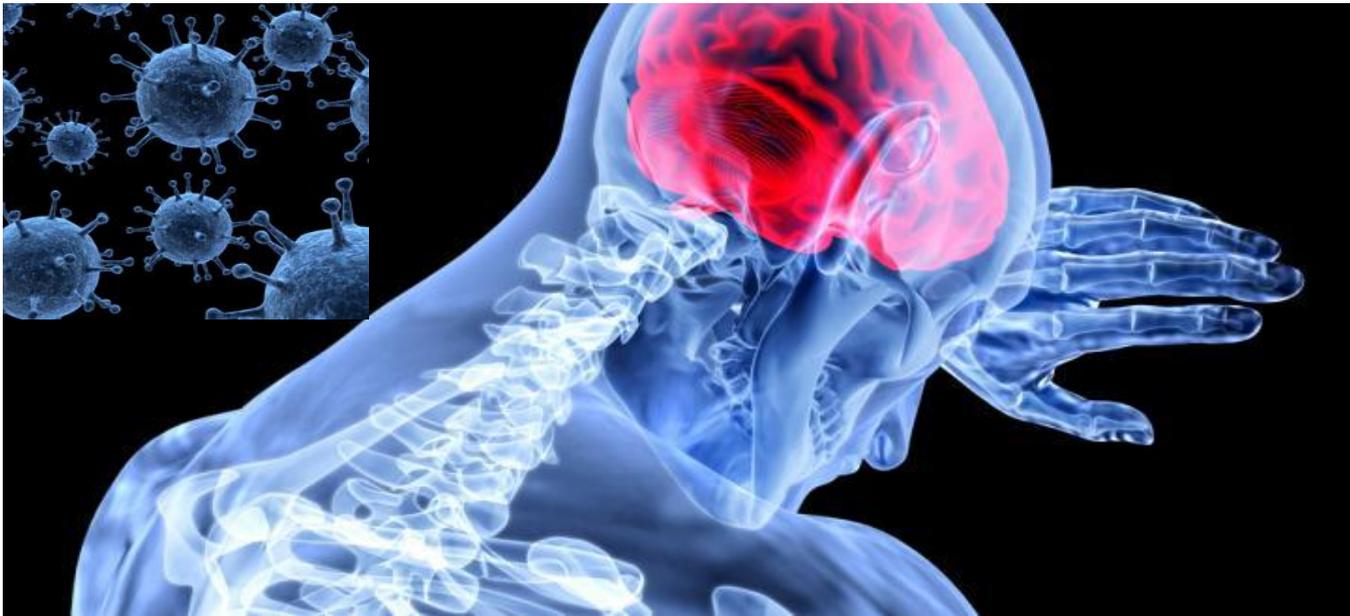


Encefalitis por Enterovirus



Inmaculada Bonilla Díaz, R1 Pediatra

Tutor: Dr. Pedro Alcalá

Colaboración: Dr. Francisco Gómez

Hospital General Universitario de Alicante

INDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. TIPOS DE ENTEROVIRUS:
PRINCIPALES CARACTERISTICAS
3. BROTE EN CATALUÑA
4. CASOS CLINICOS HGUA
5. CONCLUSIONES
6. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCIÓN

Encefalitis

Proceso inflamatorio del sistema nervioso central secundario a la acción de múltiples agentes → +frec. virus neurotropos

- **Epidemiología**: varía con edad, localización geográfica y época del año
- Causa más frecuente en nuestro país → infección por enterovirus
- Causa de mayor morbimortalidad → infección por virus herpes simple
- Incidencia en descenso con los años:
 - vacunación infantil sistemática contra virus productores de encefalitis
 - mejor control ambiental de los vectores de transmisión

