



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Síndrome de Guillain y Barré variedad Miller Fisher asociado a hepatitis viral B

Luis del Carpio Orantes

Medicina Interna, Hospital General de Zona 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Veracruz Norte, Veracruz, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2017

Aceptado el 21 de enero de 2018

On-line el 28 de marzo de 2018

Palabras clave:

Inmunoglobulina

Síndrome Guillain y Barré

Entecavir

Hepatitis B

Miller Fisher

R E S U M E N

En el presente documento se hace el reporte de un caso de síndrome de Guillain y Barré variedad Miller Fisher asociado a hepatitis B aguda, el cual no mejoró pese al tratamiento con inmunoglobulina, lo que se asoció al cuadro hepático agudo y elevada carga viral. Tras recibir el tratamiento antiviral, tanto el cuadro hepático como el neurológico remitieron totalmente sin secuelas.

© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Guillain Barré's syndrome variety Miller Fisher associated to viral hepatitis B

A B S T R A C T

In this paper we report a case of Guillain Barré syndrome Miller Fisher variety associated with acute hepatitis B, which did not improve despite treatment with immunoglobulin, which was associated with the acute hepatic picture and high viral load. After receiving antiviral treatment, both the liver and neurological symptoms completely disappeared without sequelae.

© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Immunoglobulin

Guillain Barré syndrome

Entecavir

Hepatitis B

Miller Fisher

Introducción

El síndrome de Guillain y Barré (SGB) constituye un conjunto de entidades clínicas que se manifiestan con diferentes

subtipos clínicos con rasgos electrofisiológicos y anatomopatológicos distintos, cuyo máximo pico clínico de afectación se sitúa entre la 2.^a y la 4.^a semanas de evolución desde el inicio de los síntomas; se caracteriza clínicamente por la presencia de una parálisis flácida aguda con arreflexia, trastorno sensorial variable y elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Es considerado como la causa más frecuente

Correo electrónico: neurona23@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.01.003>

1853-0028/© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

de parálisis flácida, con una incidencia mundial reportada de 0,6-4 por 100.000 habitantes por año. Suele afectar a personas de cualquier edad y sexo con 2 picos de presentación: uno en la etapa adulta joven (15-34 años) y otra en ancianos (60-74 años); es rara su presentación en niños menores de un año de edad¹.

En pacientes con SBG, en quienes se identificó el antecedente de un proceso infeccioso, se asociaron los siguientes microorganismos:

- *Campylobacter jejuni*: 20-50%.
- Citomegalovirus: 5-22%.
- *Haemophilus influenzae*: 2-13%.
- Epstein-Barr: 10%.
- *Mycoplasma pneumoniae*: 5%.

En menor proporción se ha reportado: borreliosis de Lyme, hepatitis de tipos A, B, C y E, fiebre tifoidea, dengue, influenza A, virus de Zika, chikungunya y VIH. Otras condiciones asociadas: cirugías, vacunas (implicadas las de hepatitis B) y traumatismos¹.

Antes del advenimiento de los arbovirus chikungunya y Zika en la región de las Américas, el virus del dengue condicionaba cuadros neurológicos agudos como Guillain y Barré en forma esporádica. Sin embargo, durante las oleadas de 2014 y 2015 hubo una incidencia incrementada de afectación neurológica aguda, en menor proporción por chikungunya y con la mayor incidencia asociada al virus de Zika. Actualmente se considera al virus de Zika un virus neurotrópico que ha condicionado casos de síndrome congénito por Zika (del cual destaca la microcefalia) y SBG^{2,3}.

El síndrome de Miller Fisher es la variante atípica más frecuente del SGB. Se caracteriza por la tríada clásica de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. El componente motor o sensorial tiene menos relevancia, y se declara en el 5% de los casos. Algunas veces puede manifestarse con parálisis bulbar o facial y ser precedido de la infección por *Campylobacter jejuni*. El curso de este síndrome es bueno, con recuperación temprana y completa. En el síndrome de Miller Fisher se desarrolla mimetismo molecular, el cual condiciona la aparición de anticuerpos contra gangliósidos, predominantemente los gangliósidos GM1 que predominan en el nervio óptico y en los oculomotores, casi siempre secundarios a un proceso infeccioso enteral. La subclase de inmunoglobulina G, que se produce y es la causante de las manifestaciones propias de este síndrome, es un anti-GQ1b (inmunoglobulina G1), aunque también se pueden expresar otros como GM1b, GD1a y GalNAc-GD1a.

Se recomienda cumplir los criterios de Brighton para un diagnóstico más preciso del síndrome^{1,4}.

Respecto del tratamiento, los pilares siguen siendo la inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis. Pocos pacientes llegan a requerir asistencia mecánica ventilatoria y estancia en unidad de cuidados intensivos, aunque en cada caso el riesgo de necesitar manejo invasivo es latente¹.

Presentamos el caso de un paciente masculino joven afectado por SBG en su variedad Miller Fisher, durante la oleada de virus de Zika del 2016 en el que, sin embargo, no se demostró asociación etiológica con esta entidad, por lo que se amplió el estudio infectológico del caso, y se identificó hepatitis B activa. Pese al tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa,

no hubo mayor impacto en el estado clínico y pronóstico del paciente, quien presentó una elevada carga viral, que era la condicionante del cuadro, que se resolvió tras inicio de entecavir y llevar a la negatividad la carga viral.

Caso clínico

Paciente masculino de 32 años de edad, quien presentó SBG variedad Miller Fisher, con la tríada de oftalmoplejía bilateral, ataxia y arreflexia, 3 meses antes de su ingreso (septiembre de 2016). Se le realizó punción lumbar, que demostró disociación albuminocitológica, así como TAC craneal, reportada como normal. También se le realizó estudio electrofisiológico compatible con polirradiculopatía axonal difusa (se catalogó como Brighton 1, cumpliendo los criterios para diagnóstico). Recibió inmunoglobulina intravenosa (IgIV) por 5 días a razón de 0,4 g/kg/día. El paciente no presentó mejoría, persistiendo en clase 4 de Hugues desde su inicio hasta los 3 meses posteriores, pese a inmunoglobulina y a terapia física y rehabilitación.

Se le realizó determinación de PCR-RT para dengue, chikungunya y virus de Zika, que fueron negativas. Asimismo, el análisis coprológico y el coprocultivo fueron negativos para *Campylobacter jejuni* y otras enterobacterias. Se extendió el estudio infectológico del caso con ELISA para VIH, que fue negativo, y se solicitó panel viral de hepatitis B y C, que resultó positivo para hepatitis B (HBeAg+ y HBsAg+). Se complementó el estudio con carga viral, la cual se reportó en 320.000 copias/ml.

Con la evidencia anterior, se inició tratamiento médico a base de entecavir (1 mg/día), el cual se mantuvo por 6 meses, con posterior envío a gastroenterología para seguimiento. Presentó buena evolución, con carga viral indetectable a los 2 meses de tratamiento y negatividad del antígeno e. Asimismo, la clase de Hugues que se alcanzó fue 1, no ameritó ningún nuevo tratamiento para Guillain Barré y actualmente el paciente ha retornado a sus actividades habituales, sin secuela neurológica ni oftálmica (tabla 1).

