

## REPORTE DE CASO / CASE REPORT

**Síndrome de Guillain Barré asociado a la infección por el SARS-CoV-2, en paciente con diagnóstico diferencial por dengue****Guillain Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in a patient with a differential diagnosis of dengue**Montiel-Jarolin Dora Elizabeth<sup>1</sup> . Riveros Dure Cesar Damián<sup>1</sup>, Aveiro Alba<sup>1</sup>, Torres Estela<sup>1</sup>, Jarolin Magali Sylvia<sup>1</sup>, Taboada Veronica<sup>1</sup><sup>1</sup> Ministerio de Salud y Bienestar Social. Asunción, Hospital Nacional de Itaugua, Departamento de Medicina Interna, Itaugua, Central, Paraguay.**Correspondencia:** Dora Montiel, [dradoramontiel@hotmail.com](mailto:dradoramontiel@hotmail.com)**Responsable editorial:** Carlos Miguel Rios González**Cómo referenciar este artículo:** Montiel-Jarolin DE, Riveros Dure CD, Aveiro A, Torres E, Jarolin MS. Síndrome de Guillain Barré asociado a la infección por el SARS-CoV-2, en paciente con diagnóstico diferencial por dengue. Rev. salud publica Parag. 2021; 11(1): 112-116**RESUMEN****Introducción:** El síndrome de Guillain- Barré ha sido asociado a la infección por el virus SARS-CoV-2 desde los inicios de la pandemia.**Presentación del caso:** Varón de 56 años de edad sin comorbilidad, ni hábitos tóxicos, consulta por cuadro de 4 días de evolución con parestesias a nivel de manos y pies en simultáneo, debilidad de miembros inferiores, sin otros síntomas. El paciente 22 días antes, presentó tos y disnea, de 3 días de evolución, el hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 fue positivo, con tratamiento ambulatorio. Refirió dengue en diciembre 2019. Examen físico: Presión arterial 140/80 mmHg, frecuencia cardiaca 114 por minuto, temperatura 36 grados, frecuencia respiratoria 20 por minuto. Examen neurológico: paciente lúcido, disminución de la fuerza muscular de miembros inferiores 4/5, reflejos osteotendinosos abolidos en cuatro miembros, sin nivel sensitivo ni compromiso esfinteriano, signo de Babinski negativo, signos meníngeos ausentes. Resto del examen físico sin datos de valor. Pruebas laboratoriales: glóbulos blancos 11,5 x 10<sup>9</sup>/L, neutrófilos: 74%, linfocitos: 18%. Eritrosedimentación 14 mm, Serología Elisa: HIV: negativo, serología IGM negativo: herpes simple, citomegalovirus, dengue antígeno NS1: negativo; dengue serología IgG e IgM: positivo (noviembre 2020, test inmunocromatografico, SD, korea), (SARS-CoV-2 IgG/IgM positivo, zika y chikungunya negativo). Anticuerpo anti nuclear (ANA): 1/80, anti desoxirribonucleasa (anti DNA): negativo, serología negativo (anti proteinasa 3/mieloperoxidasa). Líquido cefalorraquídeo:(LCR): (glucorraquia: 63 mg/dL proteína: 88 mg/dL leucocitos: 2 células/μl). La PCR en el LCR para el virus SARS-CoV-2 no fue realizada. Electromiografía: polirradiculoneuropatía desmielinizante. Tac de tórax: patrón en vidrio esmerilado parcheado, bilateral. Recibió

inmunoglobulina intravenosa con recuperación completa de la fuerza muscular.

**Conclusión:** El SGB se presentó en el día 22 de la enfermedad por COVID-19, hay una relación temporal, responde a un modelo post infeccioso y la patogenia sería de naturaleza autoinmune**Palabras clave:** COVID-19; síndrome de Guillain-Barré: SARS-CoV-2; dengue**ABSTRACT****Introduction:** Guillain-Barré syndrome has been associated with infection by the SARS-CoV-2 virus since the beginning of the pandemic.**Case presentation:** 56-year-old man without comorbidity or toxic habits, consultation for a 4-day history of paresthesia in the hands and feet simultaneously, lower limb weakness, without other symptoms. The patient 22 days before, presented cough and dyspnea, 3 days of evolution, the nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 was positive, with outpatient treatment. He was referred to dengue in december 2019. Physical examination: Blood pressure 140/80 mmHg, heart rate 114 per minute, temperature 36 degrees, respiratory rate 20 per minute. Neurological examination: lucid patient, decreased muscular strength of the lower limbs 4/5, absent osteotendinous reflexes in four limbs, without sensory level or sphincter involvement, negative Babinski sign, absent meningeal signs. Rest of the physical examination without valuable data. Laboratory tests: white blood cells 11.5 x 10<sup>9</sup> / L, neutrophils: 74%, lymphocytes: 18%. Erythro sedimentation 14 mm, glycemia 99 mg / dL urea: 19 mg / dl, creatinine: 0.7 mg / dL, arterial gas: pH: 7.39, pco2: 27, pO2: 76, EB: - 7.6, HCO3 16 SO2: 96, D-dimer 489 ng / ml. Elisa serology: HIV: negative, IGM serology negative: herpes simplex,

cytomegalovirus, dengue antigen NS1: negative; dengue IgG and IgM serology: positive (November 2020, immunochromatographic test, SD, Korea), (*SARS-CoV-2* IgG / IgM positive, Zika and chikungunya negative). Antinuclear antibody (ANA): 1/80, anti deoxyribonuclease (anti DNA): negative, serology negative (anti proteinase 3 / myeloperoxidase, extractable antigen from the nucleus) Cerebrospinal fluid: (CSF): (glycorrhachia) : 63 mg / dL protein: 88 mg / dL leukocytes: 2 cells /  $\mu$ l. PCR in CSF for SARS-CoV-2 virus was not performed. Electromyography: Findings suggestive of demyelinating polyradiculoneuropathy. Chest CT scan: pattern in bilateral patched ground glass He was treated with intravenous immunoglobulin with complete recovery of muscle strength.

**Conclusion:** GBS appeared on day 22 of the COVID-19 disease, there is a temporal relationship, it responds to post-infectious model and the pathogenesis would be autoimmune in nature

**Keywords:** COVID-19; Guillain-Barré syndrome; SARS-CoV-2; dengue

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus *SARS-CoV-2* se inició en diciembre del 2019; surgió un brote de neumonía de una nueva cepa de infección por coronavirus en Wuhan, China, el virus fue aislado y llamado *SARS-CoV-2*, la infección se extendió rápidamente a todo el mundo y la enfermedad fue declarada como pandemia a principios de marzo del 2020<sup>(1)</sup>.

En Paraguay el primer caso de infección por el virus *SARS-CoV-2* fue reportado en marzo del 2020. Actualmente para el 27/12/2020, el país registró 104.422 casos confirmados y 2.188 fallecidos<sup>(2)</sup>.

Las manifestaciones neurológicas en pacientes infectados por el virus *SARS-CoV-2* han sido descritas desde los inicios de la pandemia<sup>(3-11)</sup>, y reportados inicialmente por Mao et al<sup>(3)</sup> en China y se observaron sobre todo en pacientes con la forma grave de la enfermedad, las principales manifestaciones neurológicas descritas fueron cefalea, anosmia, ageusia, convulsiones, encefalitis, meningitis, accidente cerebrovascular<sup>(3)</sup>. Luego Meppiel et al<sup>(4)</sup>, describieron también las manifestaciones neurológicas asociadas con la infección por coronavirus (*SARS-CoV-2*) en pacientes graves en Francia, y ellas fueron además de las publicadas<sup>(3)</sup>, la encefalopatía asociada al COVID-19, encefalitis, el síndrome cerebrovascular isquémico agudo, mielitis y el síndrome de Guillain Barré<sup>(4)</sup>.

En la revisión realizada por Ahmad et al, sobre las manifestaciones neurológicas observadas en pacientes con COVID-19, estos investigadores informaron, que en algunos pacientes las

manifestaciones neurológicas pueden preceder al cuadro respiratorio, y se necesita un alto índice de sospecha para el diagnóstico<sup>(5)</sup>.

El SGB asociado con la infección por el virus *SARS-CoV-2*, fue primero reportado por Zhao et al<sup>(11)</sup>, luego por Toscano et al<sup>(6)</sup>, en Italia, posteriormente se sumaron otros investigadores quienes reportaron la asociación del SGB con la infección por el virus *SARS-CoV-2*<sup>(7-11)</sup>.

La patogenia sería de causa autoinmune y no por una infección viral directa<sup>(12-13)</sup>.

