



RESUMO DE ARTIGO

Síndrome de Guillain-Barré e Síndrome de Miller Fisher em Associação com Epidemia de Arbovírus: Uma Série de Casos Brasileira

Guillain-Barré Syndrome and Miller Fisher Syndrome in Association with an Arboviral Outbreak: A Brazilian Case Series

Mateus Santana do Rosário^{1*}

¹Serviço de Clínica Médica – Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A associação entre síndrome Guillain-Barré (SGB) e infecção por arbovírus (zika, chikungunya e dengue) já foi documentada anteriormente; entretanto, é incomum encontrarmos relatos associando tais infecções a outros subtipos dessa doença, como a síndrome de Miller Fisher (MFS). Este artigo apresenta uma série de casos de SGB e MFS que foram seguidos durante o surto do vírus Zika em Salvador, Brasil (2015-2016). Apresentam-se 14 pacientes, 10 com diagnóstico de SGB, incluindo três subtipos de SGB (dois casos de fraqueza bifacial com parestesia e um caso de SGB paraparética) e quatro como MFS. Setenta e oito por cento (78,6%) dos pacientes apresentaram IgM positivo contra um ou mais de três arbovírus: 8 com anti-Zika IgM (57%), 3 (21%) com anti-Chikungunya IgM e 1 (7%) com anti-Dengue. Um único caso foi positivo tanto para o anti-Dengue IgM quanto para o anti-Chikungunya IgM, sugerindo co-infecção. O EMG revelou um padrão polineuropatia desmielinizante aguda em todos os pacientes analisados. Destaca-se a importância de reconhecer os arbovírus no diagnóstico do SGB e seus subtipos. **Palavras-chave:** Guillain-Barré; Miller Fisher; Arbovírus; Chikungunya; Zika; Dengue.

The association between Guillain-Barré syndrome (GBS) and arbovirus infection (zika, chikungunya, and dengue) has been previously documented. However, it is unusual to find reports associating such infections with other subtypes of this disease, such as Miller-Fisher syndrome (MFS). This article presents a case series of GBS and MFS that were followed during the Zika virus outbreak in Salvador, Brazil (2015-2016). We present 14 patients, 10 with a diagnosis of GBS, including three subtypes of GBS (two cases of bifacial weakness with paresthesia and one case of paraparetic GBS), and four with MFS. Seventy-eight percent (78.6%) of the patients had IgM against one or more of the three arboviruses: anti-Zika IgM positivity in eight (57%), anti-Chikungunya IgM in three (21%) and anti-Dengue in one (7%) individual. A single case was positive for anti-Dengue IgM and anti-Chikungunya IgM, suggesting co-infection. EMG revealed an acute demyelinating polyneuropathy pattern in all nine patients analyzed. The importance of recognizing arboviruses in diagnosing GBS and its subtypes is highlighted.

Keywords: Guillain-Barré; Miller Fisher; Arbovirus; Chikungunya; Zika; Dengue.

Correspondence addresses:

Dr. Mateus Santana do Rosário
msrosario@uneb.br

Received: October 23, 2022

Revised: November 25, 2022

Accepted: December 18, 2022

Published: December 31, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of author's initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author has declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Resumo de Artigo: do Rosário MS, de Jesus PAP, Farias DS, Novaes MAC, Francisco MVLO, Santos CS, Moura D, Lima FWM, Alcantara LCJ, de Siqueira IC. Guillain-Barré Syndrome and Miller Fisher Syndrome in Association With an Arboviral Outbreak: A Brazilian Case Series. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 28;9:911175. doi: 10.3389/fmed.2022.911175. PMID: 35836942; PMCID: PMC9274265.

