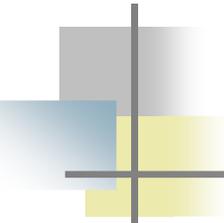


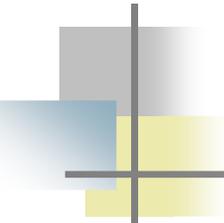
Enterovirus y manifestaciones neurológicas

Nuria López
Servicio de Pediatría
Hospital del Mar



Caso clínico 1: 2012

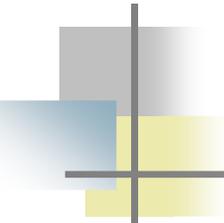
- Niña de 23 meses
 - dificultad para la marcha y bipedestación desde hace 8 horas
 - somnolencia
 - fiebre, tos y rinorrea hace 12 horas
 - no antecedentes de interés



Caso clínico 1

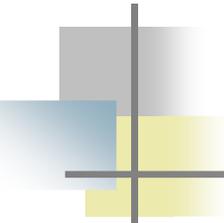
- Exploración física

- ataxia truncal, sedestación inestable, no consigue bipedestación
- temblor fino de extremidades y nistagmus horizontal agotable
- Glasgow 15, fuerza, tono y reflejos normales, no mioclonías
- vesículas en palmas y plantas pies



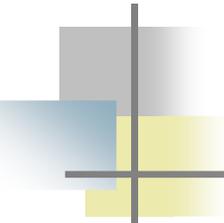
Caso clínico 1

- Exploraciones complementarias:
 - AS: PCR 0.9 mg/dL, leucocitos 10220 (40N), función renal, ionograma y glucosa normal
 - LCR: 10 células, glucosa y proteínas normales
 - RM craneal: normal
 - **PCR enterovirus heces: positiva**
PCR enterovirus LCR: negativa
 - Aspirado nasofaríngeo: rinovirus y bocavirus positivos



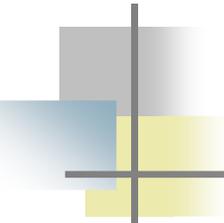
Caso clínico 1

- OD: **Rombencefalitis en contexto enfermedad boca-mano-pie**
- Tratamiento: sintomático
- Resolución clínica a las 2 semanas sin secuelas posteriores



Caso clínico 2: 2013

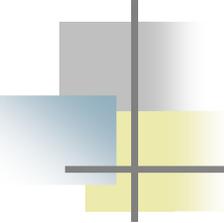
- Niño de 20 meses
 - **dificultad para la marcha y bipedestación** desde hace 2 días
 - cuadro de GEA hace 4 días
 - no antecedentes de interés



Caso clínico 2

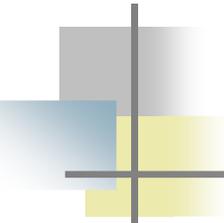
- Exploración física

- paresia asimétrica extremidades inferiores, de predominio derecho con reflejo rotuliano derecho ausente
- sedestación estable pero no bipedestación, dificultad para apoyarse en extremidad inferior derecha
- sensibilidad conservada



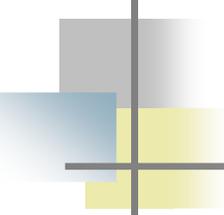
Caso clínico 2

- Exploraciones complementarias:
 - AS: PCR 11 mg/dL, leucocitos 10690 (62N), función renal y hepática, ionograma, glucosa normal
 - LCR: 0 células, glucosa y proteínas normales
 - EMG: normal
 - RM craneal y columna: normal
 - **Ag rotavirus y PCR enterovirus heces: positivos**



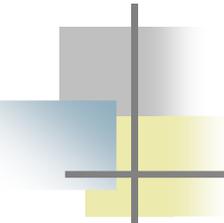
Caso clínico 2

- OD: **Síndrome polio-like**
- Tratamiento: prednisolona 2 mg/kg/día
- Resolución clínica a las 5 semanas sin secuelas posteriores



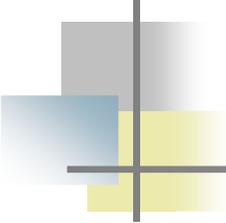
Caso clínico 3: Noviembre 2015

- Niño de 3 años
 - **dificultad para la marcha y bipedestación** desde hace 20 horas
 - dolor lumbar y extremidades
 - fiebre, tos y rinorrea 2 días evolución
 - no antecedentes de interés



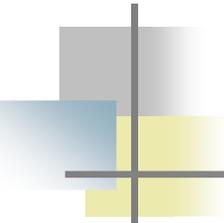
Caso clínico 3

- Exploración física
 - hipotonía de extremidades superiores e inferiores con debilidad
 - ataxia, sedestación y bipedestación inestable
 - bradipsiquia y disartria leve
 - reflejos y sensibilidad conservada
 - no movimientos oculares anormales ni mioclonías
 - micropetequias en extremidades superiores e inferiores, algún elemento en tronco y cara
 - orofaringe hiperémica



Caso clínico 3

- Exploraciones complementarias:
 - AS: PCR 0.2 mg/dL, leucocitos 10170 (49N), función renal y hepática, ionograma, glucosa normal
 - LCR: 106 células (99L), glucosa y proteínas normal
 - EEG y EMG/ENG: normal
 - RM craneal y columna: normal
 - **PCR enterovirus heces: positiva**
PCR enterovirus, VEB, VHS, VVZ LCR: negativa
 - **Aspirado nasofaríngeo: positivo a enterovirus**
 - Ac antineuronales negativos

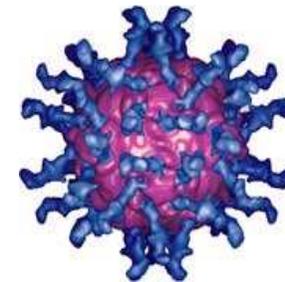


Caso clínico 3

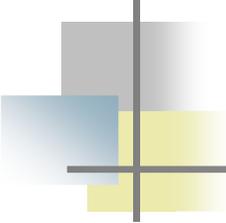
- OD: **Rombencefalitis/Encefalomiелitis**
- Tratamiento:
 - inicialmente recibe aciclovir, cefotaxima, azitromicina y bolus de metilprednisolona
 - continúa prednisolona oral en pauta descendente
- Recuperación completa a las 10 semanas

Enterovirus

- Primavera-otoño, niños <5 años
- Transmisión vía fecal-oral, gotas respiratorias
 - excreción heces hasta 2-4 semanas
- Incubación 2-10 días