Tabla 1. Causas de encefalitis en recién nacidos y niños

Causas de encefalitis o encefalopatía en RN	Frecuencia	Causas de encefalitis en niños > 1 mes	Frecuencia
Infecciones agudas		Infecciones virus	
VHS	++	Enterovirus	+++
Enterovirus	+++	Virus transmitidos por artrópodos	+
Adenovirus	+	VHS	++
<i>Streptococcus</i> grupo B	+	Virus Epstein-Barr	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	Adenovirus	+
<i>Citrobacter</i> spp.	+	VIH	+
Infecciones congénitas		Infecciones por bacterias	
Toxoplasmosis	+	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+
Rubéola	+	<i>Borrelia burgdorferi</i>	+
Citomegalovirus	+	<i>Bartonella henselae</i>	+
Sífilis	+	<i>Rickettsia rickettsii</i>	+
Enfermedades metabólicas			
Acidemia propiónica	+		
Acidemia metilmalónica	+		
Alteraciones ciclo de la urea	+		
Alteraciones SNC			
Estatus epiléptico no convulsivo	+		
Isquemia	+		
Hemorragia	+		

Modificada de Long et al¹.

RN: recién nacido; SNC: sistema nervioso central; VHS: virus herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



1. INTRODUCCIÓN

- **Manifestaciones clínicas:**

- Fiebre
- Alteración del comportamiento
- Alteración del nivel de conciencia
- Afección neurológica focal o difusa
- Recién nacidos: síntomas inespecíficos



- **Diagnóstico:**

- Antecedentes, manifestaciones clínicas, exploración física
- Estudio de LCR y determinación de PCR para virus y bacterias
- RM (técnica de elección), TC
- EEG
- Determinación de seroconversión frente a agentes sospechosos de encefalitis

- Revisar las causas infecciosas y no infecciosas **tratables**

1. INTRODUCCIÓN

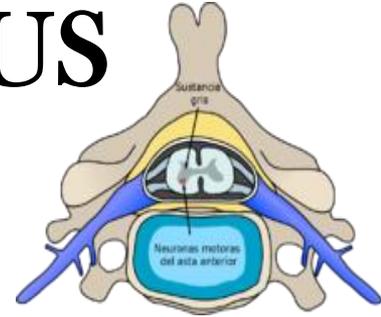
Enterovirus (EV)

Importantes patógenos para el hombre pertenecientes a la familia *Picornaviridae* (más de 300 serotipos agrupados en 12 géneros y 28 especies)

- Forman parte del género Enterovirus
- Divididos en 4 especies EV-A, -B, -C y -D
- Virus pequeños (30nm) sin envuelta, RNA de cadena sencilla y polaridad positiva
- Principales agentes víricos productores de **meningitis linfocitaria**
- Pueden causar **encefalitis/meningoencefalitis**, cuadros respiratorios, enfermedad mano-boca-pie (HFMD) y conjuntivitis hemorrágica aguda
- Menos frecuentes pero más graves: miocarditis, pericarditis y sepsis en neonatos, a menudo de curso fatal

2. TIPOS DE ENTEROVIRUS

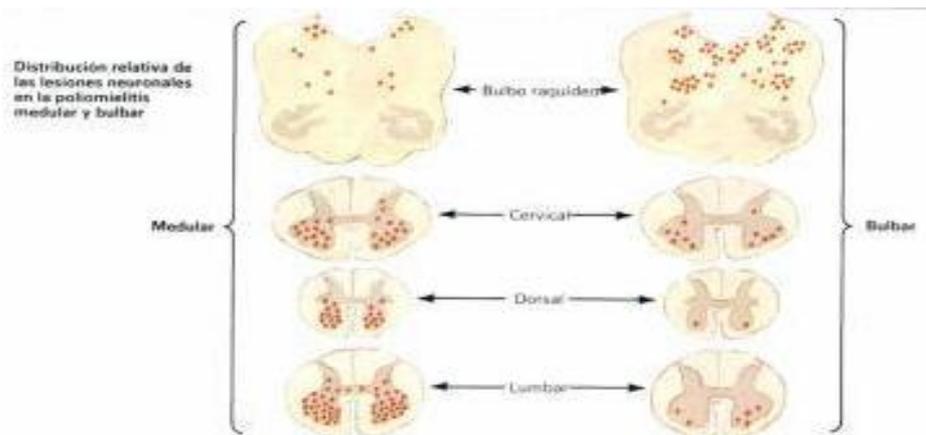
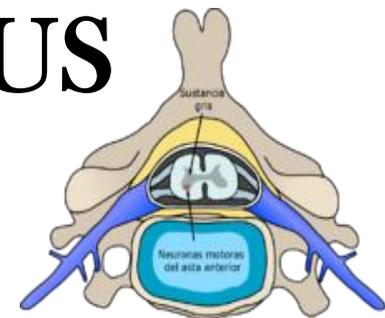
POLIOVIRUS



