

Importancia de los enterovirus en neuropediatría: de los poliovirus a otros enterovirus

María Cabrerizo, Grupo para el Estudio de las Infecciones por Enterovirus y Parechovirus

Resumen. Los enterovirus son unos de los virus humanos más comunes en todo el mundo. Se han identificado más de 100 serotipos distintos que pueden causar diversas patologías clínicas, aunque las más frecuentes son las que afectan al sistema nervioso central, como meningitis aséptica, encefalitis o parálisis, que en algunos casos pueden ser muy graves e incluso mortales. En los últimos años, se han descrito brotes por enterovirus asociados a nuevas enfermedades en todo el mundo, de tal manera que algunos serotipos se consideran patógenos 'emergentes'. Sin embargo, el conocimiento que tenemos sobre estos virus, especialmente sobre los enterovirus no polio que producen neuropatologías, todavía es limitado. Los sistemas de vigilancia resultan fundamentales para entender la epidemiología de las infecciones por enterovirus y poder prevenir y actuar frente a futuros brotes o epidemias.

Palabras clave. Enterovirus. Epidemiología. Neurotropismo. Serotipos emergentes. Vigilancia.

Introducción

Los enterovirus (EV) son virus ARN que pertenecen al género *Enterovirus* dentro de la familia *Picornaviridae*. Este género está formado por 12 especies. Si exceptuamos los rinovirus (recientemente incluidos en el género), hasta el momento se han descrito 106 tipos de EV que pueden infectar humanos y que actualmente se clasifican en cuatro especies: EV de la especie A (EV-A), que incluye muchos coxsackievirus (CV)-A, como CV-A16 o CV-A6, y también el EV-A71; EV-B, donde se agrupan todos los echovirus (E) y los CV-B1 a B6; EV-C, con los poliovirus (PV) y algunos CV-A; y EV-D, donde se encuentra el EV-D68 [1]. Son virus ubicuos, que circulan en todo el mundo durante todo el año, aunque en países templados presentan estacionalidad, con una mayor incidencia durante los meses de primavera y principios de verano. Las infecciones por EV pueden producirse a cualquier edad, pero son más frecuentes en población pediátrica. En Estados Unidos, se estima que los EV infectan a 50 millones de personas anualmente, causando de 30.000 a 50.000 hospitalizaciones [2].

Los EV se transmiten por vía oral-fecal principalmente, pero también a través del contacto con secreciones como las respiratorias, produciéndose una primoinfección en la mucosa de la orofaringe. Después pasan al tracto gastrointestinal, donde también se replican, y se eliminan a través de las heces. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero los EV pueden llegar, a través de la sangre, a diferentes órganos o tejidos e infectarlos, produciendo

un amplio abanico de patologías según el tipo de células que infecten, desde cuadros respiratorios, conjuntivitis hemorrágica, exantemas o enfermedad mano-pie-boca, hasta patologías neurológicas, miocarditis y sepsis neonatal [3]. Las infecciones del sistema nervioso central son las más frecuentes. Se considera que los EV son los principales causantes de las meningitis de origen vírico (asépticas), aunque también pueden producir encefalitis, meningoencefalitis, parálisis o mielitis flácida aguda (PFA/MFA) y ataxia [4]. En las infecciones por EV, la respuesta inmunológica humoral es importante, de tal manera que suelen cursar de forma benigna en la mayoría de los casos. Sin embargo, en algunos pacientes, como los neonatos o los inmunodeprimidos, la infección puede producir una enfermedad neurológica o sistémica grave que incluso acabe provocando la muerte [5].

En general, no existe una relación directa entre serotipo de EV y patología clínica: el mismo serotipo puede producir diferentes síndromes y una misma sintomatología puede estar causada por distintos serotipos de EV. Además, no todos los serotipos presentan el mismo patrón de circulación: los hay endémicos, como el CV-A9, que circulan todos los años con mayor o menor incidencia, y epidémicos, que se detectan cada 3-4 años y se producen picos o brotes (p. ej., E-5). En consecuencia, algunos tipos de EV se han asociado con la emergencia de nuevas o específicas enfermedades y otros han emergido causando grandes brotes de importancia en salud pública. Por ejemplo, la conjuntivitis hemorrágica aguda es una enfermedad que se describió por pri-

Unidad de Enterovirus y Gastroenteritis Virales. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. María Cabrerizo Sanz. Unidad de Enterovirus y Gastroenteritis Virales. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Ctra. Majadahonda-Pozuelo, km 2. E-28220 Majadahonda (Madrid).

E-mail:

mcabrerizo@isciii.es

Grupo para el Estudio de las Infecciones por Enterovirus y Parechovirus (PH15CIII-00020):

E. Ojeda, G. Megías, A. Cilla (Complejo Asistencial de Burgos); M. Aranzamendi (Hospital de Cruces, Bilbao); M.P. Romero, C. Calvo Rey (Hospital La Paz, Madrid); F. Martín del Valle, M.J. Santos (Hospital Severo Ochoa, Madrid); C. Muñoz Almagro, C. Launes, D. Casas, A. Valero (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona); A. Moreno Docón, A.I. Menasalvas (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia); J. García Costa, L. Reis Iglesias (Complejo Hospitalario de Ourense); M. Pérez Ruiz, S. Sanbonmatsu, M.J. Salmerón, J.L. Santos Pérez (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); C. Pérez, J. Poch Páez (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); N. Rabella, M. del Cuerdo, E. Moliner, P. Marín (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); A. Martínez Sapiña (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); A. Navascués, N. Viguria (Complejo Hospitalario de Navarra); S. Rey Cao, M.M. Portugués, M.L. González Durán (Complejo Hospitalario de Vigo); A. Hernández, B. Rivaya, M. Menéndez (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona); M. Cabrerizo, A. Otero, R. González, G. Fedele (CNM, ISCIII); N. Pérez Perea (CNE, ISCIII); M. Sáiz (CBMSO, CSIC-UAM, Madrid).

Aceptado:

10.04.17.

Cómo citar este artículo:

Cabrerizo M, Grupo para el Estudio de las Infecciones por Enterovirus y Parechovirus. Importancia de los enterovirus en neuropediatría: de los poliovirus a otros enterovirus. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 3): S35-S38

mera vez en los años setenta, asociada a la emergencia de EV-70 y una variante de CV-A24. El EV-A71 causa grandes epidemias de enfermedad mano-pie-boca en todos los países del sudeste asiático desde finales de los años noventa, con una importante incidencia de casos con complicaciones pulmonares y neurológicas graves [6].

En la actualidad no existen terapias antivirales específicas para las infecciones por EV, aunque en los últimos años se ha incrementado el desarrollo de fármacos como el pleconaril, para el tratamiento de infecciones neonatales graves, o de vacunas frente a las cepas de EV-A71 que circulan en Asia [7].

Infecciones neurológicas por enterovirus

Poliovirus

Los PV fueron los primeros EV que se identificaron a principios del siglo XX como causantes de la poliomielitis parálisis (o PFA), la forma más grave de la infección, que puede ser permanente e incluso mortal si afecta a los músculos del sistema respiratorio. Las PFA se producen principalmente en niños menores de 5 años. Menos del 1% de casos sufren parálisis irreversible (5-10% de ellos afectan a la musculatura respiratoria). Esta enfermedad está a punto de ser erradicada gracias al uso de vacunas y a la Iniciativa Global de Erradicación de Polio (GPEI) que comenzó en 1988 impulsada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asamblea Mundial de la Salud. Actualmente, sólo en Pakistán, Afganistán y Nigeria la circulación de PV es endémica, con 37 casos notificados en 2016 [8]. Sin embargo, en los años previos ha habido un resurgimiento de los casos de polio en más de 20 países no endémicos debido a las bajas coberturas vacunales y por los conflictos bélicos en algunas de estas zonas. Así, en la actual etapa de preerradicación, la OMS insiste, a través de la GPEI, en seguir manteniendo altas coberturas vacunales y extremar la vigilancia activa de los casos.

En España, los casos de PFA en menores de 15 años son de declaración obligatoria y requieren la recogida de muestras de heces para el estudio de PV que confirme que dichos casos no son producidos por estos virus y, por tanto, no hay circulación de PV en el país [9,10].

Enterovirus no polio

La investigación de las infecciones por EV, confirmando con el diagnóstico de laboratorio y caracte-

terizando los serotipos asociados a las diferentes presentaciones clínicas, tiene un gran valor en salud pública y no sólo en el contexto de la erradicación global de la poliomielitis. Muchos países de Europa, América y Asia tienen implantados sistemas de vigilancia que permiten tener datos de la circulación de los distintos EV en su territorio.