Virus RNA



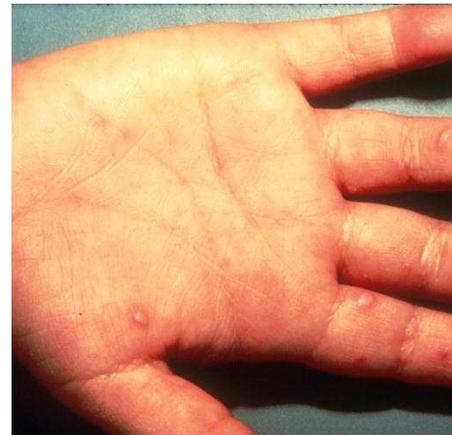
Enterovirus

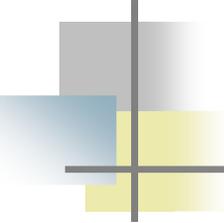
- Manifestaciones clínicas:
 - muchos casos cursan de forma asintomática
 - respiratorias: IVRS, bronquitis, neumonía
 - enfermedad boca-mano-pie, exantema febril
 - conjuntivitis hemorrágica aguda
 - sepsis, miocarditis en RN
 - neurológicas: meningitis aséptica, encefalitis, PFA

Herpangina



Enfermedad boca-mano-pie





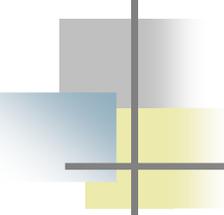
Enterovirus

- >110 tipos diferentes
- Gran diversidad genética: errores replicación viral y recombinación entre enterovirus

Table 1. Human enteroviruses: current taxonomy and associated diseases in recent outbreaks

Enterovirus species	Types	Recent outbreaks
A	Coxsackievirus A2–8, 10, 12, 14, 16 Enterovirus A71, A76, A89, A90, A91, A114, A119, A120, A121	Severe hand foot and mouth disease because of CVA6, CVA16, and A71 in many countries
B	Coxsackie B1–6, A9, echovirus 1–7, 9,11–21, 24–27, 29–33 Enterovirus B69, 73–75, 77–88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, 107, and 111	Neonatal sepsis because of CVB1
C	Coxsackievirus A1, 11, 13, 17, 19, 20, 21, 22, 24, Enterovirus C95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, 116–118 Poliovirus 1–3	Small outbreaks of cVDPV and paralytic disease to newer EV-C viruses
D	EV-D68, D70, D94, D111	Worldwide reports of EV-D68 respiratory diseases. Association with acute flaccid myelitis

cVDPV, circulating vaccine-derived polioviruses; CV, coxsackievirus; EV, enterovirus.



Brotos epidémicos: CV-A16 y A6

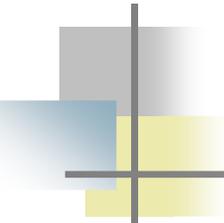
- **1957** Primera descripción enfermedad boca-mano-pie (NZ)
- **2008** Enfermedad boca-mano-pie y manifestaciones cutáneas más importantes (Europa y USA)





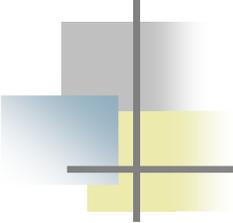
Mather EF et al. Pediatrics 2013; 132: e149-157





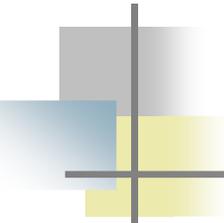
Brotos epidémicos: EV 71

- EV 71
 - genotipos A, B y C
 - subgenotipos B1 a B5, C1 a C5
 - C1, C2 Europa (C4 detectado desde 2004)
 - C4 Asia (China)



Brotos epidémicos: EV 71

- **1969** Aislamiento EV 71 en niño de 9 meses con encefalitis (USA)
- **1970s** Brotos EV 71 EBMP y complicaciones neurológicas tipo encefalitis y polio-like (Japón, Australia, USA, Europa: Suecia, Bulgaria, Hungría y Francia)
- **1997-2016** Brotos EV 71 países de Asia y Pacífico
 - Taiwan: 1997 1.3 millones de casos, 405 (0.03%) complicaciones neurológicas
 - China: 2008-2012 7 millones de casos, 70000 (1%) complicaciones neurológicas (2100 3% mortalidad), subgenotipo C4
 - Japón y Malasia: epidemias cada 2-3 años
 - Hong Kong, Singapur, Vietnam, Korea, Australia



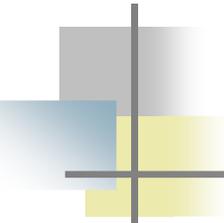
Brotos epidémicos: EV D68

- **1962** Aislamiento EV D68 4 niños infección respiratoria grave (USA)
- **2000** Manifestaciones respiratorias graves, algunos PFA
 - Brote en USA 2014: 1157 infección respiratoria grave y 107 PFA
 - Canada: 700 infección respiratoria grave y 8 PFA
 - Europa: 408 infección respiratoria grave y 3 PFA
 - Africa, SE Asia

Vigilancia de Enterovirus (VE) 2014-2016					
Año	Población vigilada	Muestras clínicas estudiadas	Muestras positivas para Enterovirus	EV caracterizados Muestras clínicas	3 Serotipos prevalentes
2014	6.418.420	5702	670 (11 %)	440 EV caracterizados LCR fundamentalmente. Ex Faríngeos, sueros y heces	Echo-6, Echo-16 y CV-A6
2015	9.372.577	6864	590 (9%)	464 EV caracterizados LCR fundamentalmente, Ex Faríngeos, sueros y heces	Echo-6, Echo-9 y CV-A6
2016	sin datos	sin datos	190*	86* EV caracterizados Sobre todo Ex faríngeo LCR, suero y heces	EV-D68 (Cuadros Respiratorios), CV-A6 y Echo-30