- Prototipo de EV, descritos en 1909 como causantes de la poliomielitis
- Formas leves: síndromes gripales o meningitis
- Formas graves: poliomielitis paralítica o parálisis flácida aguda
 - **Asimétrica + fiebre + meningismo**
 - Incluso mortal si afecta a los músculos del sistema respiratorio
 - Principalmente en niños menores de 5 años
 - Menos de 1% de los casos causan parálisis irreversible
- España “libre de polio” desde 2002 cuando la OMS lo certificó junto al resto de la región europea

2. TIPOS DE ENTEROVIRUS

POLIOVIRUS



Secuelas paralíticas de poliomielitis medular



Deformidades incapacitantes: contracturas, atrofia, escoliosis y equinovaro graves



2. TIPOS DE ENTEROVIRUS

POLIOVIRUS

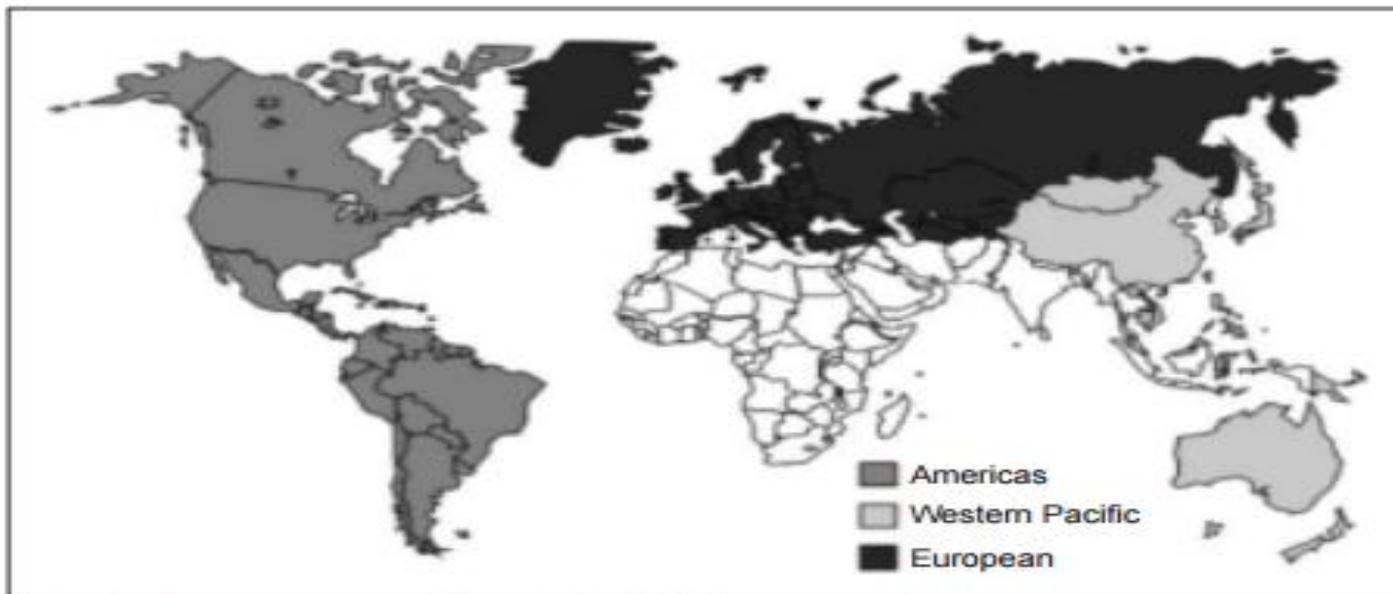
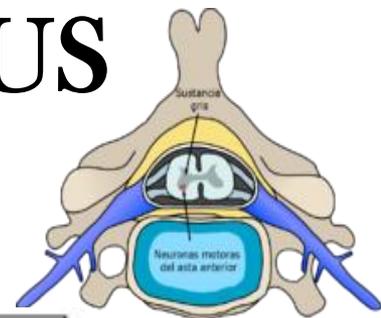


Figura 1. Regiones declaradas por la OMS libres de virus de polio salvaje.

