

## Infección por virus de la hepatitis E como factor desencadenante del síndrome de Parsonage-Turner

Miren Altuna-Azkargorta<sup>c</sup>, Laura Torné-Hernández<sup>c</sup>, Patricia Aznar-Gómez<sup>a</sup>, M. Asunción Ibiricu-Yanguas<sup>d</sup>, Amandine Ducouret<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología. <sup>b</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Centre Hospitalier Mont de Marsan. Mont de Marsan, Francia. <sup>c</sup> Servicio de Neurología. <sup>d</sup> Servicio de Neurofisiología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra, España.

Correspondencia: Dra. Miren Altuna Azkargorta. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra. Irunlarrea, 3. E-31008 Pamplona (Navarra).

E-mail: mialaz@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 07.03.16.

Cómo citar este artículo: Altuna-Azkargorta M, Torné-Hernández L, Aznar-Gómez P, Ibiricu-Yanguas MA, Ducouret A. Infección por virus de la hepatitis E como factor desencadenante del síndrome de Parsonage-Turner. Rev Neurol 2016; 62: 572-4.

© 2016 Revista de Neurología

El síndrome de Parsonage-Turner, también denominado plexitis braquial aguda o neuralgia amiotrófica, es un síndrome agudo doloroso de curso monofásico del plexo braquial de etiología no aclarada. Presenta una incidencia de 1,5 casos/100.000 habitantes, y es más frecuente en los varones entre la tercera y quinta décadas de la vida [1,2].

Es una entidad clínica probablemente infra-diagnosticada [3]. La sospecha clínica obtenida por anamnesis y exploración física es clave para el diagnóstico y el examen electromiográfico resulta de utilidad para su confirmación diagnóstica [1,2,4].

Habitualmente cursa con una omalgia aguda intensa de inicio brusco, con empeoramiento progresivo inicial, que puede durar desde horas hasta 2-3 semanas, con posterior mejoría espontánea. Tras la resolución del dolor, presenta parálisis flácida, parcheada y usualmente progresiva del hombro y la región proximal del brazo, junto con pérdida de masa muscular, con escasa o nula afectación sensitiva [4,5]. La elevación del hombro y la abducción del miembro superior son los movimientos más limitados. Hasta en un 25% de los casos la afectación puede ser bilateral [3]. El tratamiento de elección es la rehabilitación, y el papel de la corticoterapia oral en las fases iniciales es discutido. En la mayoría de los casos, la debilidad comienza a desaparecer al mes del inicio, y se objetiva una

recuperación completa en el 75% de los casos a los dos años y en el 90% a los tres años [1].

La patogenia es incierta, aunque se asume que es multifactorial [1,2,6]. Se han propuesto varios factores precipitantes, entre los que destacan infecciones víricas [7,8], postinmunización [9], cirugías [10], traumatismos, enfermedades sistémicas autoinmunes [11] o ejercicio físico extenuante.

El antecedente de síndrome febril o infección sistémica de curso subclínico previo al desarrollo de la plexitis braquial aguda apoya la teoría de que el síndrome es secundario a una respuesta inmunomediada e induce una desmielinización focal por inflamación, cuya diana es el plexo braquial [1,2].

En la búsqueda de un factor precipitante del síndrome, de forma rutinaria se realiza una analítica sanguínea con determinación de la función renal y hepática. La elevación leve-moderada de los niveles de transaminasas es un hallazgo habitual, lo que obliga a realizar serologías de herpesvirus y virus hepatótrofos (virus de las hepatitis A, B, C, D y E). La positividad para infección aguda del virus de la hepatitis E se ha constatado en distintas enfermedades neurológicas de curso monofásico, a pesar de no estudiarse de forma sistemática; entre ellos, en el síndrome Guillain-Barré, la parálisis facial de Bell, la mielitis transversa, la encefalitis y la neuralgia amiotrófica [12-15].

La infección por el virus de la hepatitis E es la causa más frecuente de hepatitis aguda en el mundo y es causa de epidemias en Asia y África subsahariana [14]. La incidencia en los países desarrollados se desconoce, aunque durante la última década se ha descrito como patógeno emergente de casos de hepatitis agudas esporádicas [14]. En los países desarrollados, la infección suele ser por el genotipo 3, autóctono, y habitualmente es de curso subclínico o cursa sólo con malestar general inespecífico [13], a diferencia del genotipo 1, responsable de un curso clínico más florido, habitual en los países en vías de desarrollo, donde causa epidemias. Es una infección fundamentalmente de transmisión fecal-oral, aunque se ha descrito transmisión por ingesta de alimentos procedentes de animales infectados y por transfusión de productos sanguíneos, y transmisión vertical en embarazadas [12]. También se ha demostrado que veterinarios y personal trabajador del sector porcino tienen mayor prevalencia de anticuerpos frente al virus, en relación con una alta

prevalencia de la infección en los cerdos y con el hecho de que las cepas víricas porcinas son genéticamente muy similares a las de los seres humanos [16].