*Hasta mayo 2016

Catalunya EV 71 7-8%muestras
2015 20% muestras



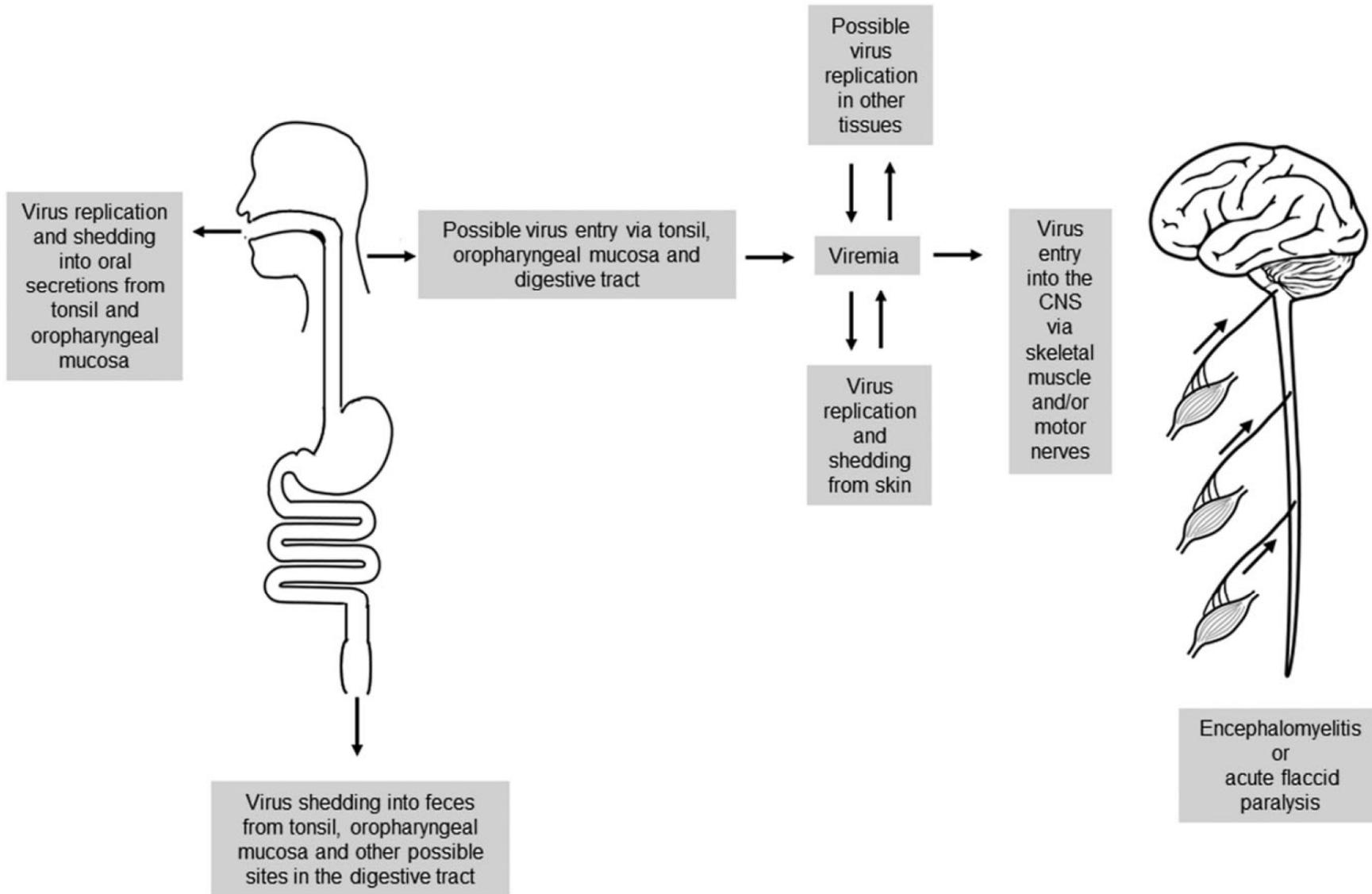
Manifestaciones neurológicas

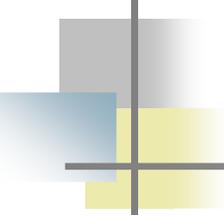
ENTEROVIRUS neurotrópico

Huésped susceptible

Invasión directa viral
Respuesta inflamatoria (citoquinas)

Fenómenos autoinmunidad?

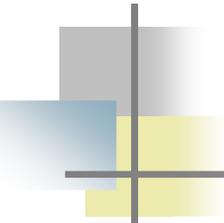




Manifestaciones neurológicas

- Meningitis aséptica

- es la manifestación neurológica más frecuente
- coxsackie B2, B5
- ECHO 4, 6, 9, 11, 16, 30
- fiebre, cefalea, vómitos, signos meníngeos
- pleocitosis LCR (linfocitos)
- buena evolución, síntomas se resuelven en 2-7 días



Manifestaciones neurológicas

- **Encefalitis**

- representa un 5% de las causas de encefalitis
- coxsackie A9, B2 y B5, ECHO 6 y 9
- fiebre, alteración nivel conciencia, convulsiones
- pleocitosis LCR (linfocitos)
- mejor pronóstico que encefalitis por otros virus

Tabla III. Diagnóstico etiológico y relación con la evolución neurológica.

	Número de casos	Porcentaje del total de la muestra (%)	Pacientes sin secuelas neurológicas al alta (%) ^a	Pacientes con secuelas neurológicas graves al alta (%) ^b
No filiada	52	65	51,2/78,8	3,8
Virus herpes simple	10	12,5	3,7/30	20
Enterovirus	6	7,5	7,5/100	0
Virus de Epstein-Barr	4	5	2,5/50	25
Rotavirus	1	1,3	0/0	0
Gripe B	1	1,3	1,2/100	0
Metaneumovirus	1	1,3	1,2/100	0
Citomegalovirus	3	3,8	2,5/66,6	33
Virus herpes humano tipo 6	1	1,3	0/0	100
Gripe A	1	1,3	0/0	0
Total	80	100	69,8	30,2

^a Porcentaje de pacientes sin secuelas neurológicas del total de pacientes de la muestra y del total de pacientes con la misma etiología; ^b Porcentaje de pacientes con secuelas neurológicas del total de pacientes con la misma etiología.

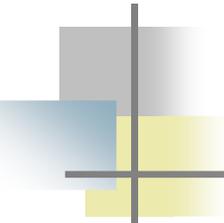
14 UCIP 2010-2013

Tabla II. Manifestaciones clínicas según la etiología.

