

Reporte de caso

Medwave 2015 Nov;15(10):e6323 doi: 10.5867/medwave.2015.10.6323

Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del síndrome de Morvan secundario a la recurrencia de un carcinoma tímico

Intravenous immunoglobulin therapy in Morvan syndrome secondary to recurrent thymic carcinoma

Autor: Gabriel Horta Baas[1]

Filiación:

[1] Servicio de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

E-mail: gabho@hotmail.com

Citación: Horta Baas G. Intravenous immunoglobulin therapy in Morvan syndrome secondary to recurrent thymic carcinoma. *Medwave* 2015 Nov;15(10):e6323 doi: 10.5867/medwave.2015.10.6323

Fecha de envío: 4/5/2015

Fecha de aceptación: 7/11/2015

Fecha de publicación: 25/11/2015

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por cuatro pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave: Morvan's syndrome, intravenous immunoglobulins, thymic carcinoma, thymoma

Resumen

El síndrome de Morvan es una canalopatía rara de origen autoinmune. Se presenta el caso de un síndrome de Morvan como una entidad paraneoplásica asociada a la recurrencia de un carcinoma tímico bien diferenciado, el cual presentó una buena respuesta clínica al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Abstract

Morvan's syndrome is a rare autoimmune channelopathy. A case of Morvan's syndrome is presented as a paraneoplastic syndrome associated to the recurrence of a well-differentiated thymic carcinoma, which showed a good clinical response to treatment with intravenous immunoglobulin.

Introducción

El término canalopatía describe a las enfermedades producidas por una anomalía en el funcionamiento de los canales iónicos, que puede ocurrir por modificaciones estructurales o funcionales debidas a cambios genéticamente determinados. También puede ser la consecuencia del bloqueo en su función por factores externos, como toxinas o sustancias endógenas como anticuerpos (autoinmunes) [1].

El síndrome de Morvan es una canalopatía rara, caracterizada por la asociación de mioquimia, insomnio, disautonomía y afección del sistema nervioso central. Su prevalencia es desconocida, pero hasta ahora se han reportado aproximadamente 50 casos en la literatura médica [2],[3]. Su etiología autoinmune se sustenta en la presencia de anticuerpos contra los canales de potasio

dependientes de voltaje (anti-CKDV) [4],[5], la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo [6],[7], y la respuesta positiva a la terapia neuroinmunomoduladora con plasmaféresis o administración de inmunoglobulina intravenosa [4],[8]. La respuesta clínica al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa no es frecuente en pacientes con tumor subyacente, como ocurre en este caso.

Presentación del caso

Hombre de 47 años de origen mestizo mexicano con antecedente de diagnóstico de timoma a los 39 años, el cual se trató con timectomía más radioterapia coadyuvante con respuesta total.

Se mantuvo en remisión clínica por tres años, posterior a lo cual presentó parestesias y dolor neuropático en la planta de los pies, con un curso insidioso y progresivo hacia las piernas, con sospecha diagnóstica inicial de una polineuropatía desmielinizante crónica. Se trató con carbamazepina de 200 mg cada ocho horas, dextroproxifeno de 65 mg cada 12 horas y duloxetine de 60 mg al día, sin obtener mejoría. Seis meses después presentó debilidad de miembros inferiores que limitó la marcha sin afectación de la función sensitiva. También manifestó insomnio por lo cual recibió tratamiento con oxcarbazepina de 900 mg al día y clonazepam de 0,3 mg cada ocho horas, sin respuesta. En los siguientes meses el paciente presentó disfagia, pérdida de 15 kilogramos de peso en seis meses (índice de masa corporal 16,8 kg/m²), disartria, mioquimia que persistía durante el sueño, taquicardia, prurito intenso, estreñimiento y alucinaciones visuales.

En el examen físico a su ingreso, el paciente se encontró con incapacidad para deambular, alteraciones en la memoria y el pensamiento abstracto, con deterioro cognitivo severo, pares craneales sin alteraciones. La auscultación cardíaca no reveló alteraciones, frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 16 respiraciones por minuto, presión arterial de 115/75 mmHg, presencia de fasciculaciones pectorales, linguales y en extremidades. También presentó hiperhidrosis, extremidades superiores con tono y fuerza muscular normal, extremidades inferiores con leve atrofia muscular, fuerza muscular 3/5, reflejos de estiramiento muscular ausentes, respuesta plantar flexora bilateral. El estudio de líquido cefalorraquídeo con hiperproteíorraquia (77 mg/dl; normal <45 mg/dl), sin pleocitosis y glucosa normal.

