

Infección por virus del grupo herpes en el síndrome de Guillain-Barré¹

GUSTAVO C. ROMAN²

Definición. Aspectos históricos

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculoneuritis inflamatoria cuya etiopatogénesis, a pesar de la intensa investigación realizada (1), es desconocida. Originalmente descrito por Landry en 1859 (2), como una "parálisis ascendente", sus características clínicas y en particular los cambios del L.C.R. -elevación de proteínas sin aumento en el número de células o "disociación albúmico-citológica- fueron definidas en dos pacientes por Guillain, Barré y Strohl (3) en 1916. Desde entonces existe una gran controversia en relación a los límites exactos y los criterios diagnósticos del SGB.

Diagnóstico

En ausencia de un método específico de diagnóstico en el laboratorio, el SGB debe diagnosticarse con base en la suma de elementos clínicos, epidemiológicos, neurofisiológicos y de laboratorio.

Los siguientes criterios clínicos han sido utilizados con fines epidemiológicos (4):

1. Presentado en el II Congreso Interamericano de Infectología. Universidad del Norte, Barranquilla, 27-29 de septiembre de 1984.
2. M.D. F.A.C.P. Profesor asociado de Neurología y Jefe de los laboratorios de Neurofisiología Clínica. Departamento de Neurología. Universidad Tecnológica de Texas, Lubbock, USA.

© Universidad del Norte.

1. **Pródromos:** Frecuentemente -pero no en todos los casos- existe una historia de infección viral con síntomas respiratorios o gastrointestinales en las semanas anteriores al inicio del SGB. Otros antecedentes pueden ser cirugía, vacunación y enfermedades tales como linfoma, linfoma de Hodgkin y Lupus.
2. **Elementos básicos:** incluyen (a) debilidad muscular, que afecta generalmente miembros inferiores, a veces con ataxia y ocasionalmente con compromiso de las cuatro extremidades y de los nervios facial, bulbares y oculomotores y (b) arreflexia, generalmente total, aunque en la fase temprana los únicos reflejos que se pierden son los aquilianos y rotulianos.
3. **Progresión:** La debilidad progresa rápidamente alcanzando un máximo en 15 días en la mitad de los casos. Al mes, más del 90% de los casos usualmente han comenzado a mejorar.
4. **Distribución:** Los síntomas motores, y en menor grado los sensitivos, aparecen en forma bilateral y simétrica y generalmente ascendente. Es frecuente observar cambios en las funciones del sistema nervioso autónomo, tales como taquicardia, arritmias e hipotensión ortostática.
5. **L.C.R.:** Se observa una elevación progresiva de las proteínas a partir de la primera semana, con recuentos de menos de 10 linfocitos por mm³.
6. **Electromiografía:** Un 80% de los pacientes presentan disminución marcada de la velocidad de conducción motora en uno o varios nervios periféricos; aunque se puede observar un bloqueo

total. Muy típica es la prolongación de las latencias distales hasta por un tiempo tres veces mayor al del normal. La lentificación de la onda F indica compromiso proximal o radicular, aún en casos en los que existe velocidad normal de conducción.

El diagnóstico de SGB se debe considerar dudoso en presencia de uno o más de los siguientes elementos:

1. Asimetría persistente en el patrón de debilidad muscular (lo que favorece más una poliomielitis),
2. Incontinencia de esfínteres como forma de comienzo o como trastorno persistente (favorece más una posible lesión medular),
3. Presencia de más de 50 linfocitos/mm³ o de polimorfonucleares en el LCR (lo cual está más a favor de una posible infección viral o bacteriana),
4. Nivel sensitivo (posible lesión medular), e
5. Historia de intoxicación con solventes volátiles (n-hexano, metil n-butilcetona); aumento de la excreción urinaria de porfobilinógeno o ácido delta-aminolevulínico (porfiria intermitente aguda); historia previa de difteria (faríngea o en heridas infectadas); intoxicación por plomo ("coyotillo"); parálisis por botulismo, nitrofurantoinas, dapsone o plaguicidas órganofosforados.

Fisiopatología

La lesión neuropatológica básica en el SGB es la desmielinización segmentaria de las raíces y los nervios periféricos, con presencia de un infiltrado de linfocitos y macrófagos (5). El daño producido a la mielina parece ser debido exclusivamente a la acción de los macrófagos, que penetran la membrana basal de la célula de Schwann. La razón de la activación de este proceso no se conoce con certeza, pero se supone sea similar a la observada en la neuritis alérgica experimental (NAE).

En 1955, Waskman y Adams (6) describieron la producción experimental de una neuropatía desmielinizante en el conejo (NAE) mediante la inyección intradérmica de un macerado de nervio periférico unido al adyuvante completo de Freud. Posteriormente, se han identificado en el nervio periférico, numerosas proteínas, lípidos y carbohidratos con capacidad inmune. Sin embargo, tres proteínas forman el 70% de aquellas de mayor importancia en relación al SGB.

P₀ es una glicoproteína propia del sistema nervioso periférico (SNP) y constituye la mayoría del contenido proteico del nervio (45 - 65%).

P₁ es posiblemente idéntica a la proteína básica de la mielina central (PBM) y representa del 2 al 16% del total. Es capaz de producir -al igual que la PBM- encefalomielitis alérgica experimental (EAE).

P₂ representa entre el 2 y el 15% del contenido protéico del nervio y es el antígeno responsable de la producción de la NAE (7). Esta proteína ha sido recientemente aislada y caracterizada (8,9) su secuencia completa de aminoácidos. En el bovino contiene 131 residuos de aminoácidos, pero el segmento inmunogénico ocupa solamente la secuencia 21-113. En el animal de experimentación se ha podido demostrar una respuesta inmune de tipo celular dirigida contra la proteína P₂ en la NAE, y se puede producir pasivamente la enfermedad mediante la transferencia de linfocitos sensibilizados, bien sea por inyección sistémica de células en el animal receptor o por inyección directa en el nervio (8,9). A pesar de lo anterior, no ha sido posible demostrar la existencia de sensibilización contra la proteína P₂ en pacientes con SGB (10).

La importancia de factores humorales de tipo inmunitario en el SGB se ha visto demostrada por la observación de Yomezawa y colaboradores (11) en la que se lograba inducir desmielinización en el SNP de pacientes con SGB mediante la aplicación, a nivel del nervio o de la raíz dorsal, de sueros de individuos con SGB o de animales con NAE. Saida y colaboradores (12) demostraron que la inyección de anticuerpos antigalactocerebrósido en el nervio produce desmielinización con presencia de infiltrados de macrófagos en la región y un rápido bloqueo en la conducción nerviosa a los 30 minutos, progresando hacia la interrupción total en más de 3 horas y recuperación en 6 a 15 días (13). Los axones más pequeños son los primeros lesionados lo cual sugiere que posiblemente las causas de la arreflexia temprana del SGB sean secundarias al bloqueo de las fibras eferentes fusoespinales del huso neuromuscular y no al bloqueo de los axones propioceptivos aferentes de diámetro mayor (1A), como usualmente se postula.

La producción de este fenómeno con un anticuerpo circulante ha cambiado las ideas en relación al síndrome que era considerado hasta hace poco como una entidad debida exclusivamente a una respuesta de inmunidad celular. Posibles mecanismos de lesión incluyen la destrucción de la

mielina como parte de la acción de un anticuerpo dirigido contra un antígeno infeccioso presente en el nervio o contra un antígeno común a la mielina y al agente; también es posible que la desmielinización pueda ser causada por la acción de un complejo antígeno-anticuerpo circulante a nivel de la unidad vasomielina.

Factores etiológicos

Desde 1892, Osler (14) describía a la asociación de un proceso febril y el posterior desarrollo de parálisis. En 1966, Leneman (15) en una revisión exhaustiva de la literatura, encuentra un gran número de infecciones virales o bacterianas, vacunaciones, diversos procesos febriles, cirugías, etc, asociadas con el desarrollo de SGB. La asociación de dos procesos comunes no significa, sin embargo, que exista una relación causal entre ambos.

Posiblemente, la vacunación antirrábica post-exposición utilizando la vacuna Fuenzalida, producida en cerebro de ratón lactante, constituya una causa importante de SGB en Colombia. Vergara, Toro y Román (16, 17) han revisado el tema en detalle.

Entre las enfermedades asociadas con el SGB figuran varios exantemas de la niñez tales como sarampión, varicela, rubeola y papera, aunque su frecuencia es extremadamente baja (20 casos mundiales entre 1873 y 1972) (18). Entre las infecciones respiratorias asociadas al SGB figuran la influenza A y B y la parainfluenza tipo 3 descrita por Román y colaboradores (19). Entre 1966 y 1977, durante la vacunación masiva con el virus porcino de la influenza en los Estados Unidos (19), se encontró un aumento de tres veces el valor esperado en la población para casos nuevos de SGB. La mayoría de los estudios grandes han demostrado una incidencia anual de 0,6 a 1,9 casos por 100.000 habitantes.

Las cifras en Colombia, de acuerdo con Román y Toro (comunicación personal), parecen ser mucho mayores. El SGB puede ocurrir en forma epidémica y los dos brotes mejor documentados en la literatura ocurrieron en Itagüí (Antioquia) en 1968 (20) con 17 casos en dos meses y medio, y en El - Sult, Jordania, en 1976 (21) con 16 casos en un mes, asociado este último con contaminación fecal del agua de consumo y con un brote de diarrea, tifoidea y hepatitis. La incidencia fue 43 y 337 veces mayor, respectivamente, que la usual para la población. El 70% de los casos ocurrieron

en pacientes jóvenes (12-25 años). La hepatitis viral ha sido asociada con el SGB en otros casos. Otros virus intestinales incluye ECHO, Coxsackie A y B. Estrada González y Mas (22), en 1977, aislaron un virus Coxsackie A-4 de los ganglios dorsales y las raíces motoras en 3 de 9 casos fatales de SGB. Otros agentes infecciosos no virales, tales como *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia* (el agente de la psitacosis); bacilos Gram-negativos e incluso la infección palúdica han sido descritos en asociación con el SGB.

SGB Y VIRUS DEL GRUPO HERPES

Dos virus del grupo herpes, el virus citomegálico (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV), han sido asociados con frecuencia creciente al SGB (23). Los estudios realizados por Dowling y Coole (23) han utilizado anticuerpos IgM, puesto que, por su carácter transitorio, constituyen una buena evidencia de infección aguda. Estos autores encontraron anticuerpos contra virus citomegálico en 15% de 220 sueros de pacientes con SGB.

Estos casos ocurrieron en mujeres en el 70%, con edad promedio de 25-6 años y el 80% tenía antecedentes de una enfermedad prodrómica caracterizada por infección respiratoria, faringitis, cefalea y síntomas gastrointestinales. El 87% tenía mononucleosis en el frotis de sangre periférica y un 50% presentaba una ligera alteración de las pruebas de función hepática. Estos casos de mononucleosis, por CMV tienden a ocurrir en brotes epidémicos de 10 a 16 semanas de duración. En unos pocos casos el virus pudo ser aislado de la orina. Varios estudios recientes han demostrado la asociación relativamente común entre infección por virus EB y el SGB: Dowling y Coole (23) encontraron anticuerpos IgG positivos contra el antígeno capsular en 16% de 62 casos de SGB y en 8% utilizando anticuerpos IgM específico contra EBV. Grose et al (24) demostraron presencia de anticuerpos positivos contra el antígeno nuclear del virus EB en 12 de 24 pacientes con SGB.

VIRUS DE INCLUSION CITOMEGALICA

Este virus DNA produce una marcada hipertrofia celular de lo cual resulta su nombre. La mayoría de las infecciones por CMV pasan desapercibidas. Sin embargo, las mujeres sufren infección prolongada más frecuentemente que los hombres y hay aumento en la eliminación del virus a partir

del cérvix desde el segundo trimestre del embarazo, así como en calostro y la leche durante la lactancia. En los hombres la eliminación del virus ocurre en la orina y el semen. La infección del recién nacido con CMV ocurre solamente cuando la primo infección materna ocurre en el curso del embarazo. Los hijos de madres con anticuerpos e infección crónica son asintomáticos. La infección parece mantenerse en los leucocitos y se ha asociado con transfusión sanguínea (mononucleosis postperfusión) y con transplantes de órganos. En adolescentes y adultos jóvenes el virus CMV produce un tipo de mononucleosis infecciosa con anticuerpo heterófilo negativo, caracterizada por fiebre, faringitis y fatiga. El cuadro hemático muestra aumento de monocitos y hay una discreta elevación de las pruebas de función hepática.

La incidencia de infección por CMV varía en función inversa con el nivel socioeconómico de una población y la posibilidad de infección diseminada es mayor en presencia de hacinamiento y de carencia de higiene. Por estas razones es posible que la infección por CMV sea relativamente común en pacientes con SGB en el trópico. Sin embargo, no hay ningún estudio al respecto.

VIRUS DE EPSTEIN - BARR

Este virus DNA de la familia herpes produce cuadros clínicos muy similares a los del CMV y tiene un comportamiento epidemiológico similar. Es el agente causal de la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos casi siempre positivos (reacción de Paul Bunnell). Su asociación con el SGB es bien conocida (23 - 25). El virus EB es el agente causal del linfoma de Burkitt cuya asociación con malaria, a pesar de estar bien documentada, no se entiende bien (26). Recientemente se ha demostrado que los linfocitos humanos de pacientes africanos tratados *in vitro* con virus EB producen activamente anticuerpos monoclonales contra esporozoitos de *Plasmodium falciparum*. En el caso del linfoma de Burkitt se ha postulado que la co-infección con malaria y virus EB sería necesaria para que ocurra la transformación neoplásica. El virus EB parece ser también el agente inductor de carcinoma nasofaríngeo en África y Asia (27). El virus EB tiene la capacidad de inducir el crecimiento continuo de linfocitos humanos normales en medio de cultivo. Este fenómeno denominado "inmortalización" ha sido utilizado para la producción de hibridomas para la elaboración de anticuerpos monoclonales.

Conclusiones

En resumen, el SGB ha sido asociado con un gran número de infecciones prodrómicas. De gran interés es la observación de que los virus del grupo de herpes, en particular CMV y EB, infectan una cuarta parte de los pacientes con SGB inmediatamente antes del comienzo de los síntomas neurológicos. Es posible que las alteraciones producidas por el virus en el sistema inmunitario permitan el desarrollo del SGB, o bien, que la presencia de complejos inmunitarios circulantes lesione la unidad vaso-mielina del nervio periférico. El mecanismo exacto se desconoce, así como la frecuencia de estas infecciones en pacientes con SGB en el trópico. La mejoría de pacientes con SGB tratados con plasmaféresis parece ser un fuerte argumento en favor de un factor inmune humoral (28).

Referencias

1. ASBURY, A.A. Diagnostic considerations in Guillain-Barré Syndrome. *Ann. Neurol.* 9(Suppl):1-15, 1981.
2. LANDRY, O. Note sur la paralysie escendent aigüe. *Gaz Hebdom. Med. Chir.*, 6:472-488, 1959.
3. GUILLAIN, G. et al. Sur un syndrome de polyradiculonéurite avec hyperalbuminose du LCR sans réaction cellulaire. *Bull. Soc. Med. Itöp. Paris*, 40:1462-1470, 1916.
4. ASBURY, A.K. et al. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré Syndrome. *Ann. Neurol.*, 3:565-566, 1978.
5. PRINEAS, J.W. Pathology of the Guillain-Barré Syndrome. *Ann. Neurol.* 9(Suppl):6-19, 1981.
6. WAKSHAN, B.H. and ADAMS, R.D. Allergic neuritis an experimental disease of rabbits induces by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J. Exper. Med.*, 102:213-236, 1955.
7. WHITAKER, J. N. The protein antigens of peripheral nerve myelin. *Ann. Neurol.* 9(Suppl):56-64, 1981.
8. BROSTOFF, et al. Isolation and characterization of a protein from sciatic nerve myelin responsible for EAN. *Nature*, 235:210-212, 1972.
9. LONDON, Y. On peripheral nerve membrane. *Biochem. Acta*, 249: 188-191, 1971.
10. IQBAL, A. et al. Cell mediated immunity in idiopathic polyneuritis. *Ann. Neurol.* 9(Suppl):65-69, 1981.
11. YONEZAWA, T. et al. Estudios on EAN. Demyelitation induced by sera from GBS. *París. Proc. VI Int. Congr. Pathol. París*, 1970. pp. 688-690.
12. SAIDA, T. et al. EAN induced by sensitization with galactocerebroside. *Science*, 204:1103-1106, 1979.

13. SUMMER, A.J. The physiological basis for symptoms in Guillain-Barré Syndrome. *Ann. Neurol.* 9(Suppl):28-30, 1981.
14. OSLER, W. *The principles and practice of medicine*, New York, Appleton, 1892.
15. LENEHAM, F. The Guillain-Barré Syndrome definition etiology and review of 1.100 cases. *Arch. Int. Med.*, 118:139-144, 1966.
16. TORO, G. et al. Neuroparalytic accidents of antirrabies vaccination. *Arch. Neurol.*, 34:694-700, 1977.
17. TORO G., et al. *Neurología Tropical*, Bogotá, Printer, 1983.
18. MELNICK, S.C. and FLEWETT, T.H. Role of infection in the Guillain-Barré Syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 27:395-407, 1964.
19. SCHOENBERGER, LB. et al. Guillain-Barré Syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States 1976-1977. *Am. J. Epidemiol.*, 110: 105-123, 1979.
20. LOPEZ, F. et al. An outbreak of acute polyradiculoneuropathy in Colombia in 1968. *Am. J. Epidemiol.* 98:226-230, 1973.
21. SLIMAN, N.A. Outbreak of Guillain-Barré associated with water pollution, *Br. Med. J.*, 1:751-752, 1978.
22. ESTRADA, G.R. and MAS, P. Virological studies in acute polyradiculoneuritis. Various findings in relation to coxsackie A4 virus, *Neurol. Neurocirugía psiquiatría*, 18(Suppl 2-3):527-531, 1977.
23. DOWLING, P.C. and COOK, S.D. Role of infection in Guillain-Barré Syndrome. Laboratory confirmation of Herpes viruses in 41 cases, *Ann. Neurol.*, 9(Suppl):44-55, 1981.
24. GROSE, C. et al. Primary Epstein-Barr virus infection in acute neurologic diseases. *N. Engl. J. Med.*, 292:392-395, 1975.
25. RICKER, W. et al. The association of the Guillain-Barré Syndrome with infectious mononucleosis with a report of two fatal cases. *Blood*, 2:217-226, 1947.
26. FENOGLIO, C.M. and LEFKOWITH, J.H. Viruses and cancer. *Med. Clin. N. Am.* 1112, Sept. 1983.
27. JORDAN, M.C. Latent Herpes viruses of humans. *Ann. Intern. Med.*, 100:866-880, 1984.
28. KOSKI, C.L. Guillain-Barré Syndrome. *Neurologic Clinics*. 355, May., 1984.