

## COMUNICACIÓN BREVE

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

### Neuropatía epidémica. Hipótesis etiopatogénica

Dr. Pedro Más Lago<sup>1</sup>

#### RESUMEN

Se formula una hipótesis etiopatogénica que toma en consideración los resultados más significativos de las investigaciones realizadas sobre la neuropatía y los últimos conocimientos acerca de las infecciones producidas por *Enterovirus*. La hipótesis permite dar una interpretación lógica a estos resultados. Los nuevos aspectos que plantea la hacen controvertida a la luz actual de los conocimientos de la patogenia por *Enterovirus* y necesita de más investigaciones que permitan su confirmación o no.

**Descriptores DeCS:** NEURITIS/ epidemiología; NEURITIS/ etiología; ENTEROVIRUS/ genética; CUBA; BROTES DE ENFERMEDADES.

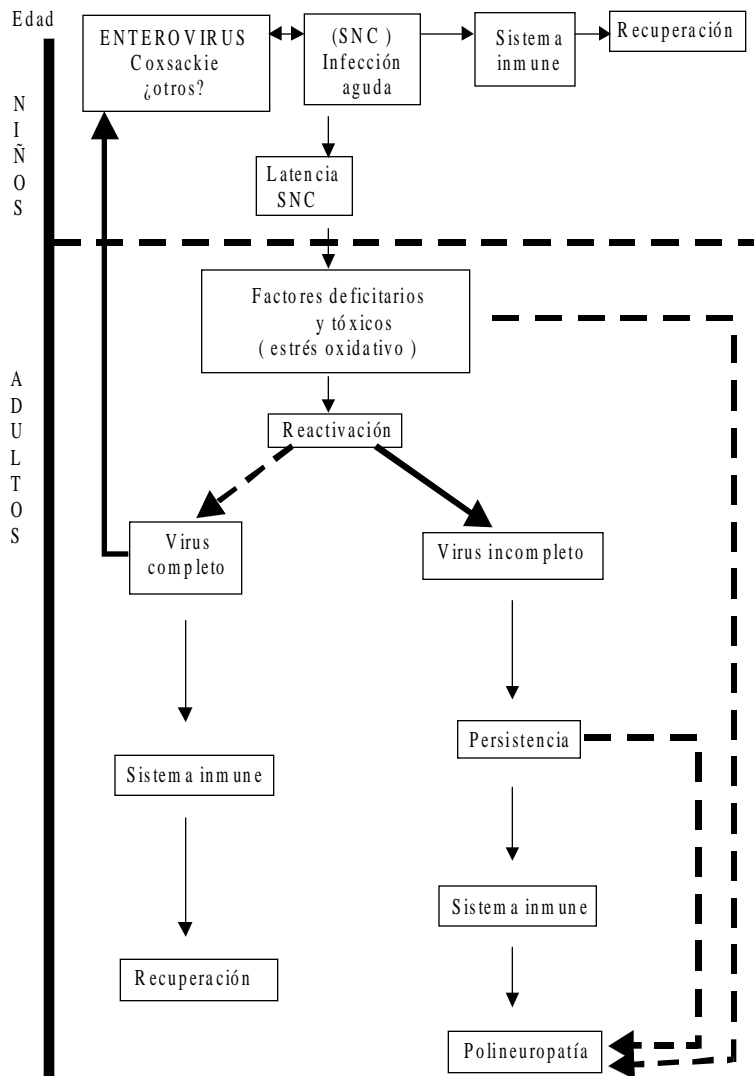
En el curso de la epidemia de neuropatía, ocurrida en Cuba en 1992/1993, enfermedad que se ha mantenido con una baja incidencia en los años posteriores, se aislaron de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes, agentes virales que mostraron 2 tipos de efecto citopatogénico (ECP): uno típico de *Enterovirus* en un reducido número de casos y otro de efecto más ligero (ECP-L) en la mayoría de los pacientes. Los estudios por neutralización e Inmunoblotting mostraron que los virus con ECP de *Enterovirus* eran Coxsackie A9 (CA9), mientras que los productores de ECP-L están relacionados antigénicamente con los virus CA9 y Coxsackie B4 (CB4).

Teniendo en consideración los resultados más significativos en las investigaciones toxicológicas, nutricionales, epidemiológicas, histopatológicas, inmunológicas y virológicas realizadas en el curso de la epidemia, así como los nuevos conocimientos en las infecciones por *Enterovirus*, y los resultados de la caracterización de los virus aislados, hemos formulado una hipótesis etiopatogénica que permite integrar

fisiopatológicamente los distintos resultados, la cual se presenta de forma esquemática en la figura. En ella planteamos que las infecciones primarias por *Enterovirus*, ocurridas fundamentalmente en los primeros años de vida, afectan con frecuencia el sistema nervioso central (SNC), pudiendo dejar genomas o partes de éstos de forma latente en las células nerviosas. Transcurrido un período dichos genomas pueden perder el estado de latencia motivado por factores extracelulares de naturaleza tóxica y/o deficitarios haciendo que éstos se expresen. La expresión y replicación de estos ácidos nucleicos pueden producir partículas virales completas y/o incompletas, portadoras de epitopes comunes con estructuras del SNC y con potencialidad para mediar un proceso de autoinmunidad. Las partículas incompletas pueden producir una infección persistente con la perpetuación del estímulo antigénico o producir daño por sí solas.<sup>1</sup>

*Kohne* en 1981<sup>2</sup> y *Brahic* en 1985<sup>3</sup> fueron los primeros que, mediante métodos de hibridización,

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Microbiología. Investigador Titular.



**Fig.** Hipótesis patogénica de la neuropatía epidémica.  
Tomado de : Referencia bibliográfica 1.

reportaron la presencia de ARN de *Enterovirus* en tejidos nerviosos de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y de controles. Woodall en 1994,<sup>4</sup> utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), conjuntamente con la hibridización, reporta la presencia de secuencias específicas de *Enterovirus* en tejido de médula espinal en 73 % (8/11) de pacientes con enfermedad de las neuronas motoras. Más tarde, en pacientes con síndrome pospoliomielítico (SPP) se ha confirmado, por técnicas de TR-RCP anidada, la presencia de secuencias de ARN de *Enterovirus* en tejidos de SNC y en LCR.<sup>5-7</sup> No obstante, estos hallazgos no han sido relacionados con la patogenia del SPP, por haberse encontrado en otros procesos crónicos degenerativos del SNC e incluso en

tejido nervioso de personas sin enfermedades del sistema nervioso (SN).<sup>3,7,8</sup> La secuenciación de los fragmentos de ARN encontrados en el SN de los pacientes con SPP, sugieren la ausencia de genomas virales completos y muestran, en algunos casos, mayor homología con los virus Coxsackie.<sup>8</sup> Otro hecho que apoya el estado de latencia de ARN de *Enterovirus* en el SNC está dado por su frecuente hallazgo en personas fallecidas de enfermedades no relacionadas con el SN varios años después de haber padecido una poliomielitis aguda habiéndose mantenido compensada después.<sup>8</sup>

De forma experimental se ha visto que después de una infección aguda en ratones inmunocompetentes se pueden mantener latentes los ARN del virus Sindbis

durante largo tiempo, al cabo del cual pueden ser reactivados tratando los animales con suero inmune al virus.<sup>9</sup> Al igual que el de los *Enterovirus*, el ARN del virus Sindbis es monocatenario y de sentido positivo. Otros ejemplos de latencia con reactivación lo constituyen miembros de la familia Herpesviridae, aunque en estos casos se trata de virus ADN.

En la tabla 1 hacemos una recopilación de algunos resultados obtenidos por diferentes investigadores en la búsqueda de ARN de *Enterovirus* en tejido nervioso y LCR de pacientes con enfermedades crónicas degenerativas del SN y en pacientes controles con enfermedades no infecciosas del SN o que afectan otros órganos. Es de interés destacar cómo en los LCR de los controles, a pesar de constituir el grupo más numeroso, los resultados son negativos, mientras que en tejido nervioso, con menor número de muestras, se obtienen resultados positivos en pacientes y controles. El análisis de estos datos sugieren que la presencia de ARN de *Enterovirus* en el SN puede constituir un hecho frecuente que sigue a una infección primaria. Estos ARN podrían mantenerse latentes durante mucho tiempo sin producir manifestaciones clínicas y su presencia en el LCR indicar replicación y causa de enfermedad, pues la inestabilidad química de estas moléculas harían que ellas desaparecieran del LCR con relativa rapidez después de una infección aguda.

**TABLA 1.** Investigación de ARN de *Enterovirus* en grupos de enfermos y controles según tipo de muestra

	LCR		Tejido nervioso	
	No.	Positivos	No.	Positivos
Enfermos	58	13 (22,4 %)	31	7 (22,6 %)
Controles	100	0 (0,0)	10	1 (10,0 %)

Tomado de: Referencia bibliográfica 1.

Fuente: Referencias bibliográficas 3, 5 y 7.

La reactivación de genomas latentes de *Enterovirus* que den la información genética para la síntesis de las proteínas que codifican puede explicar la demostración de antígenos no estructurales de virus CA9 y CB4 en inmunocomplejos circulantes en pacientes con ELA,<sup>10</sup> así como los antígenos capaces de inducir la formación de IgM específica a Poliovirus en el LCR de pacientes con SPP.

Todos los estudios epidemiológicos realizados en la neuropatía epidémica han puesto en evidencia el carácter no transmisible de la enfermedad. La reactivación de genomas o partes de éstos, capaces de replicarse dando una infección persistente sería la explicación más lógica para la participación de un agente viral en una enfermedad

que no tiene carácter contagioso. También la reactivación de esos ARN permitiría explicar lo poco frecuente de la enfermedad en los menores de 15 años, donde las infecciones por *Enterovirus* cursan por lo general de forma aguda. Esta explicación para la patogenia de la neuropatía epidémica recuerda el SPP que se produce generalmente 15-25 años después de la infección aguda.

El análisis de la circulación de los *Enterovirus* que han producido epidemias de meningoencefalitis viral en Cuba en los últimos 26 años (tabla 2) se comporta como la clásicamente descrita "circulación en oleadas" para estos virus. Es decir, ellos predominan 1 ó 2 años para desaparecer y reemerger a los 6-10 años, período necesario para que se acumule una población susceptible.

**TABLA 2.** Circulación de *Enterovirus* epidémicos en Cuba en los últimos 26 años

Virus	Año				
	1ro.	2do.	3ro.	4to.	5to.
ECHO 4	1972	Pred.	No pred.	No	No
	1986	Pred.	No pred.	No	No
ECHO 30	1994	Pred.	No	No	No
	1976	Pred.	No	No	No
CB5	1995	Pred.	No	No	?
	1988	Pred.	No	No	No
CA16	1989	No pred.	No	No	No

Pred: Predominan. No pred.: No predominan.

En el caso del virus CA9 aislado durante la epidemia de neuropatía ha tenido un comportamiento distinto al de los otros *Enterovirus* (tabla 3). El virus CA9 circuló ampliamente en la población durante los años 1990/1991 produciendo una epidemia de meningoencefalitis.<sup>11</sup> Esta gran circulación dejó un alto porcentaje de la población con inmunidad para este virus, como fue demostrado por distintos estudios serológicos.<sup>12,13</sup> Esta inmunidad constituye una barrera que impide su circulación y explica no haberse aislado en 1992. Sin embargo, a pesar de la alta inmunidad en la población, el CA9 reemerge en 1993 asociado con los pacientes con neuropatía. Este comportamiento epidemiológico irregular para un *Enterovirus*, el carácter no transmisible de la enfermedad y su baja tasa en menores de 15 años son factores que abogan por una reactivación.

**TABLA 3.** Circulación de CA9 en Cuba, 1989-1993 (porcentaje del total de muestras investigadas)

	1989	1990	1991	1992	1993
Adultos (>15 años)	0,0 %	5,0 %	3,0 %	0,0 %	80,0% ( ECPL) 4,0 % (CA9)
Niños (<15 años)	0,0 %	15,0 %	11,9 %	0,5 %	4,9 %

Es conocido que carencias de selenio y vitamina E hacen incrementar la virulencia del virus Coxsackie B3 en forma experimental.<sup>14,15</sup> Las cepas mutadas mantienen su virulencia al ser pasadas en ratones normales, sin embargo, ellas no modifican sus características antigénicas. El CA9 aislado durante la epidemia de neuropatía presenta modificaciones en sus proteínas estructurales que le permiten escapar al sistema inmune y producir infección persistente, no obstante, la circulación de este virus mutado (transmisión de persona a persona) haría que la neuropatía se comportara epidemiológicamente como una enfermedad infecciosa y el número de casos en menores de 15 años podría ser mayor.

En un trabajo de colaboración con la Universidad de Carolina del Norte se ha logrado secuenciar el 90 % del genoma de una cepa de ECP-L aislada del LCR de un paciente con neuropatía. Ella muestra gran homología en su secuencia nucleotídica con el CA9 del cual puede considerarse una nueva variante. Los cambios aminoacídicos en distintas proteínas codificadas en su genoma permiten explicar las características de estos virus, incluyendo sus relaciones con antígenos del SNC.

Por otro lado, la gran variedad de genotipos encontrados, incluso en una misma muestra de LCR (Fuente J, de la. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología) no es el comportamiento habitual de un virus que produzca una epidemia donde la transmisión de persona a persona sea la forma de difusión de la enfermedad. La epidemiología molecular se basa en la similitud genómica de las cepas circulantes.

Esta hipótesis permite dar una interpretación lógica a los resultados obtenidos en las diferentes investigaciones realizadas durante la epidemia. Los nuevos aspectos que plantea la hacen controvertida a la luz actual de los conocimientos de la patogenia por *Enterovirus* y necesita de más investigaciones que permitan su confirmación o no. También consideramos constituye un modelo para el estudio de otras patologías crónicas relacionadas con *Enterovirus*.

Esta hipótesis ha sido formulada basado en el análisis de diferentes resultados obtenidos por el siguiente colectivo de investigadores: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", *Pedro Más Lago, María Guadalupe Guzmán, José L. Pelegrino, Luis R. Sarmiento, Mayling Álvarez, Virginia Capó, Rosa E. Palomera, José Laferté, Licel Rodríguez, Delfina Rosario, Mayra Muné, Ivonne Ávalos, Aida Castillo, Sonia Resik, Ana B. Pérez, Marité Bello, Marta Mayra Comellas, Rosmari Rodríguez, Valxys Vázquez, Ángel Goyenechea, Antonio Pérez, Anselmo Otero, Gissel García, Alina Llop y Gustavo Kourí*; UNC Hospital, *Jean Handy, Melinda A. Beck y Quing Shi*; Univ. Med. New Jersey, *Thomas N. Denny*.

## SUMMARY

An etiopathogenic hypothesis is explained taking into consideration the most significant results of the research performed on neuropathy as well as the latest knowledge about the infections produced by *Enterovirus*. The hypothesis allows to make a logical interpretation of these results; however, the new aspects included make it controversial in the light of the present knowledge of pathogeny by *Enterovirus*. Further research is needed to confirm this hypothesis.

**Subject headings:** NEURITIS/epidemiology; NEURITIS/etiology; ENTEROVIRUS/genetics; CUBA; DISEASE OUTBREAKS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Más LP, Guzmán MG, Sarmiento L, Pérez AB, Álvarez M, Capó V, et al. Mecanismo de participación de los Enterovirus en la neuropatía epidémica. Hipótesis fisiopatológicas. Rev Cubana Med Trop 1997;49(3):186-95.
- Kohne DE, Gibss CJ, White L. Virus detection by nucleic acid hybridization: examination of normal and ALS tissues for the presence of poliovirus. J Gen Virol 1981;56:223-33.
- Brahic M, Smith RA, Gibbs CJ, Garroto RM, Tourtellote WW, Cash E. Detection of Picornavirus sequences in nervous tissue of amyotrophic lateral sclerosis and control patients. Ann Neurol 1985;18:337-43.
- Woodall CJ, Riding HM, Graaham DI, Clements GB. Sequences specific for enterovirus detected in spinal cord from patients with motor neurone disease. Br Med J 1994;308:1541-3.
- Leparc I, Kopecka H, Fuchs F, Janatova I, Aymard M, Julien J. Search for poliovirus in specimens from patients with the post-polio syndrome. Ann NY Acad Sci 1995;753:233-6.
- Leon-Monzon M, Dalakas MC. Detection of poliovirus antibodies and poliovirus genome in patients with the post-polio syndrome. Ann NY Acad Sci 1995;753:208-18.
- Muir P, Nicholson F, Wharief MK, Thompson EJ, Cairns NJ, Lantos P, et al. Evidence for persistent enterovirus infection of the central nervous system in patients with previous paralytic poliomyelitis. Ann NY Acad Sci 1995;753:219-32.
- Muir P, Nicholson F, Spencer GT, Ajetunmobi JF, Starkey WG, Khan M. Enterovirus infection of the central nervous system of humans: lacks of association with chronic neurological disease. J Gen Virol 1996;77:1469-76.
- Levine B, Griffin DE. Persistence of viral RNA in mouse brains after recovering from acute Alphavirus encephalites. J Virol 1992;66:6429-35.
- Bartfeld H, Dham C, Donnenfeld H, Ollar R, Masi M de, Kascsak R. Enteroviral related antigen in circulation immune complexes of amyotrophic lateral sclerosis patients. Int Virol 1989;30:202-12.

11. Bello M, Más Lago P, Palomera R, Morier L, Ávalos I, Acosta B, et al. Meningoencefalitis virales por Enterovirus en Cuba en el período de 1990-1995. *Rev Arg Microbiol* 1997;29:76-183.
12. Más LP, Balmaseda A, Ávalos I, Castillo A, Guzmán MG, Llop A, et al. Neuropatía epidémica cubana. Parte III: Anticuerpos neutralizantes a cepas aisladas y otros enterovirus en pacientes y personas sanas. *Rev Cubana Med Trop* 1995;47:21-5.
13. Más LP, Pelegrino JL, Guzmán MG, Comellas MM, Resik S, Álvarez M, et al. Viral isolation from cases of epidemic neuropathy in Cuba. *Arch Path Lab Med* 1997;121:825-33.
14. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *J Med Virol* 1994;43:166-70.
15. ———. Vitamin E deficiency intensifies the myocardial injury of Coxsackievirus B3 infection in mice. *J Nutr* 1994;124:345-58.

Recibido: 2 de septiembre de 1998. Aprobado: 15 de octubre de 1998.

Dr. *Pedro Más Lago*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Apartado 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba.