

Nota clínica

Mielitis flácida aguda por enterovirus-D68: A propósito de un caso

A. MUÑOZ LOZÓN, C. IGLESIAS BLÁZQUEZ, M.P. PUERTA PÉREZ, C. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ,
J.P. MARTÍNEZ BADÁS

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León.

RESUMEN

En 2014 el enterovirus D68 (EV-D68) surgió como un patógeno emergente en Estados Unidos y Canadá, responsable de la aparición de varios casos de mielitis flácida aguda en niños. Estos brotes se extendieron a nivel mundial, declarándose varios pacientes en España en 2015-2016, uno de ellos el que presentamos.

Paciente de 22 meses con imposibilidad para elevar las extremidades superiores y para el sostén cefálico, reflejos osteotendinosos presentes. Análítica sanguínea, tóxicos en orina, tomografía axial computerizada (TAC) craneal y electroencefalograma normales, líquido cefalorraquídeo con discreta pleocitosis. En la resonancia magnética (RM) a las 24 horas se observa hiperseñal en T2 de C1-C7. El electromiograma evidencia patología periférica axonal motora. Se realiza nueva RM posteriormente que objetiva hipercaptación de raíces anteriores en la cauda equina. Los potenciales realizados muestran neuropatía óptica bilateral desmielinizante y afectación mixta de cordón posterior a nivel cervical. Se aísla EV-D68 en aspirado nasofaríngeo.

La instauración de un déficit motor agudo es una urgencia médica en la que debemos considerar un amplio abanico de posibilidades. La mielitis flácida aguda (MFA) es un síndrome descrito en relación a los brotes producidos por EV-D68. Los hallazgos mencionados en nuestro paciente han sido descritos en relación a este diagnóstico.

Palabras clave: Mielitis flácida aguda; Parálisis flácida aguda; Enterovirus; Enterovirus-D68.

ABSTRACT

In 2014 enterovirus D68 (EV-D68) arose as an emerging pathogen in the United States and Canada, responsible for the appearance of several cases of acute flaccid myelitis in children. These flare-ups extended worldwide with several patients being declared in Spain in 2015-2016, one of whom we are presenting herein.

A 22-month-old patient with impossibility to lift his upper limbs and head support, osteotendinous reflexes were present. Blood work, urine drugs, cranial computed tomography and electroencephalogram were normal, cerebral spinal fluid with discrete pleocytosis. In the magnetic resonance imaging (MRI) at 24 hours, T2 hypersignal of C1-C7 was observed. The electromyogram showed evidence of axonal motor peripheral pathology. A new MRI was performed subsequently which showed increased uptake by the anterior roots in cauda equina. The visual evoked potential showed demyelinating bilateral optic neuropathy and mixed involvement of the posterior cord at the cervical level. EV-D68 was isolated from the nasopharyngeal aspirate.

The onset of an acute motor deficit is a medical emergency in which we should consider a wide range of possi-

Correspondencia: amunozlozon@gmail.com

Correo electrónico: Ana Muñoz Lozón. Complejo Asistencial Universitario de León. Secretaría de Pediatría. Altos de Nava s/n. 24080 León.

© 2021 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

bilities. Acute flaccid myelitis is a syndrome described in relation with flare-ups produced by EV-D68. The findings mentioned in our patient have been described in relation with this diagnosis.

Key words: Acute flaccid myelitis; Acute flaccid paralysis; Enterovirus; Enterovirus-D68.

INTRODUCCIÓN

El espectro clínico producido por los enterovirus es amplio, desde infecciones banales hasta manifestaciones graves, incluyendo cuadros respiratorios severos, miocarditis, meningitis o encefalitis^(1,2). Aunque existen más de 100 serotipos diferentes de enterovirus no polio, en los últimos años el enterovirus D68 (EV-D68) ha surgido como patógeno emergente responsable de complicaciones neurológicas severas, como la mielitis flácida aguda (MFA).

CASO CLÍNICO

Niño de 22 meses, que consultó en Urgencias por presentar de forma aguda hipotonía progresiva de cintura escapular. Sus padres habían acudido a su centro de salud los días previos por infección respiratoria febril y desde hacía 24 horas recibía tratamiento antibiótico por otitis media aguda. En la exploración física destacaba irritabilidad e imposibilidad para elevar las extremidades superiores, así como incapacidad para sostener el cuello. Los reflejos osteotendinosos del paciente estaban presentes y eran normales; en el resto de su exploración física no se objetivaban otras alteraciones. Las constantes vitales registradas se encontraban en el rango de normalidad para su edad.

Desde el Servicio de Urgencias se solicitó una analítica sanguínea que mostró una discreta leucocitosis (leucocitos 13.200/ μ l; neutrófilos 50,5%). El resto de parámetros de laboratorio, coagulación y bioquímica, incluyendo reactantes de fase aguda, resultaron normales. El TAC craneal y los tóxicos en orina no evidenciaron hallazgos patológicos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentó pleocitosis discreta (110 leucocitos/ mm^3 , con predominio de polimorfonucleares), con valores de glucosa y proteínas normales. Considerando un posible origen infeccioso del cuadro se inició tratamiento empírico con cefotaxima y aciclovir, y se ingresó en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

En las siguientes 24 horas al ingreso sufrió un episodio de broncoaspiración con atelectasia masiva secundaria (Fig. 1), que precisó intubación urgente y broncoscopia con aspi-

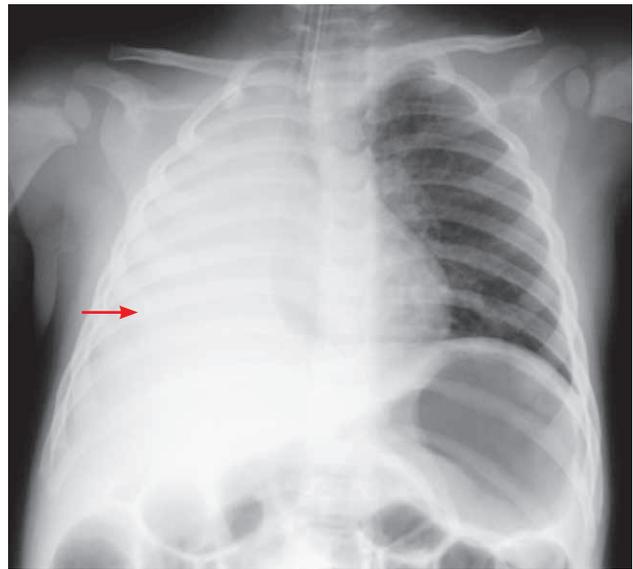


Figura 1. Radiografía de tórax tras intubación orotraqueal urgente que muestra atelectasia masiva secundaria a broncoaspiración.

ración de contenido lechoso para su resolución. Tras este suceso se asoció clindamicina. Preciso intubación durante 16 días y soporte respiratorio no invasivo durante 15 días más.

Al segundo día del ingreso, debido al empeoramiento de la hipotonía cervical y a la depresión del sistema nervioso central, se realizó una RM urgente cráneo-espal que demostró hiperseñal en las secuencias potenciadas en T2 entre los niveles C1 y C7 (Fig. 2), por lo que se administraron megabolos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día durante 3 días, sin mejoría. El electroencefalograma fue normal. Al cuarto día de ingreso