El objetivo de la presentación del caso fue describir las características clínicas de un paciente con síndrome de Guillain Barré asociado a la infección por el virus *SARS-CoV-2*, internado en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itauguá en octubre 2020.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 56 años de edad sin comorbilidad conocida, ni hábitos tóxicos, consulta por cuadro de 4 días de evolución con parestesias a nivel de manos y pies en simultáneo, horas después presentó debilidad de miembros inferiores que imposibilita la marcha. Niega otros síntomas acompañantes. Como antecedentes el paciente presentó 22 días antes, tos y disnea de 3 días de evolución, consultó en un centro asistencial de su comunidad, se toma muestra de hisopado nasofaríngeo para *SARS-CoV-2* (fecha 13/10/2020), con resultado positivo, recibió tratamiento ambulatorio. Refirió cuadro clínico de dengue en diciembre de 2019, sin confirmación laboratorial que no requirió internación. Examen físico: presión arterial 140/80 mmHg, frecuencia cardíaca 114 por minuto, temperatura 36 grados, frecuencia respiratoria 20 por minuto. Examen neurológico: paciente lúcido, disminución de la fuerza muscular de miembros inferiores 4/5, reflejos osteotendinosos abolidos en los cuatro miembros. Resto del examen físico sin datos de valor.

Pruebas laboratoriales: hemograma: glóbulos blancos 11550 x 10<sup>9</sup>/L Neutrófilos 74%, linfocitos 18%, eritrosedimentación primera hora 14 mm, glucosa 99 mg/dL, urea 19 mg/dl, creatinina 0.7 mg/dL, gas arterial: pH: 7.39, Pco2: 27, pO2: 76, EB: -7,6, HCO3 16 SO2: 96, Dímero D 489 ng/ml. Serología Elisa HIV negativo, IGM (toxoplasmosis, herpes simple, citomegalovirus, rubeola: negativo), anticuerpo antinuclear (ANA) 1/80, antidesoxirribonucleasa (anti DNA) negativo, anti proteinasa 3 y anti mieloperoxidasa negativo, antígeno extraíble del núcleo (ENA) negativo, anticuerpo anti citrulinados (anti CCP) y factor reumatoideo negativo, antígeno NS1: negativo, serología para dengue IgG e IgM: positivo (noviembre 2020, test

CoV-2 positivo, serología Zika y Chikungunya negativo. Líquido cefalorraquídeo: (LCR): (glucorraquia: 63 mg/dL proteína: 88 mg/dL leucocitos: 2 células/ $\mu$ l). Cultivo negativo. La PCR en el LCR para el virus *SARS-CoV-2* no fue realizada.

Se le realizó una electromiografía que informó: Neurografía sensitiva antidrómica: nervio mediano y cubital izquierdo con amplitudes severamente disminuidas, derecha sin respuesta. Nervios surales conducción normal. Neurografía motora: nervios peroneal y cubital bilateral: aumento marcado de las latencias distales, amplitudes moderadamente disminuidas. Velocidad de conducción en el límite inferior de la normalidad. Electromiografía con aguja: músculos tibial anterior, gastrocnemio lateral: aumento de la actividad de inserción. MUP: de características normales. Reclutamiento: reducido. ECD, 1st ID, vasto lateral: sin actividad espontánea. MUP: de características normales. Reclutamiento: reducido.

Hallazgos sugerentes de polirradiculoneuropatía desmielinizante. La Radiografía de tórax muestra infiltrado intersticial bilateral de predominio basal. Ver Fig. 1

**Figura 1. Radiografía de tórax con infiltrado intersticial bilateral de predominio basal**



Se le practicó tomografía simple de tórax donde pueden verse imágenes características de vidrio esmerilado bilateral, y bandas de patrón condensatorio con predominio en el pulmón izquierdo. Ver Fig. 2

Se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a 0,4 g/kg/día por 5 días. A 72 horas de iniciado el tratamiento, aparece parálisis facial periférica unilateral, sin otro empeoramiento clínico neurológico, mostrando mejoría de la fuerza muscular y disminución de las parestesias. A la semana de tratamiento con recuperación casi completa de la fuerza muscular, se decide el alta del paciente.

**Figura 2. Ambos pulmones presentan imágenes en vidrio esmerilado parcheado, asociado a bandas de patrón condensatorio, a predominio izquierdo**



## DISCUSIÓN

El síndrome de Guillain-Barré ha sido asociado con la infección por el virus *SARS-CoV-2*<sup>(4-11)</sup>

Toscano et al<sup>(6)</sup>, describieron cinco pacientes con SGB después del inicio de la enfermedad por el virus *SARS-CoV-2*, en Italia, los síntomas se presentaron en el día 5 y 10 de la enfermedad. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) del LCR fue negativa para el *SARS-CoV-2*. Los pacientes fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa y uno solo recibió además plasmaferesis<sup>(6)</sup>.

