

Síndrome neurológico asociado a Zika de adquisición post natal. A propósito del primer caso en Paraguay

Neurologic syndrome associated with Zika postnatal acquisition. With regard to the first case in Paraguay

Dra. Dolores Lovera¹, Dra. Sara Amarilla¹, Dr. Fernando Galeano¹, Dra. Cinthia Ávalos¹, Dra. Katia Peralta¹, Dr. Silvio Apodaca¹, Dr. Carlos Aguiar¹, Prof. Dr. Antonio Arbo¹⁻²

1 Servicio de Pediatría. Instituto de Medicina Tropical. Paraguay

2 Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

Aunque en el hospedero inmunocompetente el Zika es habitualmente una enfermedad leve y autolimitada, un incremento de casos de síndromes neurológicos, sobre todo Síndrome de Guillain–Barré, fue observado durante la epidemia de Zika en la Polinesia Francesa en el 2013 y posteriormente en diferentes países como Brasil, y Colombia. Presentamos el primer caso de síndrome neurológico asociado a Zika de adquisición post natal en el Paraguay.

Se trata de una lactante menor de sexo femenino, de 9 meses de edad procedente de la ciudad de Coronel Oviedo, Paraguay, que, tras cuadro febril de 6 días de evolución, manifiesta sintomatología compatible con encefalitis, con alteración progresiva del sensorio que amerita ingreso a asistencia respiratoria mecánica, un LCR sin pleocitosis y síndrome convulsivo respaldado por electroencefalograma. El cuadro posteriormente tomó característica de polirradiculoneuropatía tipo Guillain Barré, con debilidad de miembros inferiores, arreflexia y LCR con disociación albúmino citológica. La electromiografía fue compatible con variante axonal de Guillain Barré. La resonancia magnética nuclear resultó normal. La paciente recibió inmunoglobulina a 2gr/kp, con mejoría progresiva completa de la motilidad y fuerza de miembros inferiores, así como de los reflejos osteotendinosos.

Dada la progresión y distribución del virus Zika, sobre todo actualmente en las Américas, y su carácter explosivo en cuanto a la tasa de ataque, es de considerar la posibilidad de su presencia como noxa en manifestaciones neurológicas atípicas en pacientes de distintas edades

Palabras claves: hospedero, Guillain Barré, Líquido Cefalorraquídeo

Abstract

Although in the immunocompetent host Zika virus infection is usually a mild and self-limiting disease, an increase in cases of neurological syndromes, notably Guillain-Barré syndrome, was observed during the Zika epidemic in French Polynesia in 2013 and later in different countries Such as Brazil and Colombia. We present the first case of neurological syndrome associated with Zika of postnatal acquisition in Paraguay.

It is an infant female, 9 months old, from the city of Coronel Oviedo, Paraguay, who, after a fever of 6 days of evolution, manifests symptomatology compatible with encephalitis, with progressive alteration of the sensorium that merits admission to mechanical ventilation, with non-pleocytosis CSF, and an electroencephalogram - supported convulsive syndrome. The following clinic was characterized by Guillain Barré type polyradiculoneuropathy, with weak limbs, arreflexia and CSF with cytological albumin dissociation. The electromyography was compatible with the axonal variant of Guillain Barré syndrome. Nuclear magnetic resonance was normal. The patient received immunoglobulin at 2gr/kg, with complete progressive improvement of the motility and strength of lower limbs, as well as the osteotendinous reflexes.

Given the progression and distribution of the Zika virus, especially now in the Americas, and its explosive nature in relation to the attack rate, it is possible to consider its presence as noxa in atypical neurological manifestations in patients of different ages

Palabras claves: Host, Guillain Barré, cerebrospinal fluid

Introducción

El virus del Zika es un virus que tiene una cadena única de ARN que pertenece a la familia Flaviridae, género Flavivirus, que incluye a otros flavivirus, como el virus del dengue, el de la fiebre amarilla o el virus del Nilo occidental. Es un arbovirus siendo su vector principal el *Aedes aegypti* aunque otras especies de *Aedes* pueden replicar y por tanto son potenciales vectores como las especies *A. africanus*, *apicoargenteus*, *luteocephalus*, *vitattus*, y *furcifer* (1)

Aunque el virus Zika ya fue aislado en el año 1947, antes del año 2010 el mismo estuvo confinado en el continente africano produciendo brotes en humanos. Sin embargo en el año 2013 se registra un brote importante en la Polinesia francesa. (1-4). En nuestro continente los primeros casos autóctonos de Zika se identificaron en el Brasil a inicios del 2015, en Salvador, Bahía, país que comunicó en mayo del mismo año de padecer un brote importante por el virus. (5)

Los primeros casos registrados en el Paraguay ocurrieron en noviembre del 2015 en Pedro Juan Caballero. Al momento de someter este reporte (noviembre del 2016) se tienen registrados en nuestro país 14 casos. (6) Sin embargo nuestro país es un área geográfica de alta densidad del *Aedes aegypti* y con una población casi universalmente susceptible a la infección por este virus, por lo que es anticipable una epidemia de envergadura en los años siguientes.

Aunque en el hospedero inmunocompetente el Zika es habitualmente una enfermedad leve y autolimitada, un incremento de casos de Síndrome de Guillain-Barré fue observado durante la epidemia de Zika en la Polinesia Francesa en el 2013. (1-4) Esto mismo fue observado en diferentes países como Brasil, y Colombia. (4, 5) En el presente reporte, referimos el primer caso de

síndrome neurológico asociado a Zika de adquisición post natal en el Paraguay

Reporte de caso

Lactante menor, sexo femenino, de 9 meses de edad procedente de la ciudad de Coronel Oviedo, Paraguay. Ingresó con historia de fiebre graduada (hasta 38.5°C) de 6 días de evolución, acompañada de tos seca esporádica de cese espontáneo. Al 5to día de enfermedad y 24 horas antes del ingreso, presenta distensión abdominal, decaimiento del estado general y rechazo alimentario.

Fue internado en el Hospital Regional de su comunidad, donde recibió antibioticoterapia (cefotaxima y vancomicina), y ante el deterioro progresivo del sensorio, es derivada a nuestro servicio. Ingresa hipoactiva, poco reactiva, en coma (Glasgow 8/15), por lo que ingresa a asistencia respiratoria mecánica. Se constata a su ingreso parálisis flácida de ambos miembros inferiores y arreflexia en los cuatro miembros.

El laboratorio al ingreso mostró un recuento leucocitario sanguíneo de 7100 leucocitos/mm³, con 48% de neutrófilos, 48% de linfocitos, con una proteína C reactiva levemente positiva y una eritrosedimentación de 6 mm.

El examen del líquido cefalorraquídeo no se obtuvo al ingreso dada las

condiciones del paciente. Con el diagnóstico inicial de encefalitis y al no poderse descartar la posibilidad de meningitis bacteriana el paciente recibió cobertura antibiótica de amplio espectro (cefotaxima-vancomicina) y Aciclovir. Sin embargo, dada la presentación con falta de movilidad de miembros y arreflexia se plantea el diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré, obteniéndose a las 48 hs de hospitalización,

En cuanto al LCR, el examen citoquímico fue normal (Tabla 1) resultando negativo el estudio de RT-PCR para Herpes virus y enterovirus así como los cultivos para gérmenes comunes. Sin embargo, un nuevo control del LCR realizado al 6to. y posteriormente al 10º día de internación demostraron ascenso progresivo de la proteinorraquia sin alteración de la celularidad (disociación albúmino citológica) (tabla). Se realizaron serologías y PCR-RT en sangre para los virus del Dengue y Chikungunya resultando negativos.

