

Dosis ultraaltas de inmunoglobulina endovenosa mejoran la fuerza y la funcionalidad motora en una paciente con neuropatía motora multifocal refractaria

Miguel Saucedo, Luciana León-Cejas, Cintia Marchesoni, Ana Pardal, Ricardo Reisin

Introducción. La neuropatía motora multifocal (NMM) es una enfermedad crónica, progresiva e inmunomediada que afecta predominantemente a los miembros superiores de forma asimétrica. En los estudios electrofisiológicos se evidencian bloqueos en la conducción motora, y el tratamiento de elección es la inmunoglobulina humana (Ig); sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar refractariedad a este tratamiento. Describimos el caso de una paciente con diagnóstico de NMM que desarrolló refractariedad a la gammaglobulina y que mejoró marcadamente con dosis ultraaltas de esta misma medicación.

Caso clínico. Mujer de 36 años, con diagnóstico de NMM, que, después de cinco años de estabilidad clínica bajo tratamiento con Ig subcutánea en dosis de 2 g/kg/mes, evolucionó con grave debilidad en ambas manos, por lo que se decidió cambiar el tratamiento a Ig endovenosa. No obstante, progresó hasta quedar incapacitada para realizar actividades básicas de la vida diaria. Iniciamos tratamiento con Ig endovenosa en dosis ultraaltas (5 g/kg/mes) con buena respuesta, logrando independencia funcional en las actividades de la vida diaria y que regresara al trabajo. El único evento adverso relacionado con la Ig endovenosa en dosis ultraaltas fue la presencia de cefalea durante la infusión.

Conclusión. La Ig endovenosa en dosis ultraaltas parece ser un tratamiento efectivo para pacientes con NMM y grave discapacidad no respondedores a dosis convencionales. Un bajo índice de riesgo cardiovascular (QRISK2 menor que 10%) y una dosis diaria de Ig endovenosa menor de 35 g reducen el riesgo de complicaciones graves relacionadas con el uso de esta medicación.

Palabras clave. Inflamatoria. Inmunoglobulina. Inmunomediada. Neuropatía motora multifocal. Polineuropatía. Refractaria.

Introducción

La neuropatía motora multifocal (NMM) es una enfermedad rara, progresiva e inmunomediada, con una prevalencia estimada de 0,6 a 2 por cada 100.000 personas. La forma de presentación clásica consiste en debilidad asimétrica progresiva predominantemente distal, asociada a evidencia electrofisiológica de bloqueos de conducción motora multifocal.

El anticuerpo anti-GM1 IgM se identifica al menos en el 40% de estos pacientes [1,2], y el tratamiento de elección es la inmunoglobulina humana (Ig) [3]. La mayoría de los pacientes necesitará tratamiento de mantenimiento con Ig endovenosa o subcutánea para prevenir el empeoramiento clínico. Sin embargo, los pacientes con NMM pueden presentar, a lo largo de los años, empeoramiento de la fuerza muscular asociado a pérdida axonal a pesar del tratamiento de mantenimiento con Ig [4]. Para los pacientes que no responden a la Ig, existe escasa evidencia clínica a favor del uso de inmunosupresores como micofenolato, corticoesteroides,

rituximab o eculizumab. La ciclofosfamida puede ser una alternativa, pero con importantes efectos adversos [3].

Describimos el caso de una paciente con diagnóstico de NMM que se volvió refractaria al tratamiento con Ig en dosis estándar, pero que presentó una marcada mejoría posterior al tratamiento con Ig en dosis ultraaltas.

Caso clínico

Mujer de 36 años que consultó hace seis años por debilidad asimétrica y progresiva de manos, asociada a calambres y atrofia muscular. El examen mostró también *steppage* derecho, pero con sensibilidad normal –escala de discapacidad *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* (INCAT) total: 4; y *Medical Research Council Global Scale* (MRC) total: 58–. Se identificó bloqueo de conducción en el nervio mediano izquierdo 8 cm proximal a la muñeca y en el nervio cubital bilateral distal al codo. El anticuerpo anti-GM1 fue positivo.

