

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ COMO COMPLICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE

GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME AS COMPLICATION OF DENGUE VIRUS INFECTION

FLÁVIA GÉO LATORRE¹, GEOVANNA DE OLIVEIRA MAGALHÃES¹, ISABELLE STEPHANY LIBERATO COSTA¹, LILIANE REGINA DE SOUZA MORAES¹, TOMÁS ANTÔNIO BARBOSA RAMOS¹, KARINNE NANCY SENA ROCHA¹, PLÍNIO ARISTEU MÓL BAIÃO^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH; 2. Médico graduado pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especialização em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

* Faculdade de Minas (Faminas-BH) - Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744007 pliniomol@hotmail.com

Recebido em 09/07/2019. Aceito para publicação em 15/08/2019

RESUMO

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma neuropatia parálitica grave associada a infecções por vírus como o vírus da dengue. Com o objetivo de entender os mecanismos de SGB e surtos de dengue, este estudo investiga as relações entre SGB e a dengue, visto que o vírus da dengue pode desenvolver várias manifestações neurológicas como: encefalite, mielite, mononeuropatias, encefalomielite disseminada aguda e a síndrome de Guillain-Barré. Estudos de condução nervosa mostraram uma polineuropatia sensitivo-motora predominantemente desmielinizante, consistente com a síndrome de Guillain-Barré relacionado como uma possível complicação da dengue, surgindo poucos dias após a infecção pelo sorotipo da dengue. Os mecanismos relacionados a SGB com a infecção da dengue ainda são poucos conhecidos. No entanto, há evidências de que a dengue é uma doença neurológica imunomediada, pois as mesmas substâncias pró-inflamatórias que participam da resposta imune ao vírus da dengue, fator de necrose tumoral- α , sistema do complemento, interleucinas, também têm papel importante na patogênese da SGB, que pode estabelecer a relação entre as duas doenças.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Guillain-Barré, Dengue, virologia, infecção.

ABSTRACT

Guillain-Barré syndrome (GBS) is a severe paralytic neuropathy associated with infections by viruses such as dengue virus. In order to understand the mechanisms of GBS and dengue outbreaks, this study investigates the relationship between GBS and dengue, as the dengue virus can develop several neurological manifestations such as: encephalitis, myelitis, mononeuropathies, acute disseminated encephalomyelitis and the syndrome by Guillain Barré. Nerve conduction studies have shown a predominantly demyelinating sensory-motor polyneuropathy consistent with Guillain-Barré syndrome as a possible complication of dengue, occurring a few days after infection by dengue serotype. The mechanisms related to GBS with dengue infection are still few known. However, there is evidence that

dengue is an immunomediated neurological disease, since the same proinflammatory substances that participate in the immune response to the dengue virus, tumor necrosis factor- α , complement system, interleukins, also play an important role in pathogenesis of GBS, which can establish the relationship between the two diseases.

KEYWORDS: Guillain-Barre Syndrome, Dengue, virology; Infection.

1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa causada por um arbovírus, pertencente à família Flaviviridae e transmitida por duas espécies de mosquitos, o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*.¹ Possui, atualmente, cinco sorotipos conhecidos: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 e DENV-5.¹ A entrada de sorotipos de dengue nas Américas no ano de 1990 prevalecia o tipo 2; no ano de 2000 o sorotipo 3, no ano de 2010 e 2014 prevalecia o sorotipo 4.² Quando se tem a entrada de um sorotipo tem o aumento de número de casos porque a população ainda não tem imunidade. A dengue é endêmica em países tropicais e subtropicais, principalmente no sudeste da Ásia, bacia do Caribe, América do Sul e ilhas do Pacífico.^{1,2} É uma das arboviroses mais comuns no mundo, e é o único arbovírus totalmente adaptado ao hospedeiro humano e ao ambiente, além de ser a segunda causa de infecção nos viajantes.^{1,2}

A dengue tem uma estimativa de 50 milhões de infecções por ano ocorrendo em aproximadamente 100 países endêmicos, incluindo muitos países do Sudeste Asiático.³ A disseminação global da dengue é impulsionada principalmente pelo comércio global, devido ao aumento das viagens, estratégias ineficazes de controle de mosquitos, bem como temperatura, chuva e grau de urbanização.³