En el SGB generalmente hay antecedentes de una infección u otro estímulo inmunitario previo a la aparición de las manifestaciones clínicas, dando lugar a una respuesta autoinmune alterada contra los nervios periféricos y sus raíces espinales (mimetismo molecular entre antígenos microbianos y nerviosos)<sup>(14)</sup>. En un 70%, los pacientes presentan síntomas gastrointestinales o respiratorios en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas, en el 25-50% de los casos por *Campylobacter jejuni*, otras bacterias (*Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) y diferentes virus (*citomegalovirus*, *virus de Epstein Barr*, *virus de la gripe A*, *virus de la hepatitis E*, *arbovirus como virus del zika y chikungunya*, *dengue*)<sup>(14)</sup>.

Sedaghat Z et al<sup>(7)</sup>, reportaron un paciente con SGB relacionado con la infección por *SARS-CoV-2*, un varón de 65 años, quien presentó un SGB en el día 15 de la enfermedad, con diplegia facial, tratado con inmunoglobulina intravenosa. Otros investigadores como Virani et al<sup>(8)</sup> en Estados Unidos, Arnaud et al<sup>(9)</sup>, en Francia, Padroni et al<sup>(10)</sup>, en Italia, también reportaron pacientes con SGB asociados a la infección por el virus *SARS-CoV-2*.

Nuestro paciente presentó los síntomas del SGB a las tres semanas de la enfermedad por el virus *SARS-CoV-2*, él todavía presentaba vestigios de la neumonía por COVID-19 a su ingreso a nuestro Hospital. La serología para zika y chikungunya fueron negativas, en ese periodo no se registró la circulación de dichos

virus en el país<sup>(15)</sup>; se relaciona estos virus con el SGB, en especial el virus Zika<sup>(16)</sup>.

El otro virus asociado con la aparición del SGB es el dengue, la afectación del sistema nervioso periférico es alrededor del 5 al 30%<sup>(17-22)</sup>, se puede presentar también en pacientes oligo o asintomáticos<sup>(18)</sup>. Las manifestaciones clínicas del GBS, resultan de una respuesta inmunológica alterada. El virus del dengue iniciaría este proceso, dando lugar a la enfermedad. La mielina o los axones podrían ser el objetivo de esta respuesta inmune<sup>(18)</sup>.

En nuestro paciente la serología para dengue fue positiva, la IgM, como la IgG, que indican una infección reciente, el paciente no refirió un cuadro de dengue reciente, si un episodio febril etiquetado como dengue por nexa epidemiológico en diciembre del 2019, se registró una epidemia de dengue en ese periodo<sup>(15)</sup>.

Chien et al (23) reportaron que la serología IgM para dengue, puede persistir positiva por un largo periodo de tiempo<sup>(23)</sup>, la positividad hallada en nuestro paciente podría deberse al episodio febril de diciembre del 2019, pero como no hay una relación temporal entre ese episodio y el SGB actual, se descarta el dengue como causa del SGB.

Otra explicación sería, que el paciente hubiera desarrollado una nueva infección por el virus dengue, una forma asintomática por otro serotipo circulante; en ese periodo, se registró la circulación de varios serotipos (DENV1, DENV 2 y DENV 4)<sup>(15)</sup>, se ha informado en la literatura cuadros de SGB en pacientes con dengue oligo o asintomático y es la positividad de la serología IgM la que revela la infección por dengue<sup>(18)</sup>. Esta aclaración es importante porque el dengue debe ser tenido en cuenta como causa de SGB, en los países endémicos como el Paraguay<sup>(15)</sup>.

La otra hipótesis a considerar, es la posibilidad de una serología falsa positiva para dengue. Yan et al<sup>(24)</sup>, describieron dos pacientes con cuadro febril agudo en Singapur con resultados falsos positivos de las pruebas serológicas rápidas para el dengue. La muestra seropositiva original y las muestras adicionales de orina y sangre dieron negativo para los virus del dengue, mediante RT-PCR, que luego se confirmó que tenían una infección por coronavirus. Puede haber una reactividad cruzada entre el virus *DENV* y el *SARS-CoV-2*, sobre todo cuando se usan las pruebas rápidas para dengue<sup>(24)</sup>. En nuestro paciente no se puede excluir una falsa positividad para el virus dengue, teniendo en cuenta estos hallazgos.

