

Casos clínicos de los síndromes de Guillain-Barré y Miller-Fisher relacionados con la COVID-19

Clinical cases of Guillain-Barré and Miller-Fisher syndromes linked to COVID-19

Maricruz Jasso-Rangel^{1a}, Karen O. Vargas-Martínez^{1b}, Lilia Y. Camacho-Frausto^{1c}, Alan Galindo-Félix^{1d}, Jossiane V. Román-Esquivel^{2e}, Edgar E. Lara-Ramírez^{3f}

Resumen

Introducción: la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19), causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se ha asociado con el desarrollo de enfermedades neurológicas como el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y sus variantes. En el presente trabajo se reportan dos casos de síndromes desmielinizantes asociados con la COVID-19.

Casos clínicos: hombre de 53 años con SGB y mujer de 29 años con la variante del síndrome de Miller-Fisher (SMF), respectivamente. Ambos presentaron los signos y síntomas neurológicos clásicos de polineuropatía desmielinizante que caracterizan a estos síndromes. De las pruebas bioquímicas paraclínicas, el aumento de proteínas en líquido cefalorraquídeo fue distintiva. La positividad de la RT-qPCR para el SARS-CoV-2 indicó la asociación de los SGB y SMF con la COVID-19. Ambos pacientes se trataron con inmunoglobulina intravenosa y mostraron mejoría. La electromiografía realizada en semanas posteriores aún mostraba afectación desmielinizante crónica.

Conclusión: los casos de los SGB y SMF, junto con otros casos similares reportados en todo el mundo, proporcionan más evidencia para el SARS-CoV-2 como nueva posible etiología de estas raras enfermedades neurológicas.

Abstract

Background: coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, has been associated with the development of neurological diseases such as Guillain-Barré syndrome (GBS) and its variants. In the present work, two cases of demyelinating syndromes associated with COVID-19 are reported.

Clinical cases: 53-year-old male with GBS and and 29-year-old female with Miller-Fisher syndrome (MFS) variant, respectively. Both patients presented the classic neurological signs and symptoms of demyelinating polyneuropathy that characterizes the syndromes. From the paraclinical biochemical tests, the increase of proteins in cerebrospinal fluid was distinctive. The positivity of the RT-qPCR for SARS-CoV-2 suggested the association of GBS and MFS with COVID-19. Both patients were treated with intravenous immunoglobulin showing improvement. Electromyography performed weeks ahead still showed chronic demyelinating involvement.

Conclusion: The cases of GBS and MFS, along with other similar cases reported around the world, provide further evidence for SARS-CoV-2 as a new possible etiology of these rare neurological diseases.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1 "Dr. Emilio Varela Luján", Servicio de Medicina Interna. Zacatecas, Zacatecas, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1 "Dr. Emilio Varela Luján", Área de Neurología Clínica. Zacatecas, Zacatecas, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1 "Dr. Emilio Varela Luján", Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas. Zacatecas, Zacatecas, México

ORCID: [0000-0001-7107-534X^a](https://orcid.org/0000-0001-7107-534X), [0000-0002-0031-6975^b](https://orcid.org/0000-0002-0031-6975), [0000-0001-7288-5600^c](https://orcid.org/0000-0001-7288-5600), [0000-0001-6414-1505^d](https://orcid.org/0000-0001-6414-1505), [0000-0002-4446-7054^e](https://orcid.org/0000-0002-4446-7054), [0000-0001-7112-3233^f](https://orcid.org/0000-0001-7112-3233)

Palabras clave

Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Miller-Fisher
COVID-19
SARS-CoV-2
Mimetismo Molecular

Keywords

Guillain-Barré Syndrome
Miller-Fisher Syndrome
COVID-19
SARS-CoV-2
Molecular Mimicry

Fecha de recibido: 17/08/2021

Fecha de aceptado: 22/09/2021

Comunicación con:

Edgar E. Lara Ramírez

 doc_lara_ram@hotmail.com

 492 922 6019

Cómo citar este artículo: Jasso-Rangel M, Vargas-Martínez KO, Camacho-Frausto LY, Galindo-Félix A, Román-Esquivel JV, Lara-Ramírez EE. Casos clínicos de los síndromes de Guillain-Barré y Miller-Fisher relacionados con la COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(1):91-5.