Departamento de Enfermedades Neuromusculares. Hospital Británico. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Miguel Saucedo.
Departamento de Neurología.
Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74. CP 1280 Buenos Aires, Argentina.

E-mail:

mas.ing@hotmail.com

Acceptado tras revisión externa: 21.10.22.

Conflicto de intereses:

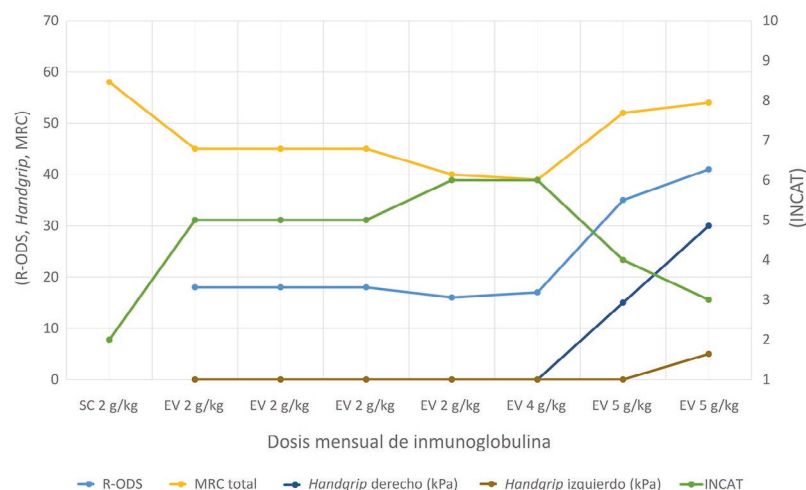
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Cómo citar este artículo:

Saucedo M, León-Cejas L, Marchesoni C, Pardal A, Reisin R. Dosis ultraaltas de inmunoglobulina endovenosa mejoran la fuerza y la funcionalidad motora en una paciente con neuropatía motora multifocal refractaria. *Rev Neurol* 2023; 76: 209-11. doi: 10.33588/rn.7606.2021287.

English version available at www.neurologia.com

© 2023 Revista de Neurología

Figura. Fuerza y estatus funcional en el tiempo.

EV: endovenosa; INCAT: *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*; MRC: *Medical Research Council Global Scale*; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*; SC: subcutánea.

Con el diagnóstico de NMM definida [2], la paciente recibió Ig endovenosa 2 g/kg/mes (100 g) durante dos meses consecutivos. Su fuerza muscular mejoró (INCAT: 2) y se rotó a Ig subcutánea 2 g/kg/mes (100 g), y se mantuvo estable clínicamente. Cada vez que se intentó reducir la dosis de Ig subcutánea se produjo un empeoramiento de la fuerza muscular.

A pesar de una dosis estable de Ig subcutánea, tras cinco años de seguimiento la paciente empeoró y desarrolló una grave debilidad en ambas manos sin síntomas sensitivos, con marcada discapacidad y dependencia completa para las actividades de la vida diaria, como vestirse, bañarse y alimentarse, siendo incapaz de cuidar de su hija (INCAT: 5; MRC total: 40; *Handgrip Martin Vigorimeter* izquierdo: 0 kPa, y derecho: 0 kPa; *Rasch-built Overall Disability Scale*: 16). El tratamiento se rotó nuevamente a Ig endovenosa en dosis de 2 g/kg/mes durante cuatro meses sin mejoría. Tratamientos subsiguientes con prednisona en dosis de 1 mg/kg/peso durante seis semanas y rituximab en dosis de 375 mg/m² durante cuatro semanas consecutivas tampoco fueron efectivos.

Basándonos en un informe reciente [5], decidimos iniciar tratamiento con Ig en dosis ultraaltas 4 g/kg/mes (200 g), seguidos de 5 g/kg/mes durante dos meses (250 g), fraccionados en dos ciclos cada 15 días. La puntuación de riesgo cardiovascular (QRISK2) de la paciente fue baja (6%) [6], y la dosis

diaria de Ig endovenosa nunca excedió los 35 g/día. La paciente presentó mejoría progresiva (MRC: 54; *Handgrip* izquierdo: 5 kPa, y derecho: 30 kPa; *Rasch-built Overall Disability Scale*: 41; e INCAT: 3) (Figura).