## CONCLUSIÓN

En conclusión en nuestro paciente, el SGB, se presentó en el día 22 de la enfermedad por COVID-19 y se puede considerar que está relacionada con el SGB, nuestro caso responde a un clásico modelo post

infeccioso y la patogenia sería de naturaleza autoinmune.

El SGB es un trastorno inmunomediado y el mimetismo molecular como mecanismo del trastorno autoinmunitario juega un papel importante en su patogenia.

**Conflicto de interés:** El autor declara la no existencia de conflicto de intereses.

**Financiación:** Fondos propios del autor.

**Contribuciones:** DM, CR, AR, AA y VM recolectaron la información, condujeron, y analizaron la base de datos. ET, MJ y VT redactaron el manuscrito. Revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

**Declaración.** Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RSPP y/o del INS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. Paraguay, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección de Vigilancia de Salud. COVID-19. 2 0 2 0 . Disponible en : <http://vigisalud.gov.py/page/#COVID-19.html> [Links]
3. Mao L, Wang M, Chen S, et al. (2020) Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de serie de casos retrospectivo. *MedRxiv* 2020-2.
4. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, et al. Manifestations neurologiques associées à l'infection SARS-CoV-2 : le registre français NeuroCOVID. *Med Mal Infect*. 2020; 50(6):S20-S21. doi:10.1016/j.medmal.2020.06.047.
5. Ahmad I, Rathore FA. Manifestaciones neurológicas y complicaciones de COVID-19: revisión de la literatura. *J Clin Neurosci* . 2020; 77: 8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017.
6. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 382(26):2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
7. Sedaghat Z, Karimi N. Síndrome Guillain Barre asociado con la infección por COVID-19: Reporte de un caso. *J Clin Neurosci* . 2020; 76: 233-235. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062

8. Virani A, Rabold E, Hanson T, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *ID Cases*. 2020; 20:e00771. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00771.
9. Arnaud S, Budowski C, Ng Wing Tin S, Degos B. Post SARS-CoV-2 Síndrome de Guillain-Barré. *Clin Neurophysiol*. 2020; 131 (7): 1652-1654. doi: 10.1016/j.clinph.2020.05.003.
10. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol*. 2020; 267(7):1877-1879. doi: 10.1007/s00415-020-09849-6.
11. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Síndrome de Chen S. Guillain-Barré asociado con la infección por SARS-CoV-2: ¿causalidad o coincidencia?. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (5): 383-384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
12. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020; 41(10):2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.
13. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli LY, et al. Covid-19 y autoinmunidad. *Autoimmun Rev*. 2020; 19 (8): 102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
14. García A. Neuropatías, radiculopatías y plexopatías. *Medicine*. 2019; 12(75):4423-36
15. Paraguay, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección de Vigilancia de Salud. Arbovirosis. 2020. Disponible en: <http://vigisalud.gov.py/page/#arbovirosis.html>
16. Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *Lancet*. 2016; 387(10026):1482. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30058-7. PMID: 27115821
17. Lima MES, Bachur TPR, Aragão GF. Guillain-Barre syndrome and its correlation with dengue, Zika and chikungunya viruses infection based on a literature review of reported cases in Brazil. *Acta Trop*. 2019; 197: 105064. doi:10.1016/j.actatropica.2019.105064
18. Puccioni Sohler M, Orsini M, Soares C. Dengue: a new challenge for neurology. *Neurol Int*. 2012; 4(3): e 15. doi: 10.4081/ni.2012.
19. Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *Lancet*. 2016; 387(10026):1482. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30058-7. PMID: 27115821
20. Medina González R, Chávez García R, Chiquete E, et al. Síndrome de Guillain-Barré asociado a dengue: reporte de caso. *Rev Mex Neuroci*. 2011;12(3):159-161
21. Suryapranata FS, Ang CW, Chong LL, et al. Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome in Aruba. *Am J Trop Med Hyg*. 2016; 94(6):1380-1384. doi:10.4269/ajtmh.15-0070.
22. Simon O, Billot S, Guyon D, et al. Early Guillain-Barre Syndrome associated with acute dengue fever. *J Clin Virol*. 2016; 77: 29-31. doi:10.1016/j.jcv.2016.01.016.
23. Chien YW, Liu ZH, Tseng FC, et al. Persistencia prolongada de IgM contra el virus del dengue detectada por ensayos comerciales de uso común. *BMC Infect Dis*. 2018, 156. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3058-0>.
24. Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, Phang KF, Kew GS, Teng H, Ngai CH, Lin L, Foo RM, Pada S, Ng LC, Tambyah PA. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(5):536. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30158-4.