Cultivo de LCR en células C6/36 e identificación de anticuerpos monoclonales contra DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 y FA negativos. Igualmente la RT-PCR para el virus del Zika en LCR y orina (dos muestras) resultaron negativas. Sin embargo la IgM para Zika retornó positiva en dos muestras séricas (que al mismo tiempo fueron negativas para Dengue y Chikungunya)

Tabla 1. Resultados del análisis citoquímico del Líquido Cefalorraquídeo

Citoquímico de LCR	8º DDE - 2º DDI	13º DDE - 6º DDI	17º DDE - 10º DDI
Aspecto	Límpido	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio
Sobrenadante	Límpido	Anillo hemático	Incoloro
Glucosa (mg/dL)	44	55	53
Proteínas (mg/dL)	41	58	83
Leucocitos (/mm³)	No se observan	No se observan	2
Hematíes (/mm³)	No se observan	2000	5000

Se realizó electroencefalograma que mostró un foco parietal electroconvulsivo de predominio izquierdo. La electromiografía reveló patrón de compromiso del asta anterior, con compromiso de los nervios peroneales en grado discreto-moderado, compatible con variante axonal de Síndrome de Guillain Barré. La resonancia magnética nuclear resultó normal. El paciente recibió inmunoglobulina a 2gr/kg, con mejoría progresiva completa de la motilidad y fuerza de miembros inferiores, así como de los reflejos osteotendinosos. Tras 26 días de internación, es dada de alta.

Discusión

El virus Zika es un arbovirus que se transmite principalmente por picadura del mosquito *Aedes*. Tiene un conocido linaje africano desde mediados del siglo XX, y un nuevo linaje asiático, responsable de las epidemias del sudeste asiático de 2007 y la Polinesia Francesa de 2013-2014, se empieza a diseminar en el continente de las Américas a partir del 2015. (1-4)

Aunque el virus Zika en la gran mayoría de los casos es asintomática (80 %), los que lo presentan muestran manifestaciones clínicas leves, principalmente fiebre de grado bajo, mialgias y artralgias leves, exantema maculopapular y conjuntivitis no purulenta. (7,8)

Actualmente está claramente demostrado los efectos deletéreos de la infección por el virus Zika en el embarazo sobre el producto en gestación, incluyendo anomalías en el volumen del líquido amniótico (oligohidramnios), insuficiencia placentaria, alteraciones

en el flujo arterial umbilical y cerebral, muerte fetal, retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, calcificaciones cerebrales y otras lesiones del sistema

nervioso central, como hipoplasia macular o coriorretinitis (9-11)

La asociación de flavivirus con síndrome de Guillain Barre ha sido reportada previamente tanto con los virus del dengue, chikungunya y fiebre del Nilo Occidental. (12) La asociación entre el virus Zika y síndromes neurológicos (más allá de los efectos sobre el feto durante el embarazo) se observó durante el brote epidémico de la Polinesia francesa, durante el cual 74 pacientes presentaron síndromes neurológicos tras padecer por el virus del Zika. Se describieron 42 casos de Síndrome de Guillain Barré, 37 de los cuales habían presentado una infección vírica en los días previos. (2) En Brasil se registró un aumento de un 20% de los casos de SGB durante 2015, en comparación con los años previos, coincidente con la introducción del virus del Zika. (5) Esto mismo se ha observado en otros países, como Colombia, El Salvador, Surinam y Venezuela, que han comunicado un aumento inusual del número de casos de SGB. (1,3,4) A manera de ejemplo, Colombia que registraba un promedio anual de 220 casos de síndrome de Guillain Barré, a finales del 2015 y principio del 2016 en solo 9 semanas reportó 201 casos. (4) Sin embargo, no solo casos de Síndrome de Guillain Barre se ha observado en asociación con el virus del Zika, como encefalomiелitis aguda diseminada, la mielitis aguda, la parálisis facial y el síndrome de Miller Fisher. (1, 13,14)

El caso reportado en el presente artículo presenta las características de síndrome neurológico asociado al virus Zika con componente de encefalitis y Síndrome de Guillain Barré. El caso es relevante además dada la edad del paciente (lactante menor), en la que existe poca bibliografía en cuanto a las manifestaciones neurológicas no congénitas de este virus.