La paciente recuperó independencia para las actividades de la vida diaria y pudo volver a trabajar. El único evento adverso relacionado con el uso de Ig en dosis ultraaltas fue la cefalea.

Discusión

Nuestra paciente con diagnóstico de NMM se volvió refractaria a la Ig después de cinco años de estabilidad y presentó una notable recuperación posterior a la administración de Ig en dosis ultraaltas.

Recientemente, seis pacientes, tres de ellos con diagnóstico de polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica y tres con NMM, que inicialmente respondieron al tratamiento estándar con Ig, pero que luego se volvieron resistentes al tratamiento con Ig y con inmunosupresores, mejoraron tras la administración de Ig endovenosa en dosis ultraaltas [5].

Debido a que existe un riesgo de eventos adversos graves relacionados con el uso de Ig [5-7], una baja puntuación del QRISK2 (menos de 10%) y una dosis diaria de Ig endovenosa menor de 35 g ayudan a prevenir la aparición de graves complicaciones relacionadas con esta medicación [6].

Las Ig endovenosas en dosis ultraaltas deberían considerarse una alternativa terapéutica para pacientes con diagnóstico de NMM que se hacen refractarios a las dosis estándar de Ig endovenosa.

Bibliografía

1. Yeh WZ, Dyck PJ, Van Den Berg LH, Kiernan MC, Taylor BV. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 140-8.
2. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - First revis. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 295-301.
3. Umaphathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003217. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003217.
4. Herraets I, van Rosmalen M, Bos J, van Eijk R, Cats E, Jongbloed B, et al. Clinical outcomes in multifocal motor neuropathy: a combined cross-sectional and follow-up study. *Neurology* 2020; 95: e1979-87.
5. Kapoor M, Reilly MM, Manji H, Lunn MP, Carr AS. Dramatic clinical response to ultra-high dose IVIg in

- otherwise treatment resistant inflammatory neuropathies. *Int J Neurosci* 2022; 132: 253-61.
6. Kapoor M, Spillane J, Englezou C, Sarri-Gonzalez S, Bell R, Rossor A, et al. Thromboembolic risk with IVIg: incidence and risk factors in patients with inflammatory neuropathy. *Neurology* 2020; 94: e635-8.
 7. Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, Steyerberg EW, van den Berg B, Doets AY, et al. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 275-83.

Ultra-high dose of intravenous immunoglobulin restores strength and motor function in a patient with refractory multifocal motor neuropathy

Introduction. Multifocal motor neuropathy (MMN) is a chronic progressive immune-mediated neuropathy, predominantly involving upper limbs asymmetrically with electrophysiologic evidence of motor conduction block. The treatment of choice is immunoglobulin (Ig). Nevertheless, some patients may become resistant to treatment. We describe a patient with history of MMN who became resistant to gammaglobulin treatment but markedly improved using ultra-high doses of intravenous immunoglobulin.

Case report. A 36-year-old woman with diagnosis of MMN. After 5 years of clinical stability under subcutaneous Ig (2g/kg/month) the patient developed bilateral weakness involving both hands. Treatment was switched to intravenous Ig 2g/kg/month, nevertheless, she progressed and became totally dependent for activities of daily living. We started ultra-high dose intravenous immunoglobulin 5 g/kg/month, with good response. She became independent for activities of daily living and returned to work. The only treatment related adverse event was headache during infusion.

Conclusion. Ultra-high dose intravenous Ig seems to be a useful therapy in aggressive MMN with severe disability despite conventional treatment. A low cardiovascular risk score (QRISK2 less than 10%) and a daily intravenous Ig lower than 35 g reduce the risk of severe complications related to intravenous Ig.

Key words. Immune-mediated. Immunoglobulin. Inflammatory. Multifocal motor neuropathy. Polyneuropathy. Refractory.