F, Valldeoriola F, Valls-Solé J, Tola E. Stiff-leg syndrome: a focal form of stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1998; 43: 400-3.