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia imunomediada aguda que ocorre tipicamente 2 a 8 semanas após infecção viral ou bacteriana. Usualmente há fraqueza muscular, de início distal e com progressão proximal em um período de até 4 semanas. Arreflexia, distúrbios sensitivos e envolvimento de nervos cranianos também podem ocorrer. Diversos subtipos clínicos com diferentes características neurológicas têm sido relatados, como síndrome de Miller Fisher (MFS), síndrome de Bickerstaff dentre outros.¹

Cerca de dois terços dos pacientes com SGB relatam um episódio anterior de doença infecciosa aguda. Numerosos agentes infecciosos são associados à SGB, mais comumente *Campylobacter jejuni*, bem como citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus varicela-zoster e *Mycoplasma pneumoniae*.^{2,3} Em áreas geográficas com histórico de epidemia por arbovírus, há evidência de aumento de número de casos de SGB após o início desse fenômeno.^{4,5}

Neste artigo apresentamos uma série de casos de pacientes com diagnóstico de SGB e seus subtipos, incluindo MFS. Foi realizado um estudo de vigilância hospitalar, com amostra por conveniência em hospitais terciários em Salvador, Bahia, Brasil, desde maio de 2015 até abril de 2016. Os pacientes foram examinados por neurologista quando da chegada na unidade de emergência dos hospitais e o diagnóstico clínico foi realizado com base em protocolos específicos.¹ A escala de incapacidade da síndrome de Guillain-Barré (SGB-DS) foi usada para avaliar o comprometimento do paciente e a gravidade dos sintomas neurológicos. As pontuações nessa escala variam de 0 a 6, sendo que valores mais altos correspondem a maior grau de disfunção neurológica.⁶ Foram coletadas amostras biológicas: soro e líquido para análise sorológica e molecular para os arbovírus supracitados (sorologia IgM e IgG para zika, chikungunya e dengue e PCR ZDC – zika, chikungunya e dengue). As análises laboratoriais foram realizadas pelo Instituto Gonçalo Moniz (IGM/Fiocruz-BA)

conforme protocolos previamente padronizados.⁷ Foram realizadas eletroneuromiografias, conforme protocolo eletrodiagnóstico específico, executadas por neurologista especialista.

Durante o período de estudo foram diagnosticados 14 pacientes com SGB. Todos, exceto um paciente, moravam em Salvador. A mediana de idade dos pacientes foi de 40,5 anos, com uma prevalência de mulheres (57%). Noventa e dois por cento (92%) dos pacientes referiram sintomas de infecção viral prévia. Os sintomas mais prevalentes foram polimialgia, rash cutâneo, artralgia e prurido (57%), além de cefaleia e febre (42%). Muitos pacientes referiram parestesias acrais durante a fase aguda da doença infecciosa (57%) (Tabela 1).

Dez pacientes tiveram o diagnóstico de SGB, a maioria com apresentação clássica (70%), dois com apresentação de diplegia facial com parestesias e uma com a forma paraparética isolada. A maioria dos casos apresentaram sintomas compatíveis com polineuropatia (hipoestesia em padrão de botas e luvas, fraqueza muscular, arreflexia/hiporreflexia) em 90%, e 80% apresentaram paralisia facial. Outras manifestações clínicas incluíam disartria, disfagia e ataxia. Quatro pacientes apresentaram-se com o diagnóstico de MFS, sendo uma da forma clássica e os outros 3 com a forma atáxica isolada. Todos tiveram sintomas de parestesias em mãos e pés e outros distúrbios sensitivos. O padrão cervico-faringo-braquial foi visto em 2 pacientes. Apenas um dos pacientes apresentou alteração motora leve. Nenhum teve incapacidade para andar ou paralisia facial (Tabela 2).

Sorologia IgM para arbovírus (contra um dos 3 vírus) foi presente em 11 dos 14 pacientes (76,8%), 8 (57%) desses para zika, 1 (7%) dengue e 3 (21%) para chikungunya. Apenas um dos casos teve positividade tanto para dengue quanto para chikungunya, sugerindo caso de co-infecção (Tabela 2). Todas as outras sorologias virais foram negativas. A análise de biologia molecular não conseguiu identificar material genético para os vírus supracitados. A eletroneuromiografia foi realizada para 9/14 pacientes (64%) e todos

Tabela 1. Sintomas neurológicos e características clínicas de 14 pacientes com Síndrome de Guillain-Barré ou Síndrome de Miller Fisher em Salvador, Brasil.