Introducción

El primer caso de síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociado a COVID-19 se informó a fines de enero de 2020.¹ El vínculo se estableció debido a que los síntomas del SGB coincidieron con el período de infección del SARS-CoV-2 en una mujer que regresó de Wuhan, China, la ciudad donde inició la pandemia. Después de la notificación de este caso, se han notificado otros casos en el mundo.² La variante del síndrome de Miller-Fisher (SMF) es más rara y solo siete casos clínicos asociados a la COVID-19 se han informado en una compilación reciente.³ En México recientemente se han reportado cuatro casos de SGB⁴ desde que el primer caso de la COVID-19 se reportó el 27 de febrero de 2020.⁵ En el presente trabajo se reportan dos casos de SGB y SMF en un paciente masculino y uno femenino, respectivamente.

Casos clínicos

Paciente 1

Hombre de 53 años, residente de la entidad de Zacatecas, llegó al Servicio de Urgencias el 29 de julio de 2020 quejándose de debilidad muscular y sensaciones anormales en la piel, las cuales comenzaban en sus pies e iban hasta sus extremidades y manos. Durante el interrogatorio clínico, el paciente describió que tuvo síntomas de gripe ocho días antes y contacto con un individuo diagnosticado con la COVID-19. También refirió antecedentes médicos de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2. En el examen clínico, la presión arterial estaba alterada (150/103 mmHg), pero los demás signos vitales eran normales. En la exploración neurológica, el paciente refirió disestesia facial. La calificación general de la fuerza muscular fue de 5/5, proximal inferior 3/5 y distal inferior 5/5. Los reflejos tendinosos profundos estaban ausentes. El examen sensorial indicó una disminución en todas las modalidades de sensibilidad en las extremidades inferiores y las manos; el signo de Babinsky fue negativo. Los nervios craneales no se vieron afectados. Los análisis bioquímicos paraclínicos fueron normales. El análisis bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) reveló glucosa normal y un recuento celular normal, pero la presencia anormal de 135.9 mg/dL de proteínas con disociación albuminocitológica fue distintiva. Además, los análisis de LCR para tinción de Gram, RT-qPCR para el SARS-CoV-2 y las pruebas de BAAR resultaron negativos. La prueba de RT-qPCR en muestra obtenida por hisopo nasofaríngeo fue positiva para SARS-CoV-2. Con estos hallazgos se realizó el diagnóstico de SGB vinculado a COVID-19. Se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (0.4 g/kg/día por cinco días) manteniendo los

tratamientos antihipertensivos y antidiabéticos del paciente, el cual fue dado de alta del hospital a los cinco días. A los tres meses, el paciente aún presentaba afectación desmielinizante crónica en sus extremidades, evidenciada en el estudio de electromiografía (EMG) (cuadro 1).

Paciente 2

Mujer de 29 años, habitante del estado de Zacatecas, evaluada en el Servicio de Urgencias el 16 de diciembre de 2020 porque se quejaba de debilidad muscular generalizada y alteraciones agudas de la visión. La paciente indicó que cinco días antes comenzó con síntomas de entumecimiento y hormigueo en el miembro superior derecho que progresó a los síntomas que presentó a su ingreso a Urgencias. Previamente consultó a un neurólogo particular que la remitió al hospital, debido al probable diagnóstico de SGB. En el examen clínico, la paciente presentó obesidad mórbida (índice de masa corporal > 35) e hipertensión arterial (151/85 mmHg), esta última desconocida previamente. En la exploración neurológica se encontró debilidad muscular generalizada (graduación de 2/5), ausencia de reflejos y la afectación nerviosa fue notable para el par craneal VI (nervio motor ocular externo), responsable de su oftalmoplejía. Se sospechó la variante del síndrome de Miller-Fisher (SMF) y se realizó una evaluación del LCR; los resultados mostraron alteración proteica (179 mg/dL). Debido a nuestro caso anterior de SGB y a la situación pandémica, se realizó una prueba RT-qPCR a partir de frotis nasofaríngeo para el SARS-CoV-2, la cual resultó positiva. El tratamiento antihipertensivo se inició con 10 mg de enalapril al día y un ciclo de inmunoglobulina intravenosa 0.4 g/kg/día durante cinco días, a partir de lo cual la paciente mostró una mejoría significativa de la debilidad de los miembros superiores. La hipertensión persistió durante la estancia hospitalaria; este signo clínico podría sugerir un efecto disautonómico causado por el SMF. La EMG realizada a las ocho semanas aún mostraba alteraciones nerviosas relacionadas con polineuropatía axonal motora (cuadro 1).