O vírus da dengue pode desenvolver várias manifestações neurológicas como: encefalite, mielite, mononeuropatias, encefalomielite disseminada aguda e a Síndrome de Guillain-Barré (SGB).⁴ Em regiões

endêmicas a infecção pode ser oligossintomática ou assintomática dificultando o diagnóstico neurológico associado a infecção por dengue^{3,4}. A SGB é uma polirradiculoneuropatia desmielinizante ou axonal mediada imunologicamente, que se desenvolve após uma infecção, principalmente viral, tipicamente caracterizada por início agudo com ascendente paralisia flácida, que pode progredir para músculo respiratório ocasionando paralisia que requer suporte ventilatório^{2,3,4}. É uma doença incapacitante e é a causa mais comum de paralisia neuromuscular aguda no mundo desenvolvido^{3,4}. Em geral, o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) mostra uma dissociação proteico-citológica, a eletromiografia (EMG) da SGB demonstra uma velocidade de condução mais lenta, bloqueio de condução nos nervos motores, latências distais prolongadas e respostas F prolongadas ou ausentes⁵. Algumas infecções têm sido relacionadas com a SGB, tais como a infecção por citomegalovírus, pelo vírus Epstein-Barr, pelo *Campylobacter jejuni*, pelo HIV, pelo Herpes vírus e pela Varicela zoster^{2,3,4,5}.

A apresentação clínica da SGB foi descrita pela primeira vez por Landry em 1859⁵. A doença foi reconhecida como SGB desde 1916, quando Guillain-Barré e Strohl descreveram dois soldados franceses que contraiu a doença durante Primeira Guerra Mundial⁵. Eles descreveram as características clínicas da doença que são atualmente conhecidas, incluindo elevação da proteína do LCR⁵. A SGB tornou-se a causa mais frequente de fraqueza flácida aguda ou subaguda em todo o mundo⁶. A síndrome afeta homens ligeiramente mais do que as mulheres, ocorre durante todas as estações⁶. Com o advento de terapias imunomoduladoras, imunoglobulinas intravenosas (IVIG) e plasma exchange (PE), o prognóstico da SGB tornou-se mais acessível, apesar de que ainda alguns pacientes, particularmente aqueles que necessitam de ventilação mecânica (VM) têm prognóstico ruim e sequelas⁶.

O presente estudo tem como objetivo relacionar a síndrome de Guillain-Barré como uma complicação possível, decorrente da infecção pelo vírus da dengue e suas complicações na saúde dos indivíduos, bem como incidência e prevalência dessa polineuropatia sensitivo-motora predominantemente desmielinizante nos indivíduos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização dessa revisão de literatura, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed e Scielo, utilizando os seguintes descritores pesquisados no Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): "Guillain-Barre Syndrome"; "Dengue"; "virology"; "Infection". Considerando os critérios de inclusão de artigos, foram analisados 23 artigos no total, sendo estes limitados à língua inglesa, a publicação nos últimos dez anos, assim como o foco de estudo em humanos. Esses artigos foram selecionados por analisarem acerca da possível relação entre a Síndrome de Guillain-Barré como complicação da

infecção pelo vírus da dengue. As seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes, tempo de seguimento, estudo de casos, metodologia aplicada e resultados.

3. DESENVOLVIMENTO

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) evolui com dormência na parte inferior membros e fraqueza na mesma distribuição⁷. A progressão dos sintomas, particularmente fraqueza, pode ser rápida, resultando em quadriplegia em poucos dias^{5,6}. Aproximadamente 50% dos os pacientes atingem a fraqueza máxima por 2 semanas, 80% por 3 semanas, e 90% por 4 semanas⁶. Progressão além de 4 semanas é incomum e deve aumentar preocupação com outras doenças, particularmente desmielinização inflamatória crônica polirradiculoneuropatia (PDIC)⁶. Como a SGB é uma polirradiculoneuropatia, fraqueza pode ser mais proximal do que distal, mas na maioria pacientes, a fraqueza começa distalmente e se espalha proximalmente⁶. Em casos raros, a fraqueza pode ser localizada nas pernas apenas, dando a aparência de paraplegia, constando ausentes ou reduzidos os reflexos ou achados eletrodiagnósticos nos braços⁶. O exame sensorial pode ser normal ou apresentar deficiências menores de vibração e de propriocepção, anormalidades esperadas em pacientes com envolvimento de fibras mielinizadas⁶. Essencialmente todos os pacientes têm arreflexia ou hiporreflexia em algum momento na doença, em torno de 50% dos pacientes desenvolvem algum grau de fraqueza facial e outros nervos podem ser afetados durante a doença⁷. As alterações dos nervos cranianos podem ocasionar dismotilidade, alterações pupilares e ptose^{6,7}. A oftalmoparesia tem sido relatado em aproximadamente 20% pacientes com SGB. 30% dos pacientes com SGB desenvolvem lesão no nervo frênico, requerendo intubação e ventilação mecânicas, muitos progridem para a traqueostomia até a fase aguda da doença resolve⁷.

O envolvimento autonômico é comum na SGB, com as manifestações mais comuns sendo taquicardia, bradicardia, hipertensão e hipotensão, gástrico hipomotilidade e retenção urinária⁸. O envolvimento autonômico pode ser a causa de morte em alguns pacientes com SGB^{7,8}. Variantes da SGB incluem neuropatia axonal motora aguda (AMAN), neuropatia axonal sensitiva motora aguda (AMSAN) e síndrome de Miller Fisher, uma forma paraplégica de GBS⁸.

A dengue é uma infecção arboviral que cursa com febre, artralgia, dor de cabeça e erupções cutâneas. Manifestações neurológicas de dengue são raras, mas podem ocorrer, casos de SGB têm sido causalmente ligados a confirmação sorológica de dengue na literatura médica^{5,6,7,8,9}. A etiopatogenia da SGB após a dengue ainda não está completamente descrita, mas o mimetismo molecular causando ataque imune sobre a mielina e os axônios, e citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas e

complementos que participam na resposta imune são postulados como possíveis mecanismos⁹. Troca de plasma e imunoglobulinas intravenosas são igualmente eficazes e um dos pilares da gestão da SGB⁹. Nas regiões onde a dengue é hiperendêmico, a triagem para a doença da dengue pode ser importante em pacientes com paralisia flácida aguda^{6,7,8,9}. Os sintomas de febre, dores musculares, erupção cutânea, baixa contagem de plaquetas e o anticorpo IgM para o vírus da dengue positivo sugere confirmação da infecção viral e quadros subsequente de desenvolvimento de quadriparesia sugerem desenvolvimento da SGB^{9,10}.

Estudos de condução nervosa mostraram uma polineuropatia sensitivo-motora predominantemente desmielinizante, consistente com a Síndrome de Guillain-Barré, e está relacionado com uma possível complicação da dengue¹¹.

4. DISCUSSÃO

Muitos sintomas neurológicos estão associados à dengue, os sinais clássicos de infecção aguda são dor de cabeça, tontura, insônia, agitação, irritabilidade e depressão, tendo uma minoria dos sintomas se manifestando como encefalopatia. As sequelas pós-infecciosas são principalmente amnésia, demência, psicose maníaca, síndrome de Reye, meningoencefalite e a Síndrome de Guillain-Barré (SGB)¹². Apesar de epidemias frequentes e severas de dengue, as complicações neurológicas associadas à infecção desse vírus podem acontecer, mas são raras, pois, diferentemente de outros arbovírus, o vírus da dengue raramente afeta o sistema nervoso central^{5,11,12}. A fisiopatologia das complicações neurológicas podem ser explicadas pela ocorrência de edema cerebral, hemorragia cerebral, hiponatremia, insuficiência hepática associada à encefalopatia porto-sistêmica, anóxia cerebral, hemorragia microcapilar e liberação de produtos tóxicos, que podem ocorrer isoladamente ou em conjunto^{7,8,9,10,12}. Dentre as manifestações neurológicas que aparecem pós-dengue, a encefalite pós-infecciosa, a meningoencefalomielite, a mielite transversa, a epilepsia, os tremores, a paralisia de Bell, as mononeuropatias e a SGB destacam-se^{2,3,5,7,8,10,12}.

Os mecanismos relacionados a SGB com a infecção da dengue ainda são poucos conhecidos^{3,4,7,9,12}. No entanto, há evidências de que a dengue é uma doença neurológica imunomediada, pois as mesmas substâncias pró-inflamatórias que participam da resposta imune ao vírus da dengue, como fator de necrose tumoral- α , sistema do complemento, interleucinas, também têm papel importante na patogênese da SGB, que pode estabelecer a relação entre as duas doenças^{12,13}.

Estudos demonstraram que o início da SGB ocorreu após a recuperação da infecção inicial pela dengue, em diversos indivíduos analisados. O primeiro relato de infecção pela SGB em crianças pós-dengue é referido no estudo de SULEKHA *et al* 2004¹⁴, os autores descrevem três crianças, todas com menos de oito anos de idade, desenvolveram paralisia motora ascendente,

distúrbios sensoriais e dissociação de albuminocitologia no LCR após terem sido infectados pela dengue alguns dias antes¹⁴. Em 2004, CUNHAMATTA *et al.* 2004¹⁴, relataram o caso de uma paciente de 14 com tetraparesia flácida ascendente, fletida, com achados eletrofisiológicos consistentes com a SGB, começando dez dias após a aparição da forma clássica da dengue, houve uma recuperação funcional completa, deixando apenas uma arreflexia profunda¹⁴.

A maior parte dos estudos relatam que os sintomas neurológicos se desenvolvem entre quatro e dezenove dias após o início do quadro de dengue, normalmente apresentando tetraparesia e, a infecção frequentemente é confirmada com teste imunológico para dengue no LCR. A infecção por dengue pode ser subestimada como um agente causador da SGB. Durante o período fora da epidemia, o número de casos de SGB com sorologia positiva foi significativamente menor (7,1%) do que durante a epidemia (46,6%), esses dados mostram que a SGB determinada pela infecção por dengue tem características e prognósticos similares¹⁵.

Evidências sugerem que as manifestações clínicas da SGB são resultados de uma reação imunológica mediada por células, com um anticorpo alvo dependente do complemento, atacando as células de Schwann, essa reação é precipitada por células T ativadas, cruzando o endotélio vascular (barreira hematoencefálica) e reconhecendo um antígeno no compartimento endoneural que produzem citocinas e quimiocinas que abrem a barreira hematoencefálica e permitem a saída de anticorpos¹⁶. O termo "disfunção da barreira hematoencefálica" refere-se à permeabilidade proteica alterada do endotélio vascular no tecido nervoso¹⁶. Vários estudos de infecção de dengue demonstraram respostas imunes anormais, incluindo produção de citocinas e quimiocinas, ativação de complemento e ativação de células imunes. Além disso, respostas autoimunes podem estar envolvidas, principalmente na patogênese da fase grave da dengue. Os pacientes com dengue podem produzir anticorpos que reagem de forma cruzada com plaquetas humanas e células endoteliais, por exemplo. O anticorpo não estrutural de proteína 1 da dengue (Anti-NS1) produzido após a infecção pelo vírus da dengue é descrito como responsável, pelo menos em parte, pela reatividade cruzada das células endoteliais, mecanismos que tem importância no desenvolvimento da doença neurológica¹⁷.

A presença de um teste de anticorpos de IgM específico da dengue é uma evidência de infecção ativa ou doença recentemente adquirida. As manifestações neurológicas, os achados do LCR e o padrão da eletromiografia foram consistentes com o diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré¹⁸. Várias doenças infecciosas foram relatadas associadas à síndrome de Guillain-Barré, pois acredita-se que anticorpos e produtos das respostas celulares desencadeadas pelo micro-organismo infeccioso reajam à superfície gangliosídica do componente dos nervos periféricos^{16,17,18}. Os sintomas neurológicos geralmente

aparecem quando o paciente está se recuperando da fase aguda da infecção, particularmente em doenças virais^{6,7,10,18}. A existência de relatos prévios da Síndrome de Guillain-Barré em pacientes com dengue é um suporte adicional para uma associação entre essas doenças.

Casos relatados em estudos demonstraram que as manifestações neurológicas apareceram pelo menos uma semana após as primeiras manifestações clínicas da dengue. Um primeiro relato descreveu um homem de 46 anos que aparentemente adquiriu a doença durante uma viagem à Polinésia Francesa, localizada no centro-sul do Oceano Pacífico¹⁹. A manifestação neurológica desse paciente polinésio iniciou-se aproximadamente cinco semanas após as primeiras manifestações da dengue¹⁹. Um segundo relato de caso foi sobre uma mulher de 28 anos da Guiana Francesa, os primeiros sintomas foram a febre e a dor de cabeça seguida de dor radicular¹⁹. O diagnóstico da dengue foi baseado no soro conversão (inibição do teste de aglutinação). Um terceiro relato descreveu uma mulher de 44 anos do Caribe, com sintomas iniciais de febre, erupção cutânea, vômitos e anorexia, duas semanas depois, ela se queixou de cansaço, com dormência e fraqueza nas pernas e nos braços, após dois dias, ela se tornou incapaz de andar¹⁹. A paciente foi tratada com imunoglobulina intravenosa humana mais metilprednisolona com base em achados preliminares que sugeriam essa combinação como uma alternativa à troca de plasma com a vantagem de menores efeitos adversos e facilidade de aplicação¹⁹. Existem sugestões de que a combinação de imunoglobulina com metilprednisolona estava associada a melhores resultados do que a imunoglobulina isolada em pacientes com síndrome de Guillain-Barré^{17,18,19}. A troca de plasma e a imunoglobulina intravenosa são consideradas equivalentes em termos de eficácia no tratamento da síndrome de Guillain-Barré^{18,19}. Sugere-se que o desenvolvimento da SGB no curso da dengue nos presentes casos poderia ter sido uma coincidência, entretanto, como a síndrome de Guillain-Barré é uma doença rara, é plausível supor que as duas doenças estejam associadas^{17,18,19,20}. Estudos futuros para avaliar possíveis causas da síndrome de Guillain-Barré devem considerar a possibilidade de dengue.

O vírus da dengue pode causar um espectro de doenças variando de doença assintomática ou oligossintomática à dengue grave. A dengue tornou-se endêmica no Sri Lanka desde o início da década de 1960²⁰. Qureshi *et al.* (2009)²¹ relatou um caso de fraqueza dos membros superiores e inferiores desenvolvida após uma doença febril de 3 dias²¹. Subsequentemente, o diagnóstico da SGB foi confirmado por estudos de condução nervosa e IgM de dengue foram positivos no soro²¹. Da mesma forma, Chew *et al.* (2014)²² relataram dois casos de dengue e SGB; o primeiro caso foi uma mulher de 43 anos com febre de dengue sorologicamente confirmada desenvolvendo flacidez aguda e paralisia que requer ventilação assistida e o segundo caso de um homem de

51 anos com paralisia do nervo facial bilateral e arreflexia sem fraqueza motora²².

Sugere-se que as manifestações clínicas da SGB são resultado da resposta imunológica mediada por células para não antígenos que direcionam para o tecido nervoso do hospedeiro, conhecido como mimetismo molecular²³. Esta imune lesão pode ser direcionada para a mielina ou axônios de nervos periféricos²³. Citocinas pró-inflamatórias que participam da resposta imune da dengue têm um papel importante na patogênese da SGB^{21,22,23}. Estas substâncias químicas, como o TNF, sistema do complemento e interleucinas podem ter um papel causal na patogenia da SGB, pois pacientes com dengue associados a SGB tiveram baixa contagem de plaquetas^{20,23}. Portanto, estudos de casos clínicos relataram dengue antes da SGB indicando que existe uma correlação cruzada significativa entre a SGB e os casos de dengue no nível ecológico.

5. CONCLUSÃO

A dengue é um problema de saúde pública em muitos países e ainda pouco se sabe sobre a incidência de complicações neurológicas causadas pela infecção do vírus da dengue, mas sabe-se que essas complicações ocorrem. Portanto, é importante considerar a Síndrome de Guillain-Barré como uma possível complicação da dengue, visto que relatos demonstraram que a infecção da dengue está relacionada a respostas imunes anormais, incluindo produção de citocinas e quimiocinas, ativação do sistema do complemento e ativação de células imunes, além de respostas autoimunes que podem estar envolvidas nos efeitos patogênicos da síndrome. Os pacientes com dengue podem produzir anticorpos que reagem de forma cruzada com plaquetas humanas e células endoteliais, por exemplo, com isso anticorpo não estrutural de proteína 1 da dengue produzido após infecção pode ser responsável pela reatividade cruzada às células endoteliais, o que comprova que esse mecanismo tem relação com o desenvolvimento da doença neurológica, como a Síndrome de Guillain-Barré. A infecção pelo vírus da dengue é frequentemente confirmada com teste imunológico para dengue no LCR, evidenciando a relação da SGB com a dengue. A SGB tornou-se a mais frequente causa de flacidez aguda ou subaguda fraqueza em todo o mundo, cursando com fraqueza crescente e arreflexia ao longo de vários dias para semanas, tendo o diagnóstico pelas anormalidades na condução nervosa e elevação de proteínas no LCR. Pacientes com a SGB devem receber a melhor assistência médica gestão, incluindo os aspectos físicos e terapia ocupacional, e deve ser observado possíveis complicações como descompensação respiratória. A maioria dos pacientes com SGB conseguem recuperar completamente. Estudos futuros devem explorar os padrões dessa síndrome através de uma escala regional maior para investigar os mecanismos patogênicos das doenças em todas as áreas endêmicas, de modo a executar políticas

na elaboração de medidas apropriadas de prevenção e de controle na saúde pública.