En España, la vigilancia de casos de PFA se complementa con la vigilancia de otros EV no polio detectados en otros síndromes clínicos, fundamentalmente los neurológicos. El Laboratorio de Enterovirus del Centro Nacional de Microbiología (CNM) recibe muestras clínicas en las que se ha identificado un EV, que proceden de pacientes hospitalizados en distintos hospitales del Sistema Nacional de Salud, para caracterizar el tipo de EV utilizando fundamentalmente técnicas moleculares (amplificación por reacción en cadena de la polimerasa, secuenciación y análisis filogenético), aunque también métodos clásicos de cultivo celular. Así, se dispone de toda la información sobre qué serotipos circulan cada año en el país, cuál es su epidemiología y a qué síntomas clínicos se asocian. Un gran porcentaje de las muestras recibidas para tipar son líquido cefalorraquídeo proveniente de cuadros de meningitis, aunque también de síndromes febriles en niños pequeños. En las meningitis, cuya pronóstico suele ser bueno, los EV-B (sobre todo los E) son los que se detectan en la mayoría de casos, y los tres serotipos prevalentes casi todos los años han sido E-30, E-6 y E-9, aunque E-13 y E-5 son otros serotipos que han producido numerosos casos de meningitis de forma epidémica (cada 4-5 años) [11-13]. Con respecto a las infecciones neonatales, la mayoría de los recién nacidos sintomáticos presentan un síndrome febril benigno, pero en un pequeño porcentaje, los EV pueden causar enfermedades neurológicas y sistémicas graves e incluso mortales, como meningoencefalitis, miocarditis, neumonía y hepatitis [5]. En España, la incidencia de casos graves en esta población ha sido baja, aunque se ha podido encontrar una asociación entre serotipo e infección neonatal, siendo los CV-B, E-11 y el parechovirus tipo 3 significativamente más frecuentes en niños menores de un mes [13,14].

En los últimos años, dos serotipos específicos de EV han cobrado una mayor relevancia clínica y de salud pública en el mundo por su implicación en enfermedades neurológicas más graves, el EV-D68 y el EV-A71 [15].

El EV-D68 se describió por primera vez en 1962 y se consideraba un EV de baja circulación asociado a cuadros respiratorios leves o moderados. Sin embargo, en agosto de 2014, se describió un aumento

de casos graves de infección respiratoria por EV-D68 en Estados Unidos y Canadá [16]. Además, algunos casos tuvieron complicaciones neurológicas con PFA y ocasionalmente muerte, que han contribuido a la preocupación surgida por la emergencia de este virus [17]. En Europa, los datos de prevalencia de EV-D68 de los que se disponía hasta entonces eran escasos porque este virus no estaba incluido en los sistemas de vigilancia de EV de la mayoría de los países, aunque parecía que era un virus con circulación habitual pero baja. Pero desde la emergencia del brote en Estados Unidos, prácticamente todos los países europeos han publicado series de pacientes con infecciones respiratorias por EV-D68 [18]. Además, también se han descrito casos de PFA o MFA tras una infección respiratoria en los que el único agente detectado era el EV-D68 [19-21], lo cual apoya la posible capacidad neuropatogénica de este serotipo. En España, los datos previos de vigilancia de EV-D68 eran escasos [22], pero sí parece que en los últimos años ha habido un incremento significativo de su circulación, ya que durante 2015 se detectó sólo en un 5% de las muestras procedentes de diferentes cuadros respiratorios (neumonía, broncoespasmo/asma, infección respiratoria de vías altas, bronquiolitis, bronquitis), mientras que en 2016 el porcentaje subió al 46% (comunicación n.º E11, 19th International Picornavirus Meeting, 2016). Además, entre diciembre de 2015 y marzo de 2016, por primera vez se identificó EV-D68 en heces y muestra respiratoria de tres niños de 2 a 4 años que desarrollaron una PFA [23].

Al EV-A71 se le considera el 'nuevo PV' [5] porque desde hace 15 años causa grandes brotes de enfermedad mano-pie-boca en países asiáticos, con un porcentaje significativo de casos en niños menores de 5 años, con graves complicaciones neurológicas (encefalitis) y también cardiopulmonares a consecuencia de una afectación bulbar. En Europa, este serotipo se consideraba de baja incidencia, pero en los últimos años su circulación se ha incrementado [24]. Los estudios virológicos indican la emergencia y cocirculación de diferentes genotipos y subgenotipos. De los cuatro genotipos de EV-A71, A-D, los subgenotipos B3-5 y C2 y C4 son prevalentes en Asia, mientras que en Europa y Estados Unidos, los mayoritarios han sido C1 y C2 [25].

En Cataluña, en abril de 2016, comenzó un brote de encefalitis que, según los últimos datos todavía no publicados, ha afectado a más de 100 niños, algunos con clínica muy grave y posibles secuelas. Los pacientes, la mayoría niños de 1 a 4 años, presentaban cuadros clínicos de romboencefalitis. Lo más habitual eran temblores, mioclonías y ataxia,

en ocasiones con manifestaciones de afectación motora bulbar [26,27]. Dicho brote se asoció a la infección por EV y se extendió por gran parte de la península, declarándose casos en la región mediterránea (Castellón, Valencia y, sobre todo, Alicante) y en el norte (Burgos, Zaragoza, Cantabria) y centro (Guadalajara, Madrid) del país. Casi en el 60% de los casos recibidos en el CNM en el que refirieron una patología neurológica más grave (encefalitis/romboencefalitis, meningoencefalitis, ataxia o PFA), el EV identificado fue EV-A71. Este serotipo ha sido el más frecuentemente detectado en España durante 2016, suponiendo el 23% de los EV totales genotipados. La epidemia se puede considerar una consecuencia de la emergencia de una nueva variante recombinante del subgenogrupo C1 de EV-A71, que previamente no había circulado en el país (comunicación n.º ESP17-0187, 35th Annual Meeting of ESPID, 2017). Hasta 2015, los datos que poseía el CNM sobre el EV-A71 indicaban que su incidencia era muy baja, no mayor del 2% y la mayoría de las cepas caracterizadas pertenecían al subgenogrupo C2 [28]. Aunque no con la alta incidencia descrita en España, en otros países europeos también se ha declarado un aumento de casos neurológicos graves debidos a esta nueva cepa de EV-A71 [29,30].

Conclusiones

En Europa, durante los últimos años, se han producido epidemias por diferentes EV, algunas asociadas a patologías neurológicas graves, que han supuesto una alerta de salud pública [15]. Los sistemas de vigilancia de las infecciones por EV permiten no sólo mejorar nuestro conocimiento de la epidemiología de dichas infecciones, sino también identificar brotes para poder tomar las medidas adecuadas de control y prevención. En España, gracias a la red nacional de laboratorios que participan de manera voluntaria en la vigilancia, tenemos datos de cuáles son los serotipos que circulan cada año y a qué patologías se asocian, lo cual permite la detección y caracterización de manera precoz de los brotes que se puedan producir, asociados o no a nuevos serotipos o variantes. Sin embargo, es fundamental unir esfuerzos, incorporando nuevos laboratorios a la vigilancia y estableciendo una red europea que permita tener datos globales sobre la epidemiología de las infecciones por EV.

Bibliografía

1. Knowles NJ, Hovi T, Hyypiä T, King AMQ, Lindberg AM, Pállansch MA, et al. Picornaviridae. Virus taxonomy:

- classification and nomenclature of viruses. In King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. eds. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Elsevier; 2012. p. 855-80.
2. Pallansch M, Roos R. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In Knipe DM, Howley PM, eds. Fields' virology. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
 3. Palacios G, Casas I, Trallero G. Human enterovirus. In Cohen J, Opal SM, Powderly WG, Calandra T, eds. Infectious diseases. 3 ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2010. p. 1528-38.
 4. Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology* 2011; 411: 288-305.
 5. Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments. *J Infect* 2014; 68: S108-14.
 6. Palacios G, Oberste MS. Enteroviruses as agents of emerging infectious diseases. *J Neurovirol* 2005; 11: 424-33.
 7. Yi EJ, Shin YJ, Kim JH, Kim TG, Chang SY. Enterovirus 71 infection and vaccines. *Clin Exp Vaccine Res* 2017; 6: 4-14.
 8. Polio Global Eradication Initiative. URL: [http:// www. polioeradication.org](http://www.polioeradication.org).
 9. Plan de acción en España para la erradicación de la poliomieltis. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. URL: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2016/Plan_Eradicacion_Poliomieltis_2016.pdf.
 10. Trallero G, Cabrerizo M, Avellón A, Red de Laboratorios de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda. Role of the National Poliovirus Laboratory for the program of eradication and poliomyelitis surveillance. *Rev Esp Salud Publica* 2013; 87: 471-9.
 11. Trallero G, Casas I, Tenorio A, Echevarría JE, Castellanos A, Lozano A, et al. Enteroviruses in Spain: virological and epidemiological studies over 10 years (1988-97). *Epidemiol Infect* 2000; 124: 497-506.
 12. Trallero G, Avellón A, Otero A, De Miguel T, Pérez C, Rabella N, et al. Enteroviruses in Spain over the decade 1998-2007: virological and epidemiological studies. *J Clin Virol* 2010; 47: 170-6.
 13. Cabrerizo M, Díaz-Cerio M, Muñoz-Almagro C, Rabella R, Tarragó D, Romero MP, et al. Molecular epidemiology of enterovirus and parechovirus infections according to patient age over a 4-year period in Spain. *J Med Virol* 2017; 89: 435-42.
 14. Cabrerizo M, Trallero G, Pena MJ, Cilla A, Megías G, Muñoz-Almagro C, et al. Comparison of epidemiology and clinical characteristics of infections by human parechovirus vs those by enterovirus during the first month of life. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1511-6.
 15. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment –enterovirus detections associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries, 8 August 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
 16. Messacar K, Abzug MJ, Dominguez SR. 2014 outbreak of enterovirus D68 in North America. *J Med Virol* 2015; 88: 739-45.
 17. Greninger AL, Naccache SN, Messacar K, Clayton A, Yu G, Somasekar S, et al. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012-14): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 671-82.
 18. Poelman R, Schuffenecker I, Van Leer-Buter C, Josset L, Niesters HG, Lina B, ESCV-ECDC EV-D68 Study Group. European surveillance for enterovirus D68 during the emerging North-American outbreak in 2014. *J Clin Virol* 2015; 71: 1-9.
 19. Lang M, Mirand A, Savy N, Henquell C, Maridet S, Perignon R, et al. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia. *Euro Surveill* 2014; 19: pii:20952.
 20. Pfeiffer HC, Bragstad K, Skram MK, Dahl H, Knudsen PK, Chawla MS, et al. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, autumn 2014. *Euro Surveill* 2015; 20: pii:21062.
 21. Williams CJ, Thomas RH, Pickersgill TP, Lyons M, Lowe G, Stiff RE, et al. Cluster of atypical adult Guillain-Barré syndrome temporally associated with neurological illness due to EV-D68 in children, South Wales, United Kingdom, October 2015, January 2016. *Euro Surveill* 2016; 21: pii:30119.
 22. Calvo C, Cuevas MT, Pozo F, García-García ML, Molinero M, et al. Respiratory infections by enterovirus D68 in outpatient and inpatient children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 45-9.
 23. Mesa-Calle J, Cabrerizo-Sanz M. Enterovirus identificados en los casos de parálisis flácida aguda notificados al sistema de vigilancia de PFA y a la vigilancia de enterovirus. May, 2016. CNE, ISCIII. URL: https://www.aepap.org/sites/default/files/noticia/archivos-adjuntos/enterovirus_en_casos_de_pfa._ccaes_19.mayo.2016.pdf.
 24. Mirand A, Schuffenecker I, Henquell C, Billaud G, Jugie G, Falcon D, et al. Phylogenetic evidence for a recent spread of two populations of human enterovirus 71 in European countries. *J Gen Virol* 2010; 91: 2263-77.
 25. McWilliam Leitch EC, Cabrerizo M, Cardoso J, Harvala H, Ivanova OE, Koike S, et al. The association of recombination events in the founding and emergence of subgenogroup evolutionary lineages of human enterovirus 71. *J Virol* 2012; 86: 2676-85.
 26. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of enterovirus A71 with severe neurological symptoms among children in Catalonia, 14 June 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
 27. Casas-Alba D, De Sevilla ME, Valero-Rello A, Fortuny C, García-García JJ, Ortez C, et al. Outbreak of brainstem encephalitis associated with enterovirus-A71 in Catalonia, Spain (2016): a clinical observational study in a children's reference centre in Catalonia. *Clin Microbiol Infect* 2017; Mar 23. [Epub ahead of print].
 28. Cabrerizo M, Tarragó D, Muñoz-Almagro C, Del Amo E, Domínguez-Gil M, Eiros JM, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O150-6.
 29. Bottcher S, Obermeier PE, Neubauer K, Diedrich S. Recombinant enterovirus A71 subgenogroup C1 strains, Germany, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1843-6.
 30. Antona D, Kossorotoff M, Schuffenecker I, Mirand A, Leruez-Ville M, Bassi C, et al. Severe paediatric conditions linked with EV-A71 and EV-D68, France, May to October 2016. *Euro Surveill* 2016; 21: pii:30402.

Importance of enteroviruses in neuropaediatrics: from polioviruses to other enteroviruses

Summary. Enteroviruses are among the most common human viruses around the world. More than 100 different serotypes that can cause a range of clinical pathologies have been identified, although the most frequent are those that affect the central nervous system, such as aseptic meningitis, encephalitis or paralysis, which in some cases can be very severe or even fatal. In recent years, enterovirus outbreaks associated to new diseases have been reported all over the world, and as a result some serotypes have been considered 'emerging' pathogens. Yet, our knowledge about these viruses, especially about the non-polio enteroviruses that produce neuropathologies, is still limited. Surveillance systems are crucial to understand the epidemiology of the infections due to enterovirus and to be able to take appropriate action to deal with future outbreaks or epidemics.

Key words. Emerging serotypes. Enterovirus. Epidemiology. Neurotropism. Surveillance.