La sintomatología al ingreso fue compatible con encefalitis, dado el

deterioro del sensorio, la gravedad del cuadro y un LCR sin pleocitosis y síndrome convulsivo respaldado por EEG compatible con foco parietal electroconvulsivo de predominio izquierdo. El cuadro posteriormente tomó característica de polirradiculoneuropatía tipo Guillain Barré, con debilidad de miembros inferiores, arreflexia y LCR con disociación albúmino citológica. La electromiografía arrojó patrón de compromiso del asta anterior, con compromiso de los nervios peroneales en grado discreto-moderado, compatible con variante axonal de Guillain Barré.

En un estudio reciente de 66 casos de síndrome de Guillain Barré asociado a Zika en Colombia, el 97% de los casos presentó síntomas compatibles con la infección previos al inicio del síndrome neurológico, en promedio 7 días previos, lo cual es coincidente con el caso de nuestra paciente en la que se describe un cuadro febril 6 días antes de las manifestaciones neurológicas (4).

La demostración de la asociación de este caso con infección previa por el virus Zika está fundamentada en la presencia de respuesta serológica aguda de infección reciente por la presencia de IgM anti-Zika. La negatividad de la detección por PCR puede explicarse en que el momento de la toma de las muestras fueron tardías (más de 7 días), La investigación de otros dos flavivirus circulantes en el país como dengue y chikungunya (virus que muestran reactividad serológica cruzada en las pruebas serológicas) resultaron negativos.

Dada la progresión y distribución del virus Zika, sobre todo actualmente en las Américas, y su carácter explosivo en cuanto a la tasa de ataque, es de considerar la posibilidad de su presencia como noxa en manifestaciones neurológicas atípicas en pacientes de distintas edades

Literatura Citada

1. Plourde a, Bloch E. A Literature Review of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 22, No. 7, July 2016
2. Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(9):20720
3. Mellado Peña MJ, García López-Hoterlano M. Zika. Impacto y morbilidad en Pediatría. *Evid Pediatr.* 2016;12:38.
4. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med* 2016; 375:1513-23.
5. Possas C. Zika: What we do and do not know based on the experiences of Brazil. *Epidemiology and Health* Volume: 38, Article ID: e2016023, 7 pages
6. Boletín Epidemiológico Semana SE 46 – DGVS – MSP- BS – Paraguay. Año 2015
7. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360:2536-43.
8. Goodman A, Dziuban E, Powell K et al. Characteristics of children aged <18 years with Zika virus disease acquired postnatally – U.S. States, January 2015 – July 2016. *MMWR*, October 7, 2016. Vol 65 N° 39.
9. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). *Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII*. Brasília. 2016.
10. Arranz J, Pérez F, Linares M, et al. Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika. España. Marzo 2016.
11. Barreto M, Cimerman S, Luz K et al. Review: Management of infection by the Zika virus. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2016. 15:57
12. World Health Organization—Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus. Available online from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/guillain-barre-syndrome/en/>
13. Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE, et al. Zika virus disease: a CDC update for

pediatric health care providers. Pediatrics 2016. Epub March 23, 2016.

14. Carteaux, G., Maquart, M., Bedet, A., Contou, D., Brugières, P., Fourati, S. Mekontso Dessap, A. (2016). Zika virus associated with meningoencephalitis. New England Journal of Medicine, 374(16), 1595-1596

Fecha de recepción: 01/12/2016

Fecha de aceptación: 21/12/2016

Solicitud de Sobretiros:

Dra. Dolores Lovera
Instituto de Medicina Tropical
Investigacion_docencia@imt.edu.py