	Síndrome de Guillain-Barré (n=10) n (%)	Síndrome de Miller Fisher (n=4) n (%)
Sintomas na admissão		
• Parestesia	9 (90)	4 (100)
• Alteração sensitiva	9 (90)	3 (75)
• Fraqueza muscular	9 (90)	2 (50)
• Arreflexia/hiporreflexia	9 (90)	1 (25)
• Paralisia do nervo facial	8 (80)	0
• Disartria	7 (70)	0
• Incapacidade de andar	5 (50)	0
• Disfagia	5 (50)	1 (25)
• Anormalidade ocular	0	1 (25)
• Ataxia	3 (30)	4 (100)
Análise do LCR		
• Leucócitos/mm ³ (DP médio)±	1021±	3042±
• Albumina mg/dL (DP médio)	11777±	217 284±
• Proteína aumentada (>40mg/dL)	9 (90)	3 (75)
SGB-DS (0-2) – doença leve	3 (30)	3 (75)
SGB-DS (3-5) – doença grave	7 (70)	1 (25)
HBS (1-3)- paralisia facial leve	0	0
HBS (4-6)- paralisia facial grave	7 (70)	0
Tratamento com IGIV	8 (80)	0
Dias entre a admissão e o IGIV*	3 (1-10)	N/A
Dias entre os sintomas neurológicos e IGIV *	9 (1-25)	N/A
Admissão na UTI	7 (70)	3 (75)
Necessidade de intubação orotraqueal	0	0
Morte	0	0
Tempo mediano de internação*	9 (5-18,5)	7 (3-15,5)

* Mediana (IQR 25%-75%); SGB = síndrome de Guillain-Barré; MFS = Síndrome de Miller Fisher; SGB-DS=Escala de incapacidade da síndrome de Guillain-Barré; HBS=House-Brackman escala; IGIV= imunoglobulina intravenosa; UTI=Unidade de Terapia Intensiva; N/A = não aplicável.

Tabela 2. Perfil diagnóstico de síndrome neurológica e arbovirose em 14 pacientes com SGB ou seus subtipos; Salvador, Brasil, 2015-2016.

Nº Identificação	Síndrome Neurológica	Anti-DENV IgM	Anti-CHIKV IgM	Anti-ZIKV IgM	ZDC Multiplex PCR
1	SGB clássico	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
2	SGB clássico	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
3	SGB clássico	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
4	SGB clássico	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
5	SGB clássico	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
6	SGB clássico	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7	SGB clássico	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
8	Diplegia facial e parestesia SGB	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
9	Fraqueza bifacial e parestesia SGB	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
10	SGB paraparético	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
11	MFS - neuropatia atáxica aguda	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
12	MFS - neuropatia atáxica aguda	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
13	MFS - neuropatia atáxica aguda	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
14	MFS - fraqueza faríngea-cervical-braquial	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo

SGB=Síndrome de Guillain-Barré; MFS= Síndrome de Miller-Fisher; ZDC=Zika, Dengue e Chikungunya; ZIKV- zika vírus; CHIKV – vírus chikungunya; DENV – vírus da dengue.

tiveram o padrão elétrico de polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP).

A maioria dos pacientes com SGB (70%) apresentou pontuação entre 3-5 no SGB-DS, denotando maior gravidade da doença. Apenas um dos casos de MFS apresentou doença grave (SGB-DS >2). Ao todo, 10/14 (71%) foram internados em unidade de terapia intensiva, mas nenhum necessitou de suporte ventilatório mecânico ou morreu. O tempo médio de internação foi de 11

dias para pacientes com SGB *versus* 12 dias para aqueles com MFS. Dez pacientes (71%) foram reavaliados 30 dias após a alta (8 SGB, 2 casos MFS). Todos os pacientes exibiram escores SGB-DS <2. A média geral do SGB-DS na admissão foi de 2,87 em comparação com 0,25 na reavaliação; observou-se queda de 2 pontos ($p = 0,0001$).