	Desconocida (n = 51)	VHS (n = 10)	Enterovirus (n = 6)	VEB (n = 4)	CMV (n = 3)	Rotavirus (n = 1)	VHH6 (n = 1)	Metaneumovirus (n = 1)	Influenza B (n = 1)	Gripe A (n = 1)
Disminución de la conciencia	46 (90,2%)	6 (60%)	5 (83,3%)	3 (75%)	3 (100%)	1	1	1	1	1
Estupor	9 (19,6%)	2 (33,3%)	0	0	1 (33,3%)	–	1	–	–	–
Coma	6 (13%)	1 (16,7%)	0	1 (33,3%)	0	–	–	–	–	1
Glasgow al ingreso	12 ± 3,2	14 ± 5	14 ± 0,7	11,5 ± 2,8	11 ± 2,8	11	–	11	15	3
Glasgow a las 24 h	15 ± 3,4	12,5 ± 4,6	15 ± 0	14,5 ± 5,8	13 ± 2,8	12	–	13	15	3
Glasgow a las 48 h	15 ± 2,7	14 ± 4,4	15 ± 0	15 ± 1,7	14 ± 1,4	13	–	14	15	13
Fiebre	40 (78,4%)	10 (100%)	4 (66,7%)	3 (75%)	3 (100%)	1	–	1	1	1
Cefalea	15 (29,4%)	1 (10%)	0	3 (75%)	1 (33,3%)	–	–	1	1	–
Vómitos	22 (43,1%)	2 (20%)	2 (33,3%)	2 (50%)	3 (100%)	1	–	1	–	1
Convulsiones	34 (66,6%)	7 (70%)	2 (33,4%)	3 (75%)	3 (100%)	1	1	1	–	1
Desorientación	13 (25%)	3 (30%)	1 (16,7%)	1 (25%)	0	–	–	1	–	–
Alucinaciones	2 (3,8%)	0	0	1 (25%)	0	–	–	–	–	–
Confusión	11 (21,2%)	2 (20%)	1 (16,7%)	1 (25%)	0	–	–	1	1	–
Agitación	16 (30,8%)	0	2 (33,3%)	0	0	1	–	–	1	–
Afasia	7 (13,7%)	3 (30%)	0	0	0	1	–	–	–	–
Ataxia	9 (7,6%)	1 (10%)	0	1 (25%)	0	–	–	–	–	–
Rash	1 (2%)	0	0	0	0	–	–	–	–	–
Signos meníngeos	4 (7,8%)	1 (10%)	0	0	2 (66,7%)	–	–	1	–	–
Duración clínica	24 ± 38,7 h	96 ± 46,5 h	24 ± 22,1 h	5 ± 12,2 h	96 ± 36,6 h	–	6	48	–	24

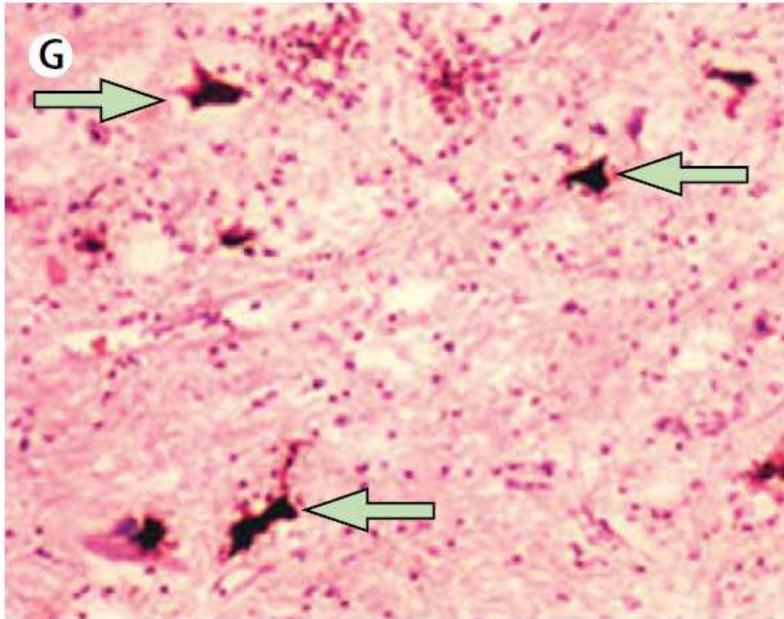
CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH6: virus herpes humano tipo 6; VHS: virus herpes simple.

Flores-Gonzalez JC et al. Rev Neurol 2015; 61: 7-13

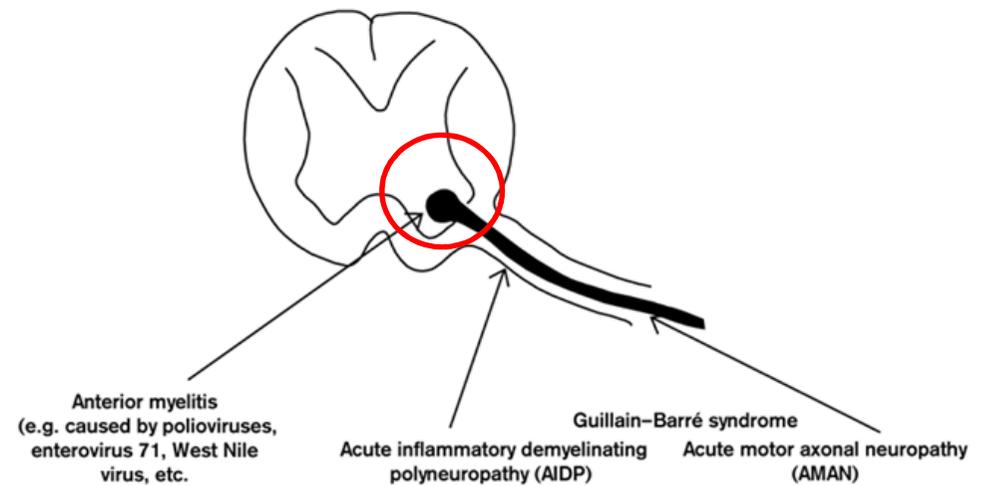


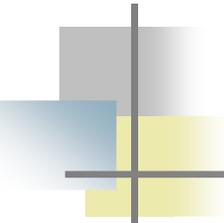
Manifestaciones neurológicas

- Síndrome polio-like o mielitis flácida aguda
 - enterovirus A71, D68, C105, D70, coxsackie A7
 - debilidad muscular proximal asimétrica
 - hiporreflexia
 - mialgia
 - sensibilidad conservada
 - parálisis bulbar (20% precisaron soporte respiratorio brote USA)



Infiltración linfocitos en asta anterior medular
Necrosis neuronas motoras





Manifestaciones neurológicas

- Síndrome polio-like
 - LCR: un 70% presentan pleocitosis
 - RM: lesiones sustancia gris asta anterior medular y a nivel tronco encéfalo
 - EMG: compatible con daño axonal motor
 - PCR enterovirus LCR normalmente negativa, positiva en heces o faringe
 - secuelas neurológicas