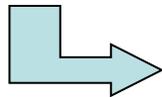
(*) Americas Region certified 1994; Western Pacific Region certified 2000; European Region certified 2002.

- Sólo en Pakistán y Afganistán la circulación de PV es endémica
- Resurgimiento de los casos de polio en más de 20 países no-endémicos → bajas coberturas vacunales, conflictos bélicos...
- El Laboratorio Nacional de Poliovirus (LNP) del Centro Nacional de Microbiología (CNM) → laboratorio de referencia en España para el estudio virológico de los casos de PFA en menores de 15 años. Acreditado anualmente por la OMS-Euro.
- Casos de PFA son de **declaración obligatoria** y requieren estudio muestras de heces que confirme que no son producidos por estos virus



ENTEROVIRUS NO POLIO

- Habitualmente infecciones banales en infancia
- Causantes de meningitis aséptica y meningoencefalitis aguda, generalmente de buen pronóstico
- Determinados serotipos → cuadros neurológicos graves:
 - rombencefalitis o encefalomielitis (serotipo A71)
 - mielitis flácidas agudas (cuadros polio-*like*, serotipo D68)
- Vigilancia virológica EV(NP)



red de laboratorios primarios CCAA
coordinados por el LNP del CNM

- El LNP caracteriza los EV que tienen importancia clínica y epidemiológica
- **NO** es obligatoria ni se extiende a todo el territorio nacional

En la última década → brotes en Asia de HFMD o herpangina por EV-A71, causantes de rombencefalitis y también parálisis polio-*like*

2012 – 2015 → brote de infección respiratoria por EV-D68 en EE. UU con agrupamiento de casos de mielitis flácida aguda

Desde febrero de 2016 número creciente de casos de enfermedad neurológica aguda asociada a EV en Cataluña

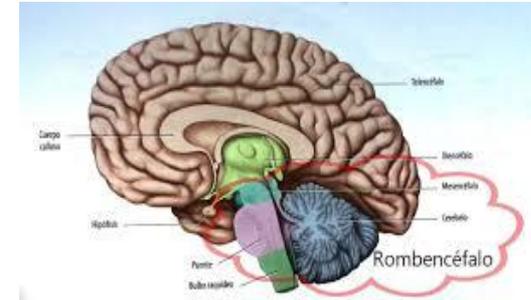
ENTEROVIRUS D68 (EV-D68): *Mielitis flácida aguda polio-like*

- EV de la especie D
- Descrito en 1962 en niños con **infección respiratoria**, se asocia a pacientes **asmáticos**
- Agosto - septiembre de 2014
 - aumento de infección respiratoria por EV-D68 en EEUU y Canadá
 - pico de edad: 6-16 años
 - porcentaje importante requirió ingreso en UCIP
 - primeras detecciones de enfermedad neurológica con **PFA** y ocasionalmente muerte
- Europa: casos descritos asociados a patología respiratoria, principalmente en Holanda y Francia

- Cuadro clínico: debilidad-parálisis progresiva con hipoarreflexia
- Neuroimagen (RM): mielitis longitudinalmente extensa con afectación predominante de la sustancia gris medular (especialmente, asta anterior), sin afectación supratentorial y ocasional afectación tronco encefálica
- LCR: Puede haber pleocitosis e hiperproteíorraquia
 - EV **no** se suele aislar → buscarlo en secreciones respiratorias o en heces
- Estudio neurofisiológico: afectación de motoneurona del asta anterior a partir de la semana, signos de denervación a las 3-4 semanas
- Poca respuesta al tratamiento con gammaglobulinas, corticosteroides en dosis altas, plasmaféresis o con antivirales como pleconaril o el pocapavir
- Mayoría persiste la debilidad pasados meses tras el cuadro agudo