La infección por el genotipo 3 del virus de la hepatitis E suele afectar más a los adultos de edad media y avanzada, y es el genotipo que se ha asociado a diversas manifestaciones neurológicas [13,17]. Las manifestaciones neurológicas se inician coincidiendo con la citólisis hepática y resuelven o mejoran en relación con la cinética viral [13].

**Caso 1.** Varón de 60 años, sin antecedentes personales de interés, salvo el hecho de trabajar en una granja de ganado porcino, ingresa en el hospital por presentar omalgia intensa bilateral de inicio brusco, de siete días de evolución, refractario a toma de analgésicos y antiinflamatorios habituales. Niega desencadenante identificable: no hay traumatismos, ni esfuerzos físicos destacables ni síndrome febril durante los días previos.

El dolor mejora durante los primeros días del ingreso, en tratamiento con antiinflamatorios por vía parenteral y toma de tramadol y pregabalina por vía oral. Coincidiendo con el mejor control del dolor, aproximadamente a la semana del ingreso, refiere presentar debilidad progresiva en la región proximal de ambas extremidades superiores y sensación ocasional de hormigueo en ambos brazos, sin calambres musculares asociados.

En la exploración física destaca la imposibilidad para la elevación de la extremidad superior derecha por encima de 45°, y se constata debilidad 2/5 en el músculo deltoides derecho frente a 4/5 en el izquierdo y el tríceps a 4+/5 bilateral, sin déficit motor distal en las extremidades superiores. Se constata una escápula alada bilateral, más acusada en el lado derecho. Los reflejos tricipitales, bicipitales y estilorradales son apagados, con los patelares y aquileos normales. Se objetivan fasciculaciones en ambos deltoides, más acusadas en el músculo deltoides derecho.

En la analítica sanguínea realizada en el momento del ingreso, el hemograma es normal, los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) no se encuentran incrementados de forma significativa, y el principal hallazgo es la elevación de las transaminasas: AST, 553 U/L (normal: 7-40 U/L); ALT, 1.091 U/L (normal: 10-40 U/L), y  $\gamma$ -GGT,

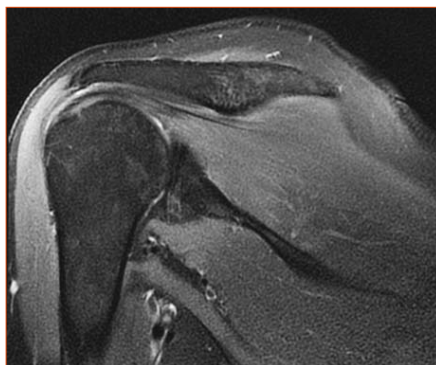
241 U/L (normal: 6-50 U/L). Las alteraciones de las transaminasas se normalizan a la semana del ingreso. Se completa la analítica sanguínea mediante determinación de proteinograma, perfil lipídico, ferritinemia, inmunoglobulinas (Ig) y complemento, todos ellos normales. Los marcadores tumorales testados son negativos. Las serologías para virus de la inmunodeficiencia humana, sífilis, *Brucella*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasma, virus de la hepatitis A, B y C, virus herpes simple, *Leptospira*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, Lyme, *Yersinia* y *Listeria* son negativas. No obstante, mediante *Western blot* se confirma positividad para IgM e IgG del virus de la hepatitis E.

Se realiza un estudio neurofisiológico, transcurridas tres semanas desde el inicio de la clínica, y se observa en el electroneurograma una marcada disminución de amplitud en los nervios axilar y musculocutáneo derechos. En el electromiograma se constata una pérdida de unidades motoras en los músculos proximales de la extremidad superior derecha y se registra actividad de deservación aguda en el músculo deltoides, y en menor medida en el bíceps y el infraespinoso derecho. Los hallazgos del estudio dentro del contexto clínico son compatibles con una neuralgia amiotrófica bilateral de carácter asimétrico, con afectación predominante de la extremidad superior derecha.

Se completa el estudio mediante resonancia magnética cervical, que muestra signos degenerativos osteodiscales sin afectación mielorrádica, y resonancia magnética del hombro derecho, en donde se identifica una leve alteración de la señal en los músculos redondo menor y deltoides, en relación con una miopatía por deservación (Figura).