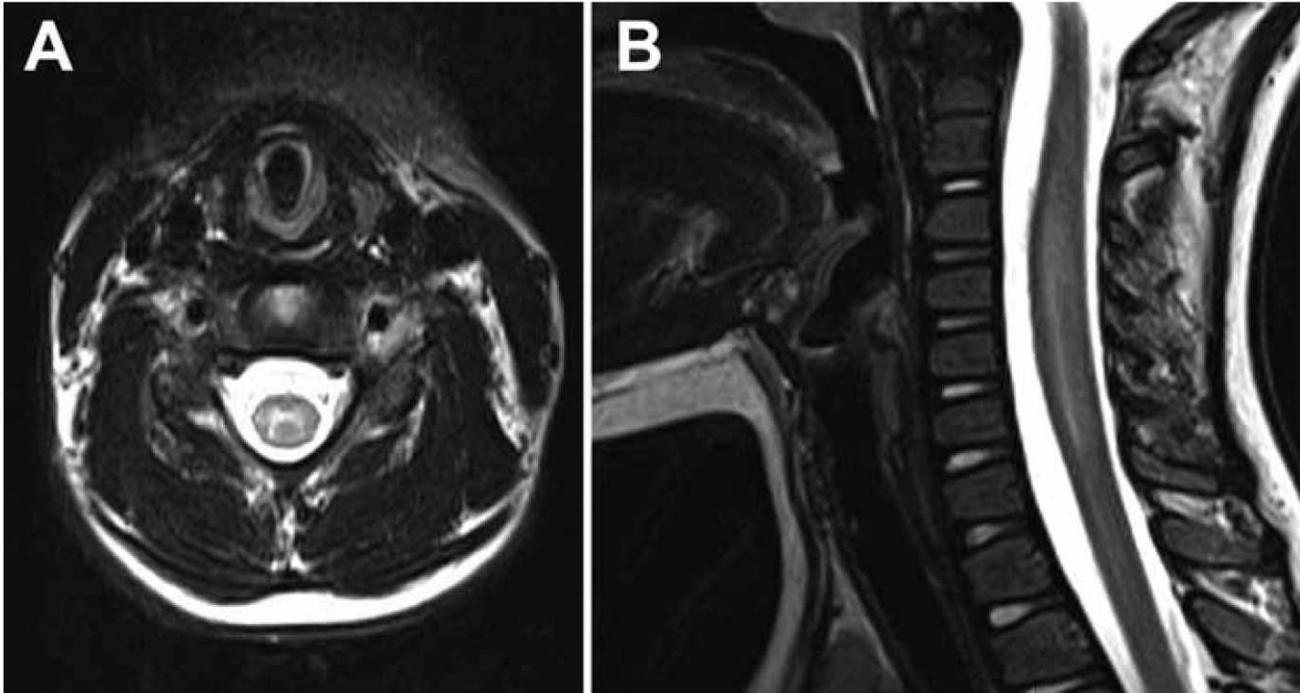


Figure. Magnetic resonance imaging of 6-year-old girl with flaccid paralysis and enterovirus C105 infection, Virginia, USA, October 2014. A) Axial T2-weighted image of the cervical spine demonstrating abnormal hyperintensity of the central gray matter (right to left). B) Sagittal T2-weighted image of the cervical spinal cord demonstrating faint longitudinally extensive central hyperintensity and associated cord edema.



FIGURE 3.

Axial T2-weighted magnetic resonance imaging (Patient #3) demonstrates selective involvement of the gray matter of the spinal cord. Note the asymmetric involvement of the left anterior horn (arrow).



FIGURE 2.

Sagittal T2-weighted magnetic resonance imaging (Patient #3) shows signal hyperintensities involving the dorsal pons and medulla (arrowhead). Also note T2 hyperintensity in several levels (C3 to C7) of the cervical spinal cord (arrow). Patient 3 presented with facial palsy only; magnetic resonance imaging clearly demonstrates spinal cord involvement as well.

TABLE.

Selected Clinical Characteristics, Treatment, and Outcome of Children With Acute Flaccid Myelitis

Patient	Age	Presenting Sign(s)	MRI Abnormality*	Treatment	Outcome
1	14 y	R + L arm weakness	C1-T10	MP, IVIG, PLEX	Ambulatory; ventilator dependent
2	7 y	R facial droop and R arm weakness	Brainstem; C1-T8	MP, IVIG	Walks with AFO
3	9 y	L arm weakness	C2-C7; patchy T4-T7	MP	L shoulder weakness
4	9 y	L arm weakness	C1-C8	MP	Proximal L arm weakness
5	7 y	R arm weakness	Pons, medulla, C1-C8	IVIG	Proximal R arm weakness
6	11 y	R facial droop	Pons, medulla, C1-C8	IVIG, MP	Normal
7	13 m	R + L arm weakness (severe)	C2-T5	MP, IVIG	Minimal weakness L hand
8	7 y	R + L leg weakness	T6-T9	IVIG	Mild R hip weakness; neurogenic bladder
9	11 y	R + L leg weakness	T2-T4	IVIG	Walks with crutches
10	12 y	R + L leg weakness	Patchy T1-T12	IVIG	Requires walker for long distances; neurogenic bladder
11	21 m	Diffuse weakness	Subtle C1-C6	IVIG	No data

Abbreviations:

AFO = Ankle-foot orthosis

C = Cervical

IVIG = Intravenous immunoglobulin

L = Left

m = Months

MP = Methylprednisolone

PLEX = Plasma exchange

R = Right

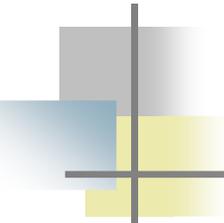
T = Thoracic

y = Years

* All abnormalities consisted of T2 hyperintensities.

Casos de Parálisis Flácida Aguda (PFA) notificadas al Sistema de Vigilancia de PFA en los que se ha identificado Enterovirus, años 2015-2016

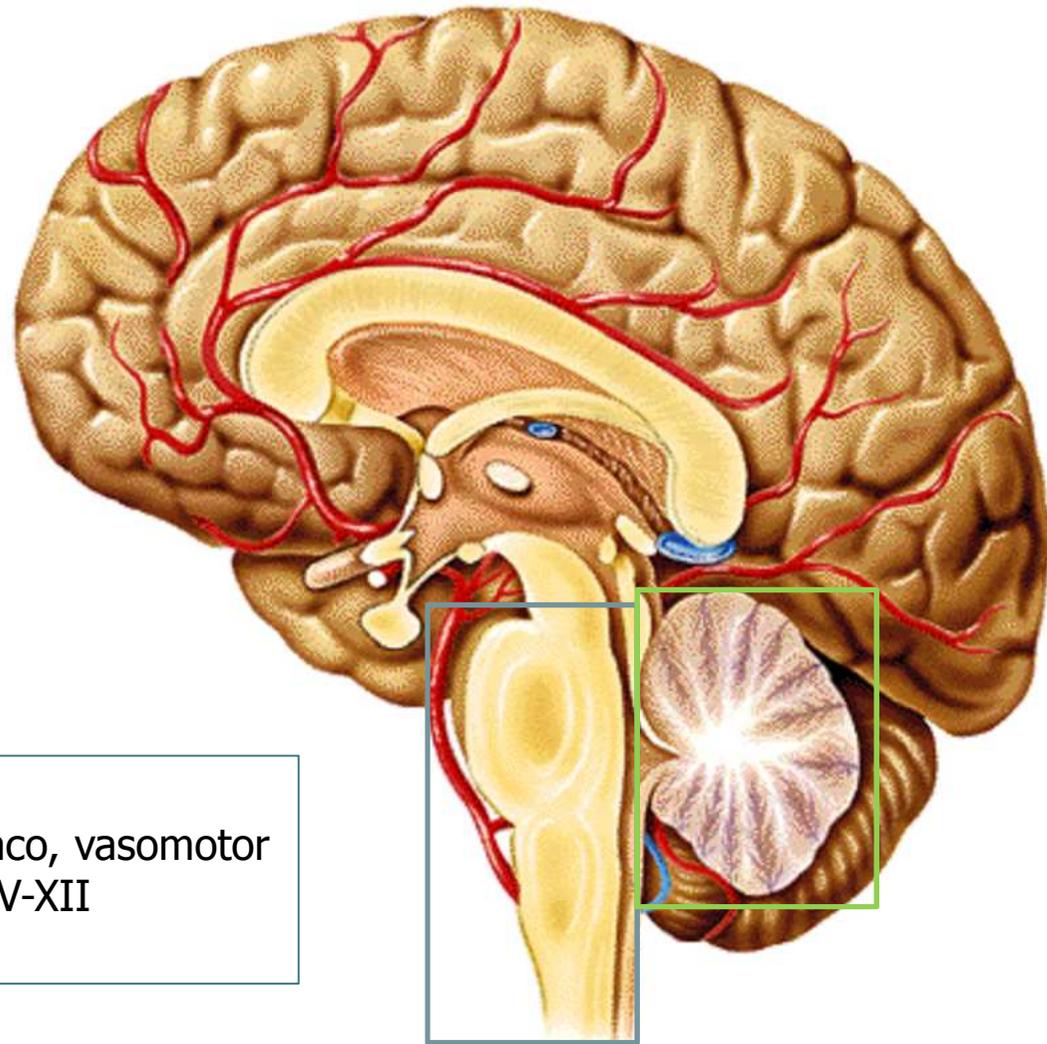
Año	CCAA	Fecha de Inicio de la Parálisis	Edad	Sexo	Localización de la Parálisis	Enterovirus	Diagnóstico de laboratorio	Diagnóstico clínico	Enfermedad residual a los 60 días
2015	Murcia	31/10/2015	1 año	H	Miembros	Coxsackievirus A22	Heces: PCR+ LCR: PCR (-)	Síndrome de Guillén Barré	Parálisis Residual
2015	Aragón	03/12/2015	4 años	H	Miembros	Enterovirus D68	Exudado respiratorio: PCR + Heces: PCR+ LCR: PCR (-)	Rombencefalitis con tetraparesia flácida	Parálisis Residual
2016	Cataluña	11/02/2016	2 años	M	Miembros y Bulbar	Enterovirus D68	Exudado respiratorio: PCR + Heces: PCR+ LCR: PCR (-)	Polirradiculonueritis / Sind Guillén/Barré	Parálisis Residual
2016	Galicia	22/03/2016	22 meses	H	Miembros	Enterovirus D68	Exudado respiratorio: PCR + Heces: PCR+ LCR: PCR (-)	Mielitis transversa aguda	Parálisis residual
2016	C Valenciana	15/02/2016	4 años	M	Miembros y Bulbar	Coxsackievirus A6	Heces: PCR+	Síndrome de Miller Fisher	Sin Parálisis



Manifestaciones neurológicas

- Rombencefalitis

- enterovirus A71
- ataxia, temblores, nistagmus
mioclonías
parálisis óculo-motora
parálisis bulbar
disregulación autonómica (HTA, taquicardia)
edema pulmonar neurogénico
disfunción miocárdica



BULBO Y PROTUBERANCIA

- Centro respiratorio, cardíaco, vasomotor
- Núcleos pares craneales: V-XII
- Ciclo sueño-vigilia

CEREBELO

- Control motor: tono muscular, movimientos voluntarios, equilibrio
- Lenguaje
- Emociones

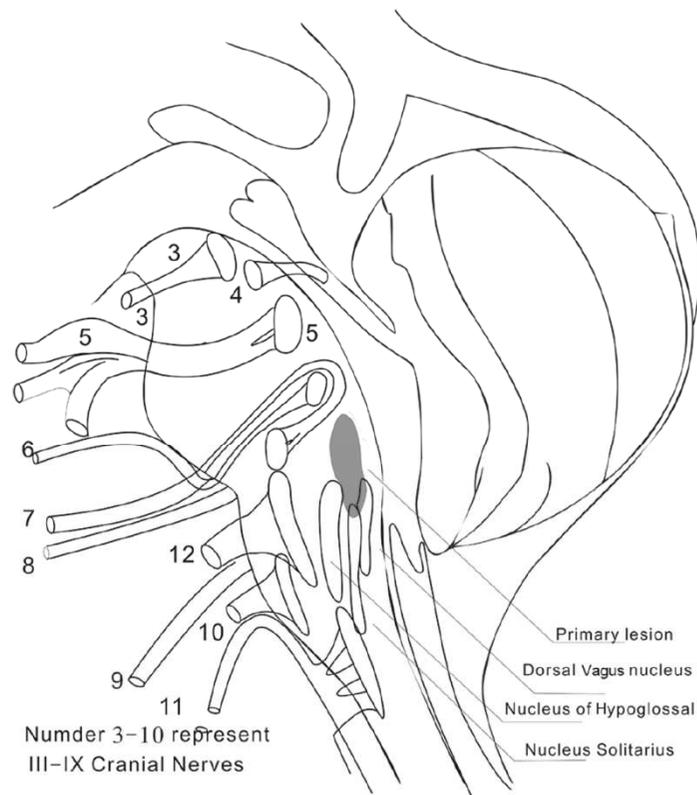
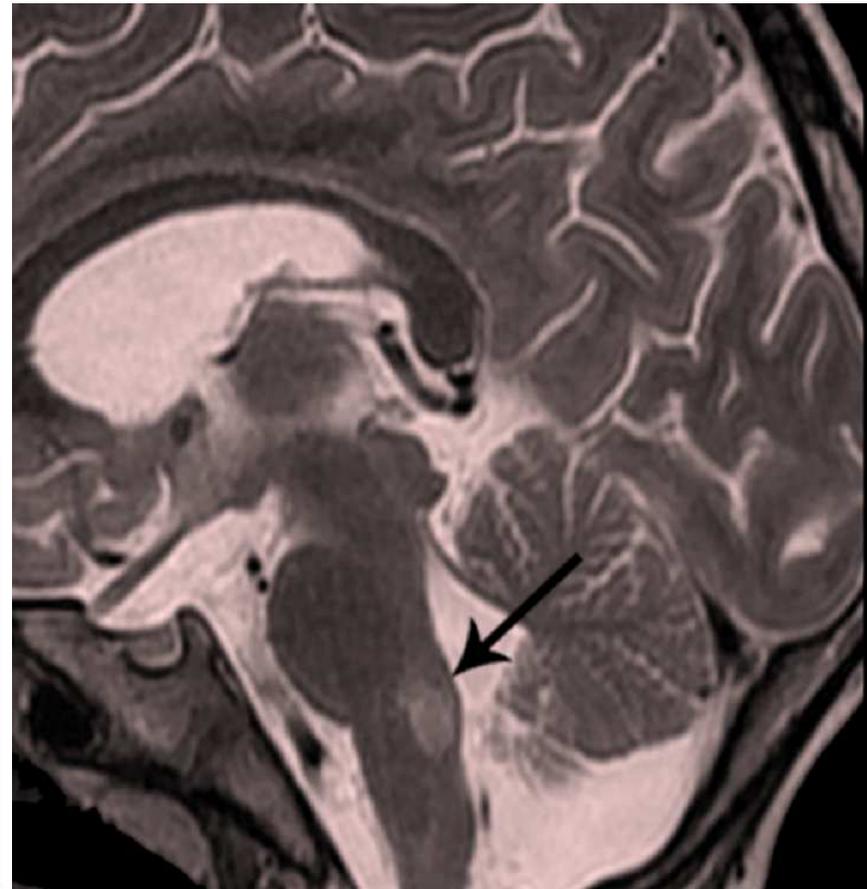
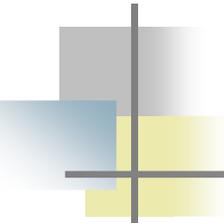


Fig. 1 Schematic diagram depicting the location of primary lesion of brainstem encephalitis. The primary lesion is located at the posterior junction region of the pons and medulla oblongata. It is usually presented as an *oval shaped fleck*, which varies from 1 to 2.5 cm in length





Manifestaciones neurológicas

- Otros: ADEM, síndrome Guillain-Barré, mielitis transversa

Original Investigation

Clinical Characteristics and Functional Motor Outcomes of Enterovirus 71 Neurological Disease in Children

Hooi-Ling Teoh, MBBS; Shekeeb S. Mohammad, FRACP; Philip N. Britton, FRACP; Tejaswi Kandula, FRACP; Michelle S. Lorentzos, MBBS; Robert Booy, PhD; Cheryl A. Jones, PhD; William Rawlinson, PhD; Vidiya Ramachandran, MBBS; Michael L. Rodriguez, FRCPA; P. Ian Andrews, FRACP; Russell C. Dale, PhD; Michelle A. Farrar, PhD; Hugo Sampaio, FRACP

Brote EV-A71 2012 Sydney, Australia

n = 61

4 (7%) muerte fulminante

57 supervivientes inicialmente

23 (40%) encefalomiелitis

20 (35%) rombencefalitis

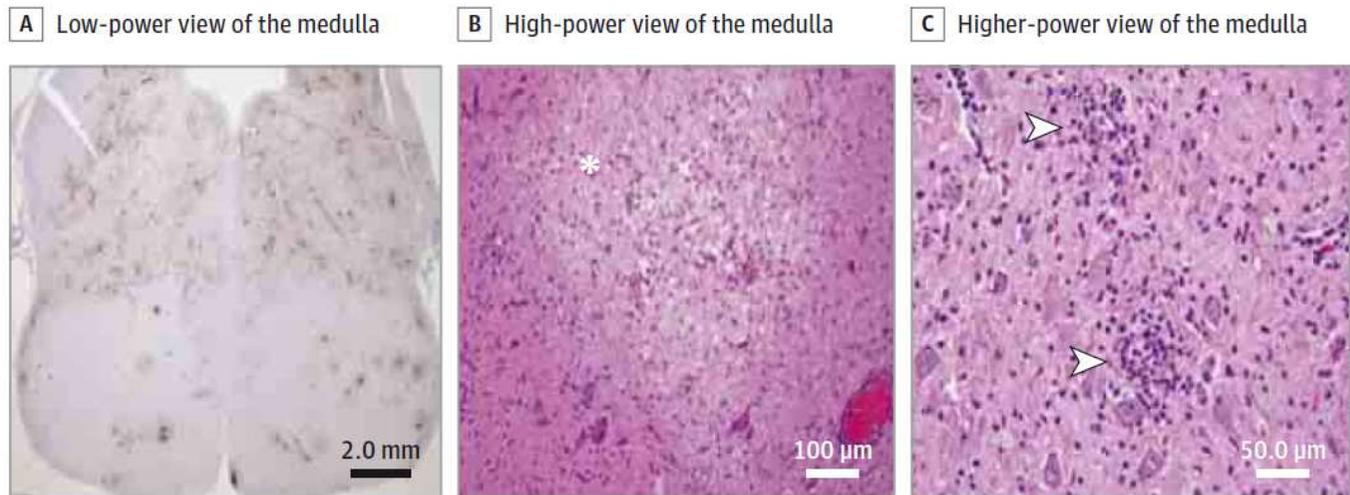
6 (11%) encefalitis

4 (7%) PFA

4 (7%) disregulación autonómica y edema pulmonar

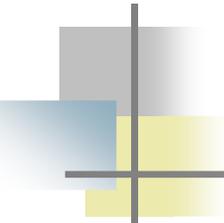
Resolución clínica 77% a los 2 meses, 90% a los 12 meses (parálisis focal residual, 1 precisaba ventilación asistida)

Figure 2. Pathological Findings Within the Brainstem in Enterovirus 71 Disease



An 18-month-old patient was seen at the hospital with a 2-day history of fever, anorexia, and vomiting. On examination, she was in shock, with supraventricular tachycardia (225 beats/min). There was ptosis and rightward deviation of the left eye, as well as right eye nystagmus. She had cardiac arrest in the emergency department and was unable to be resuscitated. A, Shown are

marked and widespread microglial activation and microglial nodules (immunostained for major histocompatibility complex class II antigens [CR3/43]). B, Foci of necrosis (asterisk) with perivascular lymphocytes (hematoxylin-eosin) are shown. C, Shown are microglial nodules (arrowheads) (hematoxylin-eosin).

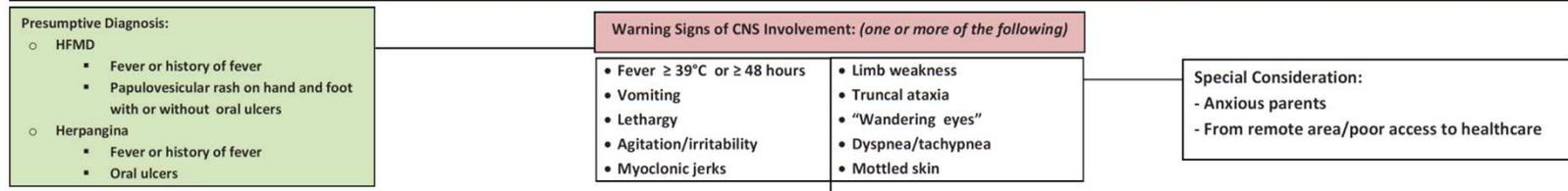


Tratamiento

- Tratamiento de soporte
- Tratamiento sin evidencia:
 - **IGIV:** Ac neutralizantes enterovirus, atenúa producción citoquinas
 - **Corticoides:** antiinflamatorio en mielitis viral
 - **Antivirales**
pleconaril, pocapavir, vapendavir, rupintrivir
otros fármacos: mefloquina, fluoxetina, amiloride

MANAGEMENT ALGORITHM OF HAND, FOOT AND MOUTH DISEASE (HFMD)/Herpangina

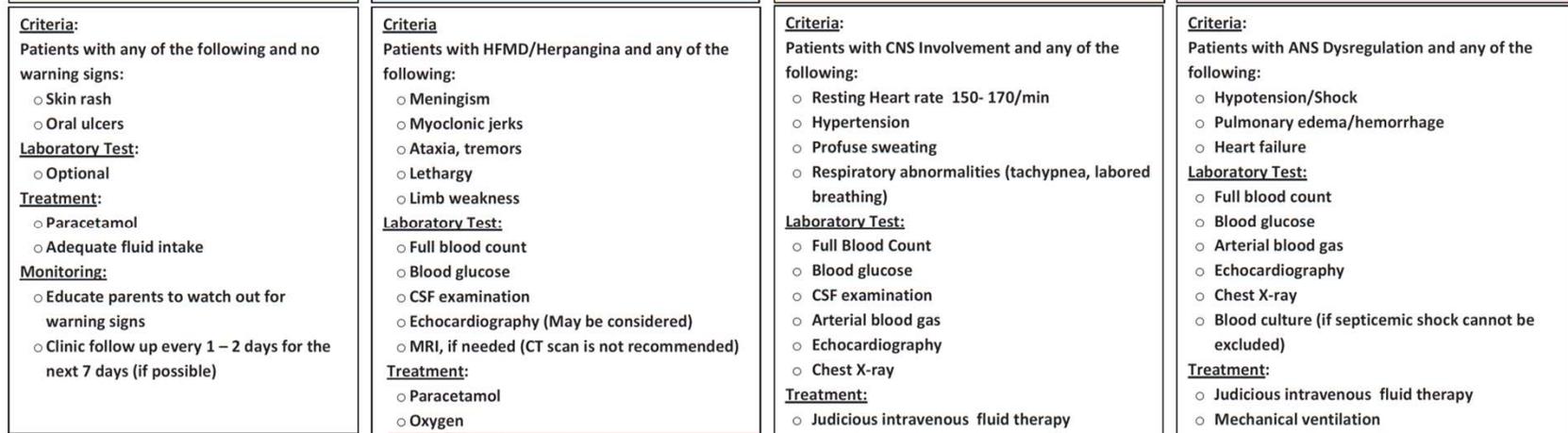
Assessment



Diagnosis



Treatment



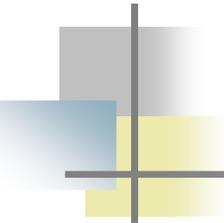
Monitoring and Reassessment

Laboratory:
Samples for virological investigation (for CNS Involvement Stage, Autonomic Nervous System Dysregulation Stage and Cardiopulmonary Failure Stage) :

- Throat Swab
- Vesicles
- Rectal Swab/Stool
- CSF

* Patients with aseptic meningitis generally have a good prognosis, IVIG is not indicated

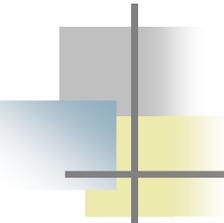
∞ Indications: Persistent and frequent myoclonus, persistent tachycardia, respiratory abnormalities, hypoxemia, fluctuating oxygen saturation level, poor tissue perfusion, altered sensorium



Brote actual Catalunya

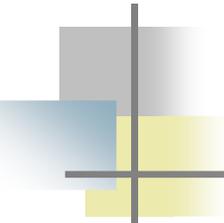
- 82 casos EV con complicaciones neurológicas (RE, PFA)
 - 65% <2 años, 59% niños
 - principalmente por EV 71
 - la mayoría se han recuperado sin secuelas

35 Barcelona
32 Tarragona
5 Girona
4 Lleida
4 Catalunya central
2 Terres de l'Ebre



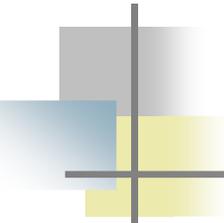
Protocolo tratamiento SP

- Si sospecha rombencefalitis o PFA:
 - IGIV 1g/24h 2 dosis
 - Bolus metilprednisolona 30 mg/kg/día (máx 1g/dosis, 3 días) + omeprazol
 - Valorar fluoxetina



Medidas prevención

- Higiene de manos y evitar transmisión respiratoria
- Desinfección de superficies
- Evitar contacto con personas enfermas (no ir al colegio o guardería)



Vacuna enterovirus 71

- Diciembre 2015: 2 vacunas aprobadas China
- Protección EBMP >90% y manifestaciones graves >80%
- No efectos adversos asociados
- No protección cruzada otros EV, posibilidad mutación genética
- Inicio a los 6-7 m (2 dosis), 3^a dosis a los 18-24m (2 dosis protección hasta 5 años)