ENTEROVIRUS A71 (EV-A71): *Rombencefalitis con/sin mielitis*

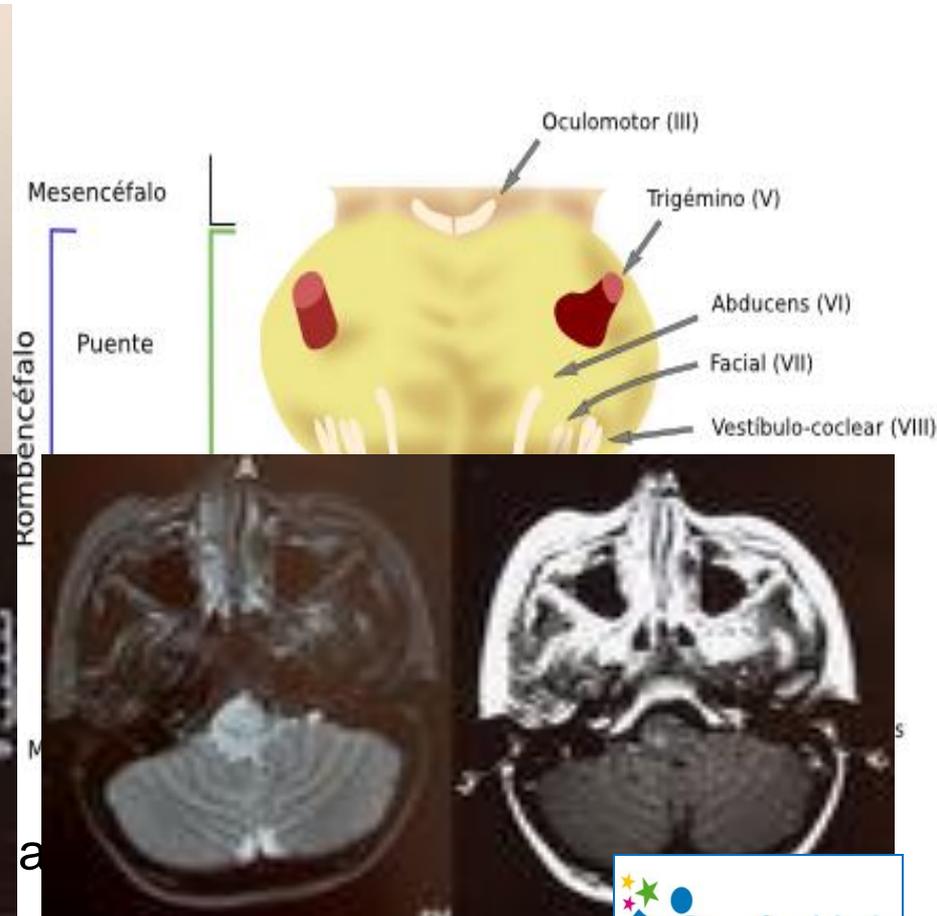
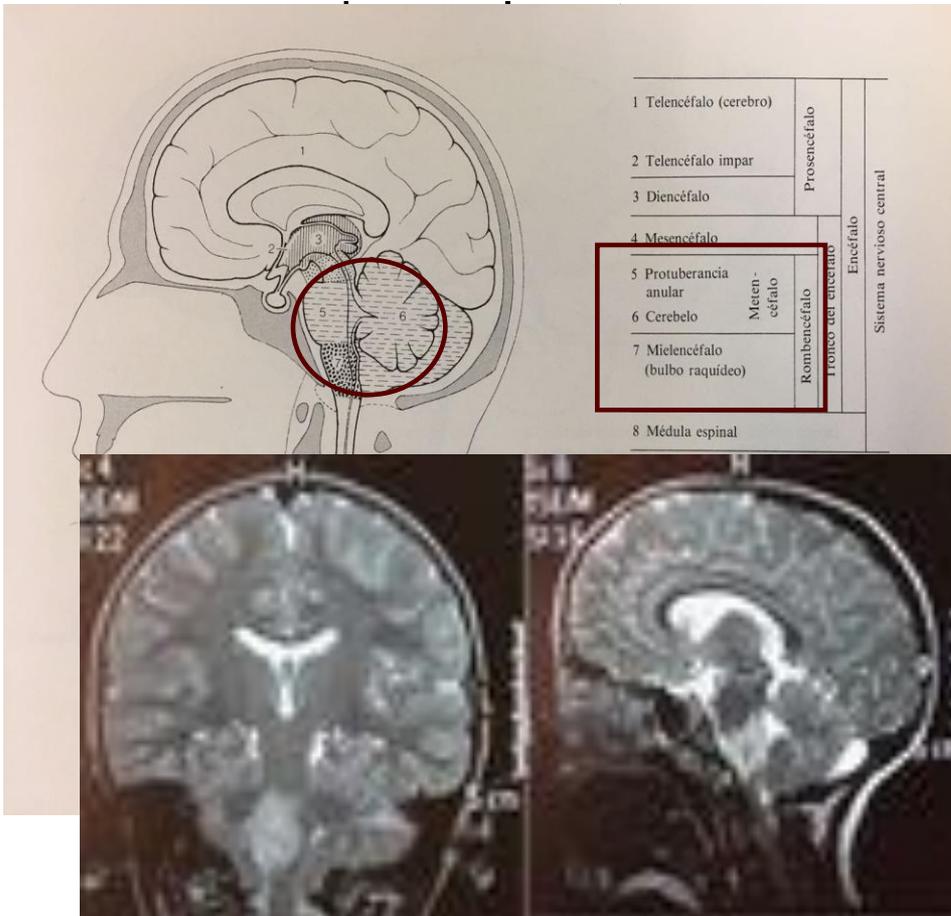
- Pertenece a la especie EV-A.
- Asociada básicamente a **HFMD** o **herpangina**
- Enfermedades neurológicas → **meningitis, encefalitis** y **PFA**
- Europa y EEUU: pequeños brotes desde que se aisló en 1969
- Asia: grandes brotes desde finales de los 90 de HFMD (en < 5 años) con alta incidencia de afectación neurológica grave
- España:
 - desde 2012 se ha triplicado asociado a síndrome febril y HFMD
 - se ha encontrado en algunos pacientes del brote de Cataluña