REFERÊNCIAS

- [1] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre´ syndrome. *Lancet* 2016; 388(10045):717Y727. doi:10.1016/ S0140-6736(16)00339-1.
- [2] Esposito S, Longo MR. Guillain-Barre´ syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16(1): 96Y101. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.022.
- [3] World Health Organization (WHO). Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009
- [4] Hauser SL, Amato AA. Gullain-Barre syndrome and other immune-mediated neuropathies. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2011. p. 3473–7.
- [5] Verma R, Sharma P, Garg RK, Atam V, Singh MK, Mehrotra HS. Neurological complications of dengue fever: experience from a tertiary center of north India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14(4):272–8.
- [6] Hendarto SK, Hadinegoro SR. Dengue encephalopathy. *Acta Paediatr Jpn*. 1992; 34:350–7
- [7] Fragoso YD, Gomes S, Brooks JBB, Matta AP d C, Ruocco HH, Tauil CB, Sousa NA d C, Spessotto CV, Grippe T. Guillain-Barré syndrome and dengue fever: report on ten new cases in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(12):1039–40.
- [8] Qureshi NK, Begum A, Saha PR, Hossain MI. Guillain–Barre syndrome following dengue fever in adult patient. *J Med*. 2012; 13:246–9.
- [9] Sharma CM, Kumawat BL, Ralot T, Tripathi G, Dixit S. Guillain-Barre syndrome occurring during dengue fever. *J Indian Med Assoc*. 2011;109(9):675–82.
- [10] Patel S, Ranjan R, Verma R, Agrawal CS, Gupta P. Bilateral facial weakness following dengue fever. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016; 3:63–4.
- [11] Garg RK, Malhotra HS, Jain A, Malhotra KP. Dengue-associated neuromuscular complications. *Neurol India*. 2015; 63:497–516.
- [12] Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011
- [13] Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barre syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9:627–39. https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.811119 PMID: 23899233.
- [14] de Oliveira WK, Carmo EH, Henriques CM, Coelho G, Vazquez E, Cortez-Escalante J, et al. Zika Virus Infection and Associated Neurologic Disorders in Brazil. *N Engl J Med*. 2017; 376:1591–1593. https://doi.org/10.1056/NEJMc1608612 PMID: 28402236.
- [15] Pettersson JH, Eldholm V, Seligman SJ, Lundkvist A, Falconar AK, Gaunt MW, et al. How Did Zika Virus Emerge in the Pacific Islands and Latin America? *MBio*. 2016; 7(5). pii:e01239–16. https://doi.org/10.1128/mBio.01239-16 PMID: 27729507.
- [16] Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016; 387:1531–9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6 PMID: 26948433.
- [17] Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, Duehr J, Frere JJ, Brown JA, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting ant flavivirus immunity. *Science*. 2017; 356:175–80. https://doi.org/10.1126/science.aal4365 PMID: 28360135.
- [18] Webb AJ, Brain SA, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barre syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86:1196–201. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309056 PMID: 25540247.
- [19] Ma YM, Liu TK, Wong V. Guillain-Barre syndrome in southern Chinese children: 32 year experience in Hong Kong. *Pediatr Int*. 2010; 52:13–9. https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02951.x PMID: 19702649.
- [20] Mazarella A, Giuliani A, Scafetta N. Quantifying the Multivariate ENSO Index (MEI) coupling to CO2 concentration and to the length of day variations. *Theor Appl Climatol* 2013; 111:601–7. https://doi.org/10.1007/s00704-012-0696-9.
- [21] Hay SI, Myers MF, Burke DS, Vaughn DW, Endy T, Ananda N, et al. Etiology of interepidemic periods of mosquito-borne disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 97:9335–9. https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.9335 PMID: 10922081.
- [22] Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:935–41. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8 PMID: 27091092.
- [23] Tsuda Y, Maekawa Y, Ogawa K, Itokawa K, Komagata O, Sasaki T, et al. Biting Density and Distribution of *Aedes albopictus* during the September 2014 Outbreak of Dengue Fever in Yoyogi Park and the Vicinity of Tokyo Metropolis, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2016; 69:1–5. https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2014.576 PMID: 25766613.