Discusión

La etiología del SBG a menudo no se precisa y se enfoca su abordaje más al diagnóstico y tratamiento. Durante la oleada de virus de Zika del 2016, se identificaron incidencias incrementadas de este síndrome gracias al neurotropismo viral del Zika, principalmente. Sin embargo, en la mayoría de los casos no fue posible demostrar la relación causal directa del SGB con Zika: existen otros virus que de igual forma tienen neurotropismo, tal es el caso de los virus de las hepatitis B y C, de los que existen reportes aislados de enfermedad

Tabla 1 – Características bioquímicas

Hb/Hto	11g/34%	HBsAg	Positivo
Leucocitos	4.500 cel/mm ³	HBeAg	Positivo
Plaquetas	151.000 cel/mm ³	Anti-HBe	Negativo
BT/BD	1,2 mg/1,0 mg	ADN-VHB	320.000 copias/ml
AST/ALT	93 U/245 U	Genotipo	«A»
FA/DHL/GGT	98 U/387 U/170 U	USG hígado	Esteatosis hepática

Tabla 2 – Incidencia de Guillain Barré acorde con estirpe viral y década de reporte

Estirpe viral	Década/año
Hepatitis A	2005-2015 ⁹⁻¹²
Hepatitis B	2000-2010 ^{5,6,13,14}
Hepatitis C	1990-2000 ¹⁵⁻¹⁹
Hepatitis D	1989 ²⁰
Hepatitis E	2000-2005; 2010-2017 ^{21,22}

nerológica, incluido el SGB. En el presente caso destacó que, pese al tratamiento específico con IgIV, no hubo mejoría clínica ni remisión de la enfermedad, la cual estaba supe- ditada a la carga viral excesivamente elevada. Se demostró mejoría del síndrome tras el tratamiento específico de la causa desencadenante (entecavir es uno de los principa- les tratamientos orales de primera línea para hepatitis B), lo cual hace ver la importancia de identificar el agente de cada caso de SGB para un tratamiento específico y oportuno que, aunado a la IgIV o a la plasmaféresis, puedan mejorar la oportunidad de una remisión completa y la curación de la enfermedad⁵⁻⁸.

Respecto de la hepatitis viral como causa de síndromes neurológicos agudos, incluido el SGB, existen reportes de casos aislados que involucran a hepatitis de los tipos A, B, C, D y E. Respecto de la hepatitis B, hasta 2013 se habían identifi- cado en la bibliografía poco más de 20 casos documentados del SGB asociados a hepatitis B activa y existe reporte de recaídas del SGB asociadas a reactivación o exacerbación de la hepatis- tis B crónica. De igual forma, hay múltiples casos reportados asociados a vacunación contra hepatitis B⁵.

Las otras estirpes de hepatitis virales han tenido impli- cación como causales de SGB: destacamos que cada tipo ha tenido periodos de mayor incidencia y que algunos no se han vuelto a identificar, tal es el caso de la hepatitis delta o D, la cual actualmente se reporta como una coinfección aso- ciada a hepatitis B. La hepatitis C tuvo su mayor auge durante la década de los noventa, temporada en la que se reportaron la mayoría de los casos asociados a dicha estirpe viral. Las hepatis- tis A y B tuvieron la mayor incidencia de casos asociados a SGB entre el año 2000 y el 2015. Actualmente se está viendo una mayor incidencia de casos asociados a hepatitis E, de la cual se menciona que es neurotrópica además de hepatotró- pica (tabla 2).

En conclusión, se recomiendan los siguientes aspectos:

1. Sospechar etiología viral hepática en casos con afectación hepática aguda o crónica, principalmente en aquellos con elevación de ALT más de 3 veces el valor normal o patrón colestásico biliar, asociado a la parálisis flácida aguda.
2. Tomar en cuenta a las hepatitis virales (A-E) como poten- ciales agentes causales del SGB, considerando el pico de incidencia actual de hepatitis E.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Guillain Barré en el segundo y tercer nivel de Atención. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
2. Dos Santos T, Rodríguez A, Almirón M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, et al. Zika virus and the Guillain-Barré syndrome — Case series from seven countries. *N Engl J Med*. 2016;375:1598–601.
3. Del Carpio-Orantes L. Zika, a neurotropic virus? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54:540–3.
4. Fokke Ch, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C. Diagnosis of Guillain Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137:33–43.
5. Yiman KK, Merriman RB, Todd Frederick R. A rare case of acute hepatitis B virus infection causing Guillain-Barré syndrome. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;9:121–3.
6. Lei JH, Tian Y, Luo HY, Chen Z, Peng F. Guillain-Barré syndrome following acute co-super-infection of hepatitis E virus and cytomegalovirus in a chronic hepatitis B virus carrier. *J Med Virol*. 2016;1-5, <https://doi.org/10.1002/jmv>.
7. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por virus de hepatitis B. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2011.
8. Del Carpio Orantes L, Juárez Rangel FJ, García-Mendez S. Incidencia de síndrome de Guillain-Barré durante la oleada de Zika del 2016 en un hospital de segundo nivel. *Neurología*. 2017, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.07.019>.
9. Jo YS, Han SD, Choi JY, Kim IH, Kim YD, Na SJ. A case of Acute motor and sensory axonal neuropathy following hepatitis A infection. *J Korean Med Sci*. 2013;28:1839–41.
10. Sharma B, Nagpal K, Handa R, Dubey P. Combination of AIDP and pyramidal signs associated with antecedent hepatitis A infection: A rare (co)occurrence. *BMJ Case Rep*. 2013;1-3, <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009530>.
11. Bae YJ, Kim KM, Kim KK, Rho JH, Lee HK, Lee YS, et al. A case of acute hepatitis A complicated by Guillain Barré syndrome. *Korean J Hepatol*. 2007;13:228–33.
12. Kadanali A, Kizilkaya M, Tan H, Erol S, Tasyaran MA, Parlak M. An unusual presentation of hepatitis A virus infection: Guillain-Barré syndrome. *Tropical Doctor*. 2006;36:248.
13. Chroni E, Thomopoulos C, Papapetropoulos S, Paschalis C, Karatza CL. A case of relapsing Guillain-Barré syndrome associated with exacerbation of chronic hepatitis B virus hepatitis. *J Neurovirol*. 2003;9:408–10.
14. Naito H, Takeda I, Segawa A, Tsuge M, Maruyama H, Matsumoto M. A case of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy after treatment with pegylated interferon-2a in a patient with chronic hepatitis B virus infection [artículo en japonés]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016; 56:672-7. Epub 2016 Oct 28.
15. Lacaille F, Zylberberg H, Hagege H, Roualdes B, Meyrignac C, Chousterman M, et al. Hepatitis C and Guillain-Barré syndrome. *Liver*. 1998;18:49–51.
16. Niazi MA, Azhar A, Tufail K, Feyssa EL, Penny SF, McGregor M, et al. Guillain-Barré syndrome associated with peginterferon alfa-2a for chronic hepatitis C: A case report. *World J Hepatol*. 2010;2:162–6.
17. Khiani V, Kelly T, Shibli A, Jensen D, Mohanty SR. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with pegylated interferon α 2a therapy for chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2008;14:318–21.
18. Zylberberg H, Hagege H, Roualdes B, Merygnac C, Chousterman M. Guillain Barré syndrome in a patient with chronic active hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol*. 1995;19:551.

19. Kipplel N, Hautekeete ML, Keyser J, Ebinger G. Guillain Barré syndrome as the presenting manifestation of hepatitis C infection. *Neurology*. 1993;43:2143.
20. Lin SM1, Ryu SJ, Liaw YF. Guillain-Barré syndrome associated with acute delta hepatitis virus superinfection. *J Med Virol*. 1989;28, 144-5.ol. 1989 Jul;28(3):144-5.
21. Stevens O, Claeys KG, Poesen K, Saegeman V, Van Damme P. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E Virus associated Guillain-Barré syndrome. *JAMA Neurol*. 2016, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3541>.
22. Fukae J, Tsugawa J, Ouma S, Umezu T, Kusunoki S, Tsuboi Y. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes in patients with anti-hepatitis E virus antibody: A hospital-based survey in Japan. *Neurol Sci*. 2016, <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2644-4>.