Los estudios de laboratorio revelaron leucocitosis (13 300 cel/μl) con neutrofilia (8569 cel/μl), plaquetas 311 000 cel/μl, hemoglobina 18,3 g/dL. Las pruebas de función tiroidea, renal y hepática, los electrolitos séricos y la creatinfosfocinasa resultaron con valores dentro del rango de referencia. Los anticuerpos anti receptores de acetilcolina, anti-Yo, anti-Hu, anticuerpos antinucleares y anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos fueron negativos; al igual que el estudio de metales pesados. En la resonancia magnética cerebral no se observaron alteraciones. La electromiografía evidenció potenciales de acción involuntarios y descargas miotónicas en miembros inferiores y columna, así como ausencia de potenciales de fibrilación. En la tomografía axial de tórax se evidenció un engrosamiento pleural, por lo cual se realizó toracostomía con biopsia de lesión con informe histopatológico de un carcinoma tímico bien diferenciado.

En nuestro medio no se cuenta con la determinación de anticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje. El diagnóstico del síndrome de Morvan se basó en el cuadro clínico y en las alteraciones neurofisiológicas.

El paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a razón de 400 mg por kilogramo de peso al día durante cinco días consecutivos, sin uso de glucocorticoides ni inmunosupresores. Luego, se presentó

mejoría de la fuerza muscular (4+/5) con lo cual reinició la marcha, en tanto que desaparecieron la mioquimia, las alucinaciones, la disfagia y la disartria.

Persistió el dolor neuropático, la hiperhidrosis, el deterioro cognitivo y el insomnio con mejoría sintomática, tratada con gabapentina de 900 mg al día, dextroproxifeno de 65 mg cada 12 horas y clonazepam de 0,5 mg cada 8 horas. El paciente fue revalorado cada dos semanas sin presentar recaídas en los síntomas neurológicos, con respuesta satisfactoria a la inmunoglobulina intravenosa a corto plazo. Sin embargo, a los dos meses sufrió un episodio de muerte súbita durante el postoperatorio de la resección quirúrgica del tumor, asociada a una arritmia cardíaca. Este hecho impidió la evaluación de la eficacia a largo plazo.

Discusión

La etiología del síndrome de Morvan es desconocida. No obstante, se considera una enfermedad autoinmune, la cual presenta una buena respuesta a la terapia neuroinmunomoduladora [4],[8].

Aunque inicialmente se consideró que existían anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio dependientes de voltaje, recientemente se ha identificado que en la mayor parte de los casos, los antígenos son una proteína neuronal secretada denominada LGI1, involucrada en el control de la excitabilidad sináptica; y la proteína CASPR2 localizada en la superficie neuronal de varias regiones cerebrales y en la región yuxtaparanodal de axones mielinizados [9]. Los anticuerpos contra LGI1 se asocian preferentemente a un cuadro clásico de encefalitis límbica, en tanto que los anticuerpos contra CASPR2 muestran un espectro clínico más amplio, incluyendo el síndrome de Morvan, la neuromiotonía o una encefalitis límbica.

Existen además casos descritos de pacientes con anticuerpos contra el complejo canales de potasio dependientes de voltaje que no tienen anticuerpos contra LGI1 o CASPR2 [9]. En una revisión de las características serológicas de 29 pacientes con síndrome de Morvan se encontró positividad para anticuerpos anti canales de potasio dependientes de voltaje en 23 pacientes (79%). En 27 casos fue posible el estudio de antígenos, siendo positivo alguno de los antígenos CASPR2 y/o LGI1 en 26 casos (89,6%). La combinación más frecuente fue la presencia de anticuerpos CASPR2 más LGI1 en 13 casos, positividad para CASPR2 en seis casos. Menos frecuente fue sólo el anti-LGI1 en tres casos y en otros tres no se encontró ningún antígeno. Los títulos de anti CASPR2 fueron mayores que los de anti LGI1 en la mayoría de los casos. Tres pacientes presentaron positividad para CASPR2, LGI1 y contactin-2. Dos de los pacientes con anticuerpos anti canales de potasio dependientes de voltaje negativos fueron positivos, en un caso para LGI1 y en otro positivo para LGI1 y CASPR2 [2].

El rol de los otros anticuerpos en los casos con autoanticuerpos negativos continúa en cuestión. Las manifestaciones clínicas variaron con respecto a la positividad a ciertos antígenos, la presencia de cáncer,

miastenia gravis y pérdida de peso se encontró únicamente en los casos positivos a anti CASPR2, mientras que los pacientes con anti LGI1 fue más frecuente la presencia de hiponatremia, alteraciones del humor y delirios. Los pacientes que fueron positivos a anti contactin-2 presentaron taquicardia y alteraciones en la presión arterial. Los pacientes que presentaron de forma aislada anti CASPR2 presentaron un peor pronóstico (mortalidad 66,7%).

En 2013 Lee *et al.* [3] describieron un caso y realizaron una revisión de los casos publicados en inglés en la base de datos PubMed, reportando 27 sujetos con síndrome de Morvan. Por su parte, Irani *et al.* [2] evaluaron todos los

casos referidos al laboratorio de Oxford entre 2000 y 2010, período en que se reportaron 29 sujetos con síndrome de Morvan de diversas regiones del mundo. De ellos, ocho sujetos ya habían sido publicados previamente.

En la Tabla 1 se detallan las manifestaciones clínicas y el resultado de estudios complementarios en el Síndrome de Morvan (basados en los estudios mencionados), así como en la encefalitis límbica y neuromiotonía, dos condiciones asociadas a anticuerpos anti canales de potasio dependientes de voltaje, con las cuales se debe hacer diagnóstico diferencial [2],[3],[10].

Signos y síntomas	Síndrome de Morvan	Encefalitis Límbica	Neuromiotonía
	%	%	%
Asociación a cáncer	41,4	0	32,8
Hombres	93,1	68,8	63,8
Sistema nervioso periférico			
Dolor	62,1	4,7	20,7
Calambres, rigidez	42-100	0	90
Parestesias, disestesias	50	3	38
Debilidad	58	3	37
Fasciculaciones, mioquimia	100	8	99
Síntomas miasténicos	38	8	8
Descargas miotónicas en la EMG	96,6	0	94,8
Síntomas de neuropatía periférica	51,7	1,6	8,6
Sistema nervioso autónomo			
Disautonomía	93,1	10,9	55,2
Palpitaciones, taquicardia	37,9-50	0	1,7
Hiperhidrosis	86,2-100	9,4	50
Sialorrea	17	5	0
Piloerección	8	8	0
Disfunción vesical	29,6-42	0	1-1.7
Disfunción del colón	42		
Pérdida de peso	39-58	1,60	34
Hipotermia	8	5	3
Sistema nervioso central			
Confusión	64-75	100	20,7
Alteración en la memoria	17-55,6	100	0
Agitación	34,5-67	6,3	1,7
Delirios	25,9	21,9	1,7
Alucinaciones	51,9-83	17,2	1,7
Cambios en la personalidad	17	54	15
Insomnio	89-100	9,4	6,9
Convulsiones	17-34,5	81-92,2	0
Estudios diagnósticos			
RMN cerebral normal	92	37,5	100
Estudio de LCR normal	52,3	67,2	64,5
Hiponatremia	25	59,4	0

EMG: electromiografía.

RMN: resonancia magnética.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y resultados de estudios de diagnóstico en enfermedades asociadas a anticuerpos anti canales de potasio dependientes de voltaje.

A diferencia de la mayor parte de los casos descritos en los que existe un volumen muscular normal o hipertrofia muscular, nuestro paciente presentó leve atrofia muscular que es una manifestación inusual, lo cual ha sido descrito únicamente en un caso previo [2].

El síndrome de Morvan puede presentarse como un síndrome paraneoplásico, siendo el timoma el tumor más frecuente asociado (56% de los casos) [11]. Otros tumores asociados son adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de colon, adenocarcinoma prostático y granuloma pulmonar hialinizante. Habitualmente el síndrome de Morvan precede

a la aparición de timoma, pero algunos casos ocurre después de timentomía[12]. En nuestro caso se presentó anunciando la recurrencia del tumor.

El tratamiento se basa en el uso de medicamentos que producen una mejoría sintomática y el tratamiento del tumor cuando esté presente. Se ha reportado el tratamiento exitoso en algunos casos con el uso de fenitoína y carbamazepina [13]. Los glucocorticoides pueden ser benéficos en algunos pacientes. Se ha documentado mejoría de los síntomas con el empleo de metilprednisolona de 1 gramo al día por cinco días [6], en otros casos no ha habido beneficios [7],[12],[14].

Para los trastornos autoinmunes y paraneoplásicos, la inmunoterapia es empleada en la mayoría de los casos sin una orientación clara, a partir de ensayos clínicos controlados [15]. Algunos estudios sugieren que la inmunoglobulina intravenosa puede ser útil [16]. Los mecanismos implicados son la neutralización de anticuerpos, regulación de la red idiotipo-antiidiotipo, bloqueo de receptores Fc IgG en fagocitos, control de la proliferación de linfocitos T autorreactivos y de la producción de linfocitos B que originan anticuerpos, modulación de la actividad del sistema del complemento y bloqueo de la activación y acciones de citocinas pro inflamatorias [17],[18].

