

Doperto-Fernández A.<sup>a</sup>, Tuñas-Gesto C.<sup>a</sup>, Suárez-Castro E.<sup>a</sup>, Expósito-Ruiz I.<sup>a</sup>, Aneiros-Díaz A.<sup>a</sup>, García-Estévez P.<sup>b</sup>, Santos-García D.<sup>a</sup>, Abella-Corral J.<sup>a</sup>, Grande-Seijo M.<sup>b</sup>, Naveiro-Soneira J.<sup>a</sup>, Macías-Arribá M.<sup>b</sup>, Llana-González MA.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Neuroloxía, Hospital Arquitecto Marcide / Hospital Naval, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), Ferrol, A Coruña.

<sup>b</sup>Servicio de Neurofisiología, Hospital Arquitecto Marcide, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), Ferrol, A Coruña.

## Introducción

La neuropatía atáxica crónica con anticuerpos antidisialosil IgM es un síndrome que en su forma completa se denomina con el acrónimo CANOMAD (neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, paraproteinemia IgM, aglutininas frías, y anticuerpos antidisialosil). Se trata de una rara condición caracterizada por ataxia sensitiva crónica, ausencia de reflejos osteotendinosos y debilidad en musculatura bulbar y oculomotora. Entre las características de laboratorio destaca la paraproteinemia IgM, así como la presencia de anticuerpos antigangliósido (GD3, GD1b, GT1b, GQ1b) que son aglutininas frías en un alto porcentaje de casos.

## Caso clínico

Mujer de 43 años sin antecedentes de interés, que ingresa por diplopía e inestabilidad de la marcha, objetivando en la exploración física ataxia axial marcada sin oftalmoparesia. Buena evolución tras tratamiento con corticoides iv, cediendo la diplopía y manteniendo leve ataxia. La evolución clínica posterior de la paciente se resume en el siguiente gráfico cronológico.



EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	
Analítica general con B12, fólculo, TSH, B1, B6	NORMAL
Autoinmunidad	NEGATIVA
Crioglobulinas	NEGATIVAS
Proteinograma en suero	IGM ELEVADA
Marcadores tumorales	NEGATIVOS
Anticuerpos antigangliósido en suero	IgM anti GM1, IgM anti GM2, IgM anti GD3
Anticuerpos onconeuronales nucleares y anti MAG (suero y LCR)	NEGATIVOS
Serologías	NEGATIVAS
LCR (bioquímica y recuento)	Glucosa 56 mg/dL, proteínas 121 mg/dL, 1 célula.
Anticuerpos antigangliósido LCR	IgM anti GD3
Bandas oligoclonales LCR	Ausencia bandas IgG, presencia IgM : 2.5 mg/dL (Normal < 0.8mg/dL)
RM cráneo-medular	Sin alteraciones significativas
PEV	Dentro de límites de normalidad
PESS	Alteración de la conducción central en la vía somatosensorial (a través de cordones posteriores) al estímulo desde ambos nervios tibial posterior. Ver Figura 1.
ENMG	Afectación neuropática difusa desmielinizante motora y bloqueo parcial de cubital derecho infracoado. Ver Figura 1.

NERVIO MOTOR:							NERVIO SENSOR:					
	Lat [ms]	SD	Amp [µV]	SD	CV [ms]	SD	Lat [ms]	SD	Amp [µV]	SD	CV [ms]	SD
Der. Mediano												
Muteca - Etenar	3.1	-1.1	10.6	2.1			2.2	-1.5	56		59.1	
Codo - Muteca	6.7	-1.0	10.3	1.9	61.9	0.8			74		65.7	
Izq. Mediano												
Muteca - Etenar	3.3	-0.6	9.3	1.3			1.98	-2.0				
Codo - Muteca	6.9	-0.7	8.6	0.9	58.3	-0.0						
Der. Ulnaris												
Muteca - E. hipot	3.0	1.1	11.5	4.1			2.0	-2.0	14		60.0	
Subcodo - Muteca	8.7	3.8	5.8	0.2	32.5	-5.1						
Suprac - Subcodo	10.9	3.8	5.9	0.3	54.5	-1.2						
Izq. Ulnaris												
Muteca - E. hipot	2.9	0.8	8.8	2.2			1.67	-2.9	55		71.9	
Subcodo - Muteca	6.0	-0.1	8.1	1.8	58.4	-0.1						
Suprac - Subcodo	8.2	0.2	7.7	1.5	46.4	2.7						
Der. Tibialis												
Maleolo - Abd. 1	3.4	-0.6	14.8	6.2			1.46		37	1.6	68.5	1.8
Poplit. - Maleolo	13.1	0.7	9.4	3.3	43.3	-1.4			22	0.2	71.4	2.4
Izq. Tibialis												
Maleolo - Abd. 1	4.1	0.1	10.5	3.2			1.40					
Poplit. - Maleolo	13.8	1.1	6.3	0.9	44.5	-1.1			15	1.0	54.5	3.0
Der. Peroneus												
Tobillo - M. pedio	3.3	-0.5	5.5	0.3			2.2					
InfPer - Tobillo	10.3	-0.5	4.6	-0.4	44.3	-1.0			10	0.0	48.0	1.4
SupPer - InfPer	12.1	-0.4	4.6	-0.4	50.0	-0.3			2.5			
Izq. Peroneus												
Tobillo - M. pedio	3.4	-0.4	3.4	-1.3			2.7		19	0.4	51.9	0.4
InfPer - Tobillo	11.4	0.6	2.2	-2.3	41.5	-1.7			2.5			
SupPer - InfPer	13.6	0.9	2.1	-2.3	40.9	-1.8			19	0.4	56.0	1.1

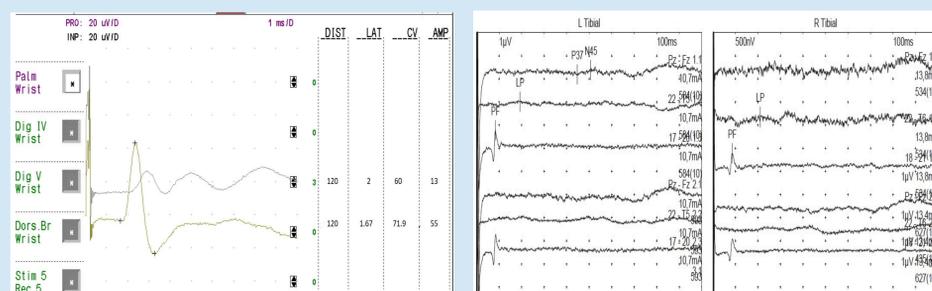


Figura 1. Arriba: datos neurográficos de nervios motores y sensitivos donde destaca el bloqueo parcial de la conducción de nervio cubital derecho en segmento infracoado, con disminución de cubital sensitivo derecho con respecto al contralateral. Abajo izquierda: representación de la respuesta sensitiva de ambos cubitales. Abajo derecha: representación de la respuesta de los potenciales evocados somatosensoriales de miembros inferiores al estímulo desde ambos tibiales posteriores.

## Discusión

La **ataxia, oftalmoparesia** y las **alteraciones sensitivas** son los hallazgos clínicos más frecuentemente reportados en la neuropatía atáxica crónica con anticuerpos antidisialosil, todos presentes en el caso de nuestra paciente.

La edad de presentación de este síndrome se encuentra entre los 40-72 años, siendo más frecuente en el sexo masculino y más temprana en el sexo femenino.

Por definición, esta entidad presenta anticuerpos **IgM antidisialosilgangliósido**, en nuestro caso anti GD3. Es frecuente la presencia de otros anticuerpos antigangliósido, entre los que se incluyen GM1 Y GM2, presentes en nuestra paciente. Los anticuerpos IgM se comportan como **crioglobulinas** en un 50% de los casos.

La ausencia de **paraproteinemia IgM** no excluye el diagnóstico. Se han documentado casos con niveles elevados de IgM en suero y detección de paraproteinemia hasta seis años tras la presentación clínica.

El LCR presenta con frecuencia hiperproteinorraquia, siendo las cifras de glucosa y el recuento celular normales. No se detecta síntesis local de bandas oligoclonales.

Electrofisiológicamente la mayoría de los casos presentan datos compatibles con una **neuropatía** periférica sensitivo-motora **desmielinizante**. Las anomalías en la conducción motora se describen en aproximadamente la mitad de los casos, incluso en ausencia de clínica motora. También se detectaron bloqueos de conducción, cumpliendo algunos de los pacientes criterios de CIDP.

En los estudios de anatomía patológica disponibles se ha objetivado **pérdida de fibras mielínicas** en los nervios sensitivos y raíces dorsales. No se han demostrado cambios inflamatorios pero se ha descrito **depósito de IgM** en la vaina de mielina de un nervio sural biopsiado.

Con respecto al tratamiento, las **Inmunoglobulinas IV** parecen ser el tratamiento más eficaz, habiendo también, en los últimos años, buenos resultados con **Rituximab**. Otros tratamientos comúnmente usados y con resultados variables son los corticoides, la plasmaféresis e inmunosupresores como la azatioprina o la ciclofosfamida. Nuestra paciente presentó inicialmente buena respuesta a corticoides, aunque con reagudizaciones frecuentes, necesitando posteriormente Ig IV durante los brotes. Actualmente se encuentra pendiente de evolución tras el último brote para valorar tratamiento con Ig IV de forma periódica.

## Conclusiones

- La neuropatía atáxica crónica con anticuerpos antidisialosil se comporta en su forma completa como un síndrome de características clínicas y analíticas bien definidas.
- Ante todo paciente con ataxia sensitiva crónica, debilidad en musculatura oculomotora y ausencia de reflejos osteotendinosos, se debe sospechar esta entidad y evaluar la presencia de paraproteinemia y anticuerpos antigangliósido de tipo IgM.
- El caso que presentamos muestra características típicas, si bien no se puede considerar una forma completa (CANOMAD) por la ausencia de paraproteinemia IgM.
- Aunque no existen ensayos clínicos con respecto al tratamiento, las Ig IV y el Rituximab parecen ser los más eficaces en los reportes de casos descritos.

### Bibliografía:

- Halpin S. A Case of CANOMAD with Review of the Literature. Brain Disorders & Therapy. 1 de enero de 2015;04.
- Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: a continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism. Muscle Nerve. mayo de 2014;49(5):629-35.
- Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, Blumhardt LD, Busby M, Donaghy M, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. Brain. octubre de 2001;124(Pt 10):1968-77.
- Krenn M, Keir G, Wiesmann UC. CANOMAD responding to weekly treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg). BMJ Case Rep. 10 de abril de 2014;2014.