En el cuadro 1 se exponen los resultados de la electromiografía que muestran la comparación sensorial-motora de ambos pacientes. Las medidas de valor se muestran para cada nervio evaluado. Se identifican para el caso de SGB disminución de las amplitudes motoras en los nervios tibial y peroneo bilateral, aumento de la conducción del complejo motor en tibial y cubital bilateral, además de las latencias sensoriales largas (onda F). La conducción motora del nervio derecho se vio más afectada en el caso de SMF, el cual mostró una disminución de las amplitudes en los nervios mediano, cubital y peroneo, mientras que la función sensorial fue casi normal.

Cuadro I Comparación sensorial-motora de ambos pacientes a partir de los resultados de la electromiografía

Nervio	Estímulo	Registro	Dist (mm)		LatOn (ms)		CV (m/s)		Amp (mV)		Onda F	
			I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Cubital	Muñeca	ADM			5.5 2.4*	5.4 3.1*	nd	nd	5.06 3.59*	5.04 2.60*	37 27.08*	34.25 26.33*
	Codo		240 200*	240 200*	11.43 5.8*	11.7 6.6*	40.4 58.8*	38.1 57.1*	4.34 2.85*	4.35 1.87*		
Mediano	Muñeca	APB			7.1 3.4*	7.6 3.17*	nd	nd	7.27 3.74*	8.08 2.6*	36.67 26*	39.75 28.42*
	Codo		200 180*	210 190*	12.33 7.73*	13.83 6.83*	38.2 54.0*	33.7 51.8*	5.18 2.84*	4.02 1.87*		
Peroneo	Talón	EDB			8.17 2.93*	9.3 3.20*	nd	nd	0.67 3.83*	0.94 5.80*	62.5 44.3	61.17 46.5*
	Cabeza del peroné		n/d 250*	320 300*	15.6 8.37*	17.5 8.63*	46*	39 55.2*	1.75 4.13*	1.8 5.57*		
Tibial	Talón	AH			7.2 4.27*	7.7 3.70*	nd	nd	1.61 19.68*	1.25 11.90*	69.5 41.33*	69 41.67*
	Hueco poplíteo		450 360*	440 370*	19 10.03*	20.42 9.53*	38.1 62.4*	34.6 63.4*	1.73 16.6*	1.33 6.32*		

*Caso de SMF

Dist: distancia; LatOn: latencia; CV: velocidad de conducción; Amp: amplitud; ADM: *abductor digiti minimi*; APB: *abductor pollicis brevis*; EDB: *extensor digitorum brevis*; AH: *abductor hall brevis*; nd: no disponible; I: izquierda; D: derecha

Discusión

Los coronavirus (CoV) tienen la capacidad de desarrollar enfermedades neurológicas. Por ejemplo, en la epidemia causada por el SARS-CoV, ocurrida en países asiáticos en 2003, algunos de los infectados sufrieron variadas alteraciones neurológicas.^{2,6} Estas alteraciones también se observaron en la epidemia de 2012 en Medio Oriente causada por el MERS-CoV.^{7,8} En particular, los patógenos SARS-CoV y MERS-CoV se han asociado con el desarrollo de polineuropatía aguda, una forma común del SGB.^{2,9,10,11} Como habría de esperarse, este síndrome se ha asociado al nuevo SARS-CoV-2, el agente causal de la COVID-19.¹²

En el presente trabajo se informa la conocida presentación clínica de casos de SGB y SMF asociados con la COVID-19. Los hallazgos paraclínicos de aumento de proteínas en LCR, el recuento celular normal y la sintomatología neurológica claramente sugirieron el diagnóstico de estos síndromes,¹³ y aunado la positividad para SARS-CoV-2 apuntan a su asociación y prevalecen sobre otras causas infecciosas ligadas a estas enfermedades. Llama la atención la ausencia de síntomas de la COVID-19 para el caso de SMF. Esta observación clínica sugiere que los pacientes con la COVID-19 podrían desarrollar alteraciones neurológicas puras. Por otra parte, aunque nuestros casos carecen de las pruebas de laboratorio especializadas de anticuerpos antigangliósidos y anti-GD1b, la literatura disponible muestra que las mencionadas pruebas diagnósticas

pueden ser negativas en pacientes con la asociación SGB-COVID-19,^{3,14} pero el diagnóstico aún está respaldado por los hallazgos clínicos. Así, como sucedió en otras partes del mundo, la positividad de la prueba para SARS-CoV-2 y el contexto epidemiológico nos llevó a establecer la asociación con la COVID-19 para ambos síndromes. Sin embargo, en un estudio de cohorte, llevado a cabo en el Reino Unido, de 47 casos de SGB (13 de los cuales estaban asociados con COVID-19) que ocurrieron en el año 2020 en comparación con la incidencia de SGB de 2016 a 2019, la conexión SGB-COVID-19 no pudo demostrarse.¹⁴ La incidencia para el SGB (1.6 por 100,000 infecciones por COVID-19) fue similar a lo reportado antes de la pandemia, lo cual evidencia la escasez de relación con la COVID-19. No obstante, los casos de SGB-COVID-19 notificados en todo el mundo y la incidencia global del SGB estimada en alrededor de 100,000 no permiten descartar dicho vínculo.¹⁵

En la inmunopatogénesis del SGB y sus variantes, a menudo se involucra un proceso infeccioso bacteriano (*Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*) o viral (influenza, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, Zika).¹⁶ Esos patógenos podrían producir mecanismos de mimetismo molecular. Esto se demostró para las infecciones por *C. jejuni* asociadas con el SGB, en las que los epitopos bacterianos con similitud con los glicolípidos nerviosos humanos reaccionan de forma cruzada, lo cual provoca un autorreconocimiento erróneo del tejido nervioso y, como resultado, daño nervioso a la mielina.^{17,18}

Algunas predicciones bioinformáticas se han probado con esta hipótesis y se encontraron proteínas humanas asociadas con el SGB con similitud a las proteínas del SARS-CoV-2.^{14,19} Estudios en modelos murinos han demostrado la participación de la glicoproteína *spike* con la infección del sistema neurológico.^{20,21} Afortunadamente, las vacunas para prevenir la COVID-19 basadas en la proteína *spike* del SARS-CoV-2 no contienen materiales inmunogénicos relacionados con el SGB, con lo cual se descarta como un posible efecto secundario.¹⁵ Así, la falta de similitud de las proteínas del SARS-CoV-2 con las secuencias de proteínas axonales o de mielina humanas hacen que no sea posible sustentar el enlace de mimetismo molecular.¹⁴

Conclusiones

Estos casos de SGB y SMF, en conjunto con los casos reportados alrededor del mundo, proporcionan más eviden-

cia del SARS-CoV-2 como nueva etiología para estas raras enfermedades neurológicas. En el contexto de la pandemia actual, los médicos deben ser conscientes del posible desarrollo de SGB y variantes como el SMF, por lo que deben ser considerados en los esfuerzos actuales de vacunación y en la atención de pacientes con COVID-19.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los pacientes por dar su consentimiento para compartir sus casos con la comunidad médica y científica.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383-4.
- Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3149-56.
- Li Z, Li X, Shen J, Chan MTV, Wu WKK. Miller Fisher syndrome associated with COVID-19: an up-to-date systematic review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;1-6.
- Pérez-Valdez EY, López-Hernández JC, May-Mas RN, Briseño-Godínez ME, Galnares-Olalde JA, de Saráchaga-Adib J et al. Síndrome de Guillain-Barré y variantes asociadas a la infección por SARS-CoV-2 en México. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2021;22(3):96-100.
- Suárez V, Suárez-Quezada M, Oros-Ruiz S, Ronquillo-de Jesús E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: From the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220(8):463-71.
- Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1986-94.
- Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection.* 2015;43(4):495-501.
- Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development. *J Immunol Res.* 2019; 2019:e6491738.
- Stainsby B, Howitt S, Porr J. Neuromusculoskeletal disorders following SARS: a case series. *J Can Chiropr Assoc.* 2011;55(1):32-9.
- Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case Rep Neurol Med.* 2016;2016:3502683.
- Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH, Chang SC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol.* 2004;61(11):1669-73.
- Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JL de S, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020;37:27-32.
- Van der Meché FG, van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG; GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol.* 2001;45(3):133-9.
- Keddie S, Pakpoor J, Mouselé C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2021;144(2):682-93.
- Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain.* 2021;144(2):357-60.
- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-83.
- Perera VN, Nachamkin I, Ung H, Patterson JH, McConville MJ, Coloe PJ, et al. Molecular mimicry in *Campylobacter jejuni*: role of the lipo-oligosaccharide core oligosaccharide in inducing anti-ganglioside antibodies. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;50(1):27-36.
- Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *PNAS.* 2004;101(31):11404-9.

19. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(5):731-5.
20. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol*. 2014;807:75-96.
21. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*. 2020;20:e00771.