Se ha reportado una respuesta satisfactoria al uso de inmunoglobulina intravenosa (400 mg por kilogramo de peso al día) durante cinco días [6],[19],[20]. En otros casos se ha empleado de forma favorable la plasmaféresis. Aunque el pequeño número de casos hace que sea imposible determinar el tratamiento más eficaz, y ningún medicamento es siempre eficaz, la mayoría de los pacientes respondieron a algún tipo de régimen inmunosupresor [10].

Conclusiones

Actualmente, el tratamiento del síndrome de Morvan aún tiene resultados variables. En nuestro caso el empleo de inmunoglobulina intravenosa permitió una mejoría rápida a corto plazo. Por esta razón, puede ser considerada como una opción terapéutica, especialmente en los casos refractarios a la terapia inmunosupresora estándar o cuando existe alguna contraindicación para esta última, como durante los procesos infecciosos.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

El autor ha completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declara no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. El formulario puede ser solicitado contactando al autor responsable.

Aspectos éticos

El consentimiento informado solicitado por *Medwave*, ha sido firmado por un familiar del paciente, copia de cual fue remitido a la dirección editorial de la *Revista*.

Referencias

1. Ruggieri VL, Arberas CL. [Neuromuscular hereditary channelopathies: non-dystrophic myotonias, paramyotonias and periodic paralysis]. *Rev Neurol*. 2002 Jan 16-31;34(2):150-6. | [PubMed](#) |
2. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):241-55. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Lee W, Day TJ, Williams DR. Clinical, laboratory and electrophysiological features of Morvan's fibrillary chorea. *J Clin Neurosci*. 2013 Sep;20(9):1246-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Gutmann L, Gutmann L. Myokymia and neuromyotonia 2004. *J Neurol*. 2004 Feb;251(2):138-42. | [PubMed](#) |
5. Rose MR. Neurological channelopathies. *BMJ*. 1998 Apr 11;316(7138):1104-5. | [PubMed](#) |
6. Panagariya A, Kumar H, Mathew V, Sharma B. Neuromyotonia: clinical profile of twenty cases from northwest India. *Neurol India*. 2006 Dec;54(4):382-6. | [PubMed](#) |
7. Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*. 2001 Dec;124(Pt 12):2417-26. | [PubMed](#) |
8. Gállego Pérez-Larraya J, Dalmau J. [Classic paraneoplastic syndromes: diagnostic and treatment approach]. *Neurologia*. 2008 Sep;23(7):441-8. | [PubMed](#) |
9. Montojo MT, Petit-Pedrol M, Graus F, Dalmau J. Clinical spectrum and diagnostic value of antibodies against the potassium channel related protein complex. *Neurologia*. 2015 Jun;30(5):295-301. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Mercht MP. Management of voltage-gated potassium channel antibody disorders. *Neurol Clin*. 2010 Nov;28(4):941-59. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. Morvan syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012 Jun;13(4):214-27. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Cottrell DA, Blackmore KJ, Fawcett PR, Birchall D, Vincent A, Barnard S, et al. Sub-acute presentation of Morvan's syndrome after thymectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Oct;75(10):1504-5. | [PubMed](#) |
13. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin N Am*. 21:221-227. | [CrossRef](#) |
14. van den Berg JS, van Engelen BG, Boerman RH, de Baets MH. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. *J Neurol*. 1999 Jul;246(7):623-5. | [PubMed](#) |
15. Graves D, Vernino S. Immunotherapies in neurologic disorders. *Med Clin North Am*. 2012 May;96(3):497-523, x. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

16. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2006 Jul;13(7):691-9. | [PubMed](#) |
17. Kivity S, Katz U, Daniel N, Nussinovitch U, Papageorgiou N, Shoenfeld Y. Evidence for the use of intravenous immunoglobulins--a review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Apr;38(2-3):201-69. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jun;7(6):349-59. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Ho WK, Wilson JD. Hypothermia, hyperhidrosis, myokymia and increased urinary excretion of catecholamines associated with a thymoma. *Med J Aust.* 1993 Jun 7;158(11):787-8. | [PubMed](#) |
20. Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuromyotonia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2000 Sep;102(3):173-5. | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Belisario Domínguez 1000
 Colonia Independencia Oriente
 Guadalajara
 Jalisco
 México



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.