Con el diagnóstico de neuralgia amiotrófica con afectación bilateral con infección aguda por el virus de la hepatitis E como probable factor precipitante, se inicia tratamiento rehabilitador en régimen ambulatorio y completo tratamiento con corticoterapia por vía oral, con dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona, en pauta descendente hasta la suspensión en cuatro semanas.

A los cuatro meses del alta hospitalaria, en los que se realiza fisioterapia ambulatoria, el paciente refiere haber experimentado franca mejoría de los síntomas, sin presentar ninguna limitación para la realización de sus actividades diarias. Refiere leve dolor en el hombro derecho que cede con la toma de un comprimido oral de paracetamol 1 g/8 h, se constata la resolución



**Figura.** Hiperintensidad de señal en los músculos deltoides y redondo menor en secuencia T<sub>2</sub> de resonancia magnética del hombro derecho.

de la debilidad de la extremidad superior izquierda, persiste una leve debilidad para elevar el brazo derecho y se objetiva una escápula alada derecha en la exploración.

**Caso 2.** Mujer de 39 años sin antecedentes personales de interés, salvo epilepsia en tratamiento con levetiracetam en monoterapia. La paciente ingresa por presentar omalgia intensa bilateral, de predominio en la región interescapular, de 48 horas de evolución acompañada de debilidad de la musculatura proximal y parestesias en la región proximal de ambas extremidades superiores. Relata cuadro de malestar general inespecífico y mialgias unos días antes del inicio del episodio.

La administración de pregabalina en dosis de 150 mg/12 h, junto con paracetamol 1 g/8 h y 12 µg de fentanilo transdérmico, es necesaria para el adecuado control del dolor.

En la exploración física se constata debilidad muscular bilateral en ambas extremidades superiores, de claro predominio proximal y con afectación más acusada de la extremidad superior izquierda. Equilibrio muscular de 1/5 en el deltoides izquierdo, frente a 3/5 del deltoides derecho, 3/5 del bíceps izquierdo y 4/5 del tríceps izquierdo. Se constata hiporreflexia bicipital bilateral.

En la analítica sanguínea realizada se detecta elevación significativa de las transaminasas: hasta siete veces la AST, 12 veces la ALT y cuatro veces la GGT. Las alteraciones de las transaminasas mejoran hasta la práctica normalización a las tres semanas del inicio del cuadro. Las serologías para virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana y Lyme son negati-

vas; se detecta inmunización frente a los virus de la hepatitis B y A, y se constata la positividad para la serología IgM del virus de la hepatitis E. Ante los hallazgos analíticos se realiza una ecografía abdominal, que es normal.

El estudio neurofisiológico realizado a los 10 días de evolución muestra signos de deservación aguda en ambos deltoides y el bíceps, junto con signos de patrón neurógeno en ambos músculos supraespinosos y el tríceps.

Se completa el estudio mediante realización de resonancia magnética de la médula cervical y del plexo braquial, sin encontrar alteraciones significativas en ninguno de los estudios.

Se establece el diagnóstico de neuralgia amiotrófica probablemente precipitada por infección aguda por el virus de la hepatitis E. Se instaura tratamiento con 20g/día de gammaglobulinas durante cinco días. Tras completar el tratamiento, la paciente es remitida al centro de rehabilitación para fisioterapia en régimen ambulatorio.

En la revisión en consultas, a los cuatro meses del inicio de los síntomas, se constata resolución del déficit motor de la extremidad superior derecha con mejoría significativa de la debilidad en la extremidad superior izquierda, y se objetiva un equilibrio motor de 3/5 en el deltoides y 4/5 en el bíceps. Dicha mejoría se constata, a su vez, en el estudio neurofisiológico de control.

Ante una omalgia aguda intensa de inicio brusco sin desencadenante traumático se debe pensar en la neuralgia amiotrófica [1,2]. La evolución clínica hacia la mejoría o la desaparición del dolor en un plazo de 2-3 semanas y el posterior desarrollo de parálisis flácida en la región proximal de las extremidades superiores orienta el diagnóstico. La realización de un estudio neurofisiológico que muestre deservación aguda derivada de neuropatía axonal [1,2], junto con señales hiperintensas en las secuencias T<sub>2</sub> en los músculos del hombro en la resonancia magnética, son altamente sugestivos, pero no específicos, para el diagnóstico [1,18,19]. Por todo ello, los hallazgos de pruebas complementarias deben interpretarse dentro del contexto clínico facilitado por la anamnesis y la exploración física para llegar al diagnóstico. El estudio neurofisiológico es la prueba complementaria de mayor rendimiento, y no es preciso completarlo mediante otras pruebas, si el contexto clínico es altamente sugestivo [1,2,5,6].

Una vez establecido el diagnóstico, se debe intentar identificar un factor precipitante. Si se constata una elevación leve-moderada de los niveles de las transaminasas en un paciente sin antecedentes de enolismo ni toma de fármacos hepatotóxicos, y con negatividad para la serología de los virus de las hepatitis B, C, D y herpesvirus, es recomendable realizar un estudio de serología del virus de la hepatitis E [12,17]. No hay que olvidar que el curso de la infección es habitualmente subclínico.

La exposición a ganado porcino hace más probable la infección por virus de la hepatitis E, aunque su prevalencia en la población general en los países desarrollados no es desdeñable [17].

La afectación clínica bilateral y asimétrica también es más frecuente en los pacientes con neuralgia amiotrófica en relación con la infección por el virus de la hepatitis E que en la neuralgia amiotrófica sin factor desencadenante identificado. Según algunos estudios, hasta en un 8% de los casos de neuralgia amiotrófica se podría identificar infección por el virus de la hepatitis E [15].

La constatación de la infección por el virus de la hepatitis E como desencadenante de una neuralgia amiotrófica no supone modificación alguna del tratamiento, y sus objetivos son: reducir el dolor, prevenir la restricción de la movilidad y recuperar la fuerza muscular. El inicio

precoz del tratamiento rehabilitador es fundamental, mientras que la eficacia de la corticoterapia o las gammaglobulinas endovenosas en las fases iniciales, basada en la hipótesis neuroalérgica del síndrome, no se ha demostrado, aunque podría tener cierto efecto para prevenir la debilidad muscular [1,2,6].

#### Bibliografía

1. Briceño-Procopio F, Rodríguez-Montero SA. Síndrome de Parsonage-Turner. Revisión bibliográfica. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología 2010; 11. doi: 10.1016/j.semreu.2010.05.002
2. Monteiro Dos Santos RB, Dos Santos SM, Carneiro Leal FJ, Lins OG, Magalhaes C, Mertens Fittipaldi RB. Parsonage-Turner syndrome. *Rev Bras Ortop* 2015; 50: 336-41.
3. Van Alfen N, Van Eijk JJ, Ennik T, Flynn SO, Nobacht IE, Groothuis JT, et al. Incidence of neuralgic amyotrophy (Parsonage-Turner syndrome) in a primary care setting – a prospective cohort study. *PLoS One* 2015; 10: e0128361.
4. Miled B, Askri A, Sadfi A, Dali N, Said W, Ben Farhat L, et al. Parsonage-Turner syndrome (acute brachial neuritis). A rare cause of scapular pain. *Tunis Med* 2010; 88: 451-2.
5. Feinberg JH, Radecki J. Parsonage-turner syndrome. *HSS J* 2010; 6: 199-205.
6. Hussey AJ, O'Brien CP, Regan PJ. Parsonage-Turner syndrome-case report and literature review. *Hand (N Y)* 2007; 2: 218-21.
7. Chebbi W, Kessomtini W, Kacem HH, Laajili H, Said W. Parsonage-Turner syndrome following varicella-zoster virus infection. *Presse Med* 2015; 44: 569-71.
8. Goaster JL, Bouree P, Ifergan C, Tangy F, Olivier R, Haenni AL. Herpes viral origin of the Parsonage-Turner syndrome: highlighting of serological immune anti-herpes deficiency cured by anti-herpes therapy. *Case Rep Neurol* 2015; 7: 110-4.
9. Fransz DP, Schonhuth CP, Postma TJ, Van Royen BJ. Parsonage-Turner syndrome following post-exposure prophylaxis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 265.
10. Verhasselt S, Schelfaut S, Bataillie F, Moke L. Post-surgical Parsonage-Turner syndrome: a challenging diagnosis. *Acta Orthop Belg* 2013; 79: 20-4.
11. Plata Bello J, Febles P. Parsonage-Turner syndrome and inflammatory bowel disease: a possible pathophysiological relationship. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 (Suppl 1): S264-5.
12. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016; 4: 1-15.
13. Deroux A, Brion JP, Hyerle L, Belbezier A, Vaillant M, Mosnier E, et al. Association between hepatitis E and neurological disorders: two case studies and literature review. *J Clin Virol* 2014; 60: 60-2.
14. Motte A, Franques J, Weitten T, Colson P. Hepatitis E-associated Parsonage-Turner syndrome, France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: e11-4.
15. Van Eijk JJ, Madden RG, Van der Eijk AA, Hunter JG, Reimerink JH, Bendall RP, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014; 82: 498-503.
16. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 117-22.
17. Perrin HB, Cintas P, Abravanel F, Gerolami R, D'Alteroche L, Raynal JN, et al. Neurologic disorders in immunocompetent patients with autochthonous acute hepatitis E. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1928-34.