Infecção prévia por ZIKV foi inferida pela presença de anticorpos anti-ZIKV IgM na maioria dos casos aqui relatados. Muitos estudos sugerem

que a SGB e outras síndromes neurológicas estão fortemente associadas à infecção pelo ZIKV. Embora este estudo tenha sido realizado durante o surto de ZIKV em nossa região, nem todos os casos podem ser definitivamente atribuídos ao ZIKV. Três (21%) pacientes apresentaram positividade para anti-CHIKV IgM e um (7%) para anti-Dengue IgM. Este achado era esperado, uma vez que os outros arbovírus cocirculantes (CHIKV e DENV) nesta área também têm sido associados a distúrbios neurológicos, incluindo SGB.

As avaliações de gravidade com o escore SGB-DS são relatadas em outras coortes de SGB associadas à infecção por arbovírus.⁸⁻¹¹ Os pacientes com MFS apresentaram doença mais leve, com predominância de escores SGB-DS <3 (75%). Apesar da apresentação grave de SGB-DS na hospitalização e alta frequência de internação na UTI nesses pacientes, todos os casos se recuperaram. Todos os pacientes reavaliados 30 dias após a alta hospitalar apresentaram sintomas neurológicos acentuadamente menos graves (SGB-DS <2). Isso contrasta com outros estudos de SGB, indicando que pacientes com pontuações mais altas nessas escalas tendem a exibir baixas taxas de recuperação.

O conceito de que o SGB clássico poderia estar associado a arbovírus emergentes está bem estabelecido. No entanto, o diagnóstico de MFS e outros subtipos de SGB ainda apresenta desafios significativos, consequentemente levando a erros de diagnóstico ou subnotificação de casos de SGB.

Nossa série de casos oferece informações adicionais sobre apresentação clínica e acompanhamento de SGB associada a arbovírus e seus subtipos e serve como um alerta para médicos e outros profissionais de saúde em regiões afetadas por surtos de arbovírus. O reconhecimento de SGB e seus subtipos é essencial para o fornecimento de tratamento imediato e cuidados de suporte para os pacientes, a fim de prevenir a mortalidade e sequelas de longo prazo. Assim, gostaríamos de enfatizar

a necessidade de realizar o diagnóstico de arboviroses em pacientes com SGB e seus subtipos, incluindo a MFS.

Referências

1. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-683. doi:10.1038/s41582-019-0250-9.
2. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998;352(9128):635-641. Doi:10.1016/S0140-6736(97)12308-X.
3. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet* 2021;397(10280):1214-1228. doi:10.1016/S0140-6736(21)00517-1.
4. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue. *Journal of Neurological Sciences* Published online 2014. Doi:10.1016/j.tmaid.2014.02.002.
5. Pinheiro TJ, Guimarães LF, Silva MTT, Soares CN. Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(11):937-943. Doi:10.1590/0004-282X20160138.
6. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *The Lancet* 1978;312(8093):750-753. doi:10.1016/S0140-6736(78)92644-2.
7. CDC. Zika MAC-ELISA. Accessed September 3, 2017. <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/non-eua-zika-mac-elisa-protocol.pdf>.
8. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *The Lancet.* Published online March 2016. Doi:10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
9. Lima ME de S, 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. Doi:10.1016/J.ACTATROPICA.2019.105064.
10. Anaya JM, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia. *J Autoimmun.* 2017;77:123-138. Doi:10.1016/j.jaut.2016.12.007.
11. Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(8):469-482. Doi:10.1038/nrneurol.2014.121.