- Cuadro clínico:
 - Inicio: mioclonías y temblores
 - ataxia, hipotonía- debilidad, somnolencia y, en algunos casos, signos meníngeos
 - Casos + graves: afectación bulbar y parálisis de pares craneales
- Rombencefalitis es la forma + frecuente de afectación neurológica
- Neuroimagen (RM): afectación tegmental-protuberancial, acompañada o no de afectación medular
- LCR: Puede haber pleocitosis e hiperproteíorraquia
 - EV **no** se suele aislar → buscarlo en secreciones respiratorias o heces
- No asocia afectación supratentorial cortical → no crisis epilépticas: mioclonías de origen subcortical
- Mejor respuesta clínica al tratamiento con gammaglobulinas endovenosas, asociadas o no a corticoides

- Rombencefalitis por enterovirus -

- **Enfermedad inflamatoria que afecta al tronco cerebral y cerebelo**



- **Fisiopatología:** posible mecanismo inmune → lesión sustancia gris
- **Tratamiento:**
 - Uso de gammaglobulinas +/- corticoterapia en altas dosis justificado en rombencefalitis graves y mielitis
 - En estudio vacuna eficaz y segura
- **Evolución clínica esperada** → recuperación completa niños > 2 años, sin complicaciones asociadas



3. BROTE DE CASOS DE ENFERMEDAD NEUROLÓGICA AGUDA RELACIONADA CON ENTEROVIRUS EN CATALUÑA

≡ EL PAÍS 

CATALUÑA

ANDALUCÍA CATALUÑA C. VALENCIANA GALICIA MADRID PAÍS VASCO MÁS COMUNIDADES TITULARES »

ENFERMEDADES >

El brote por enterovirus deja 21 niños hospitalizados con daños cerebrales

≡ SOCIEDAD

La Voz de Galicia

f 0

0

g 2

0

Un brote de un virus con síntomas neurológicos preocupa en Cataluña

• *Salut reconoce un caso grave de enterovirus D68, con seis niños ingresados en la uci*



3. BROTE DE CASOS DE ENFERMEDAD NEUROLÓGICA AGUDA RELACIONADA CON ENTEROVIRUS EN CATALUÑA

CATALÀ | EDICIÓN IMPRESA | SUSCRÍBETE | VIVIENDA • TECNOLOGÍA | + CANALES ▼ | SERVICIOS ▼ | FOTOS | GRÁFICOS |

Temas del día | Donald Trump | Ada Colau | Frío | Cláusulas suelo | Barça | Más temas

el Periódico
SOCIEDAD

ROOM Manel, Thievery Corporation, L
Natalie Imbruglia, Sidonie, Mac
MUSIC FESTIVAL | entradas.elperiodico.cc

PORTADA | INTERNACIONAL | POLÍTICA | ECONOMÍA | **SOCIEDAD** | BARCELONA | DEPORTES | OCIO Y CULTURA | EXTRA | TELEVISION

Castellers | Ciencia | Educación | Medio ambiente | Tiempo | Sanidad | Sucesos

El brote de enterovirus de Catalunya ya ha causado tetraplejía a una niña de 3 años

- La pequeña ha ingresado en el Institut Guttmann para iniciar un tratamiento de rehabilitación
- La epidemia vírica ha provocado encefalitis a 40 menores de los que nueve estuvieron en la UCI y uno sigue grave

- Primer caso significativo: febrero de 2016
 - Parálisis flácida en una niña
 - RM → extensa mielitis longitudinal
 - EV-D68 en muestra nasofaríngea y heces
- Unos 70 pacientes marzo – mayo → rombencefalitis con o sin mielitis acompañante en RM
 - contexto de cuadros febriles asociados: HFMD o herpangina
 - contexto de meningitis aséptica : temblores, mioclonias y ataxia
- **Ausencia** de identificación del EV en el LCR pero **SI** en muestras respiratorias (naso u orofaríngeas) y fecales
- Primeros resultados → mayoría EV especie A
- Gravedad variable: mayoría leve-moderada



4. CASOS CLINICOS HGUA

- **AS:** PCR 0.28, 13370 leucocitos (neutrófilos 42.30%, linfocitos 45%), hemoglobina 10.5 g/dl, plaquetas 315000

- **PL:** liquido claro con presión normal.

- Bioquímica LCR: glucosa 69, proteínas 25, leucocitos 78, mononucleares 92%.

- PCR EV, VHS, CMV, VVZ, VEB negativos; cultivo negativo

- **FROTIS FARINGEO Y RECTAL:** PCR enterovirus **positivo**

- **EEG:** dentro de los limites de la normalidad

- **RMN CEREBRAL:** discreta hiperintensidad en fosa posterior de los núcleos dentados y en el pedúnculo cerebeloso medio izquierdo, No presentan restricción de la difusion ni realce tras la administración de contraste paramagnético iv. A nivel supratentorial sin alteraciones

EVOLUCIÓN



evolution

- Inicia tratamiento con aciclovir y pasa a planta
- Empeoramiento de la situación clínica → somnolencia, mioclonias y movimientos estereotipados en manos y boca que ceden con clonacepam
- Ingreso e intubación orotraqueal en UCIP durante 24 horas
- Mejoría progresiva del temblor, hipotonía de MMII y dismetría
- A las 72h pasa a planta ante estabilidad
- **Al alta:** buen estado general, consciente y orientada, exploración normal, no secuelas neurológicas

EVOLUCIÓN



upwards

- Comienza tto ATB con cefotaxima y vancomicina
- Persistencia de fiebre, temblores y sensación de miedo al conciliar el sueño → Se inicia aciclovir
- Espasmos/mioclonías y cuadro confusional intermitente → ingreso en UCIP
- Mejoría progresiva, debilidad de MMII → paso a planta
- **Al alta:** buen estado general, exploración normal, no secuelas neurológicas, recupera marcha

Serotipo...

EV-A71

March 2016

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

Hooi-Ling Teoh, MBBS^{1,2}; Shekeeb S. Mohammad, FRACP^{3,4}; Philip N. Britton, FRACP^{4,5,6}; [et al](#)

➤ [Author Affiliations](#)

JAMA Neurol. 2016;73(3):300-307. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4388

- Estudio prospectivo: 61 pacientes con enfermedades neurológicas relacionadas con EV en Sydney (1 de enero - 30 de junio de 2013)
- Rango de edad: 0-16 años
- Test de laboratorio: AS, estudio LCR, PCR en heces, frotis faringeo y rectal
- RMN
- Terapia médica según guías OMS de 2011
 - Ig (1g/kg/día por 2 días)
 - metilprednisolona (20-30 mg/kg/d por 3-5 días) o dexametasona (0,4 mg/kg/d por 2 días)

Resultados:

- 4 muertes precoces
- Enfermedades neurológicas incluían:
 - encefalomiелitis (40%)
 - encefalitis con afectación del tronco (35%)
- Síntomas iniciales:
 - Fiebre (100%)
 - sacudidas mioclonicas (86%)
 - ataxia y vómitos (54%)
 - Otros: debilidad 40%, retención urinaria 29%, convulsiones 22% y afectación de algún par craneal 7%
- RNA Enterovirus: heces y frotis rectal (95%), nasofaríngeo (85%), y en LCR (24%)
- RMN anormal en 63%
- 51% recibió tratamiento inmunomodulador

Figure 1. Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients With Enterovirus 71

A Cervical and thoracic spinal cord



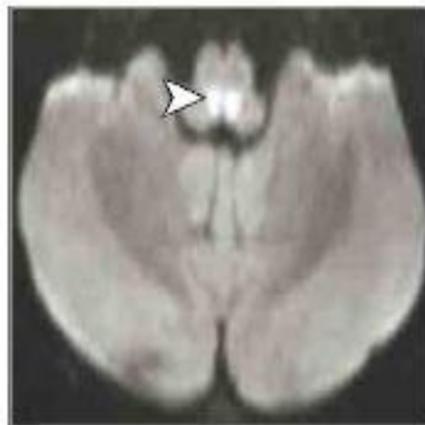
B Ventral lumbar nerve roots



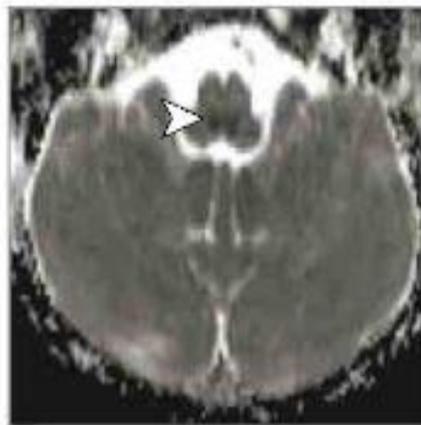
C Peripheral nerve roots



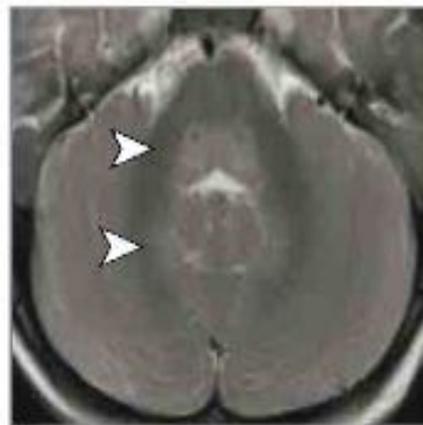
D Dorsal medulla of the brainstem



E Dorsal medulla of the brainstem



F Dorsal pons and dentate nuclei of the cerebellum



The arrowheads point to the findings in A through F. A, T2-weighted signal hyperintensity and expansion. B, Gadolinium enhancement. C, Gadolinium enhancement. The arrowhead is intervertebra diffusion. E, ADC coefficient map hyperintensity.

A los 12 meses:

- 90% no alteraciones motoras/neurológicas
- Parálisis focal → alteración mas común persistente

5. CONCLUSIONES



- Enterovirus → importantes patógenos para el hombre
- Mayoría infecciones banales
- También causante de enfermedades neurológicas graves
- Determinados serotipos relación con ciertas manifestaciones clínicas
- Casos de PFA son de **declaración obligatoria** y requieren estudio muestras de heces
- Rentabilidad de encontrar EV en LCR muy baja → realizar frotis rectal y faríngeo
- Detección de EV por PCR → enviar al Laboratorio de Enterovirus del CNM las muestras positivas para su serotipado posterior

6. BIBLIOGRAFIA

- <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/encefalitis.pdf>
- <http://www.analesdepediatria.org/es/rombencefalitis-por-enterovirus/articulo/S1695403311005595/>
- <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/enterovirusseip.pdf>
- <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2482645>
- <https://www.sma.org.sg/UploadedImg/files/SMJ/epub/OA-2015-140-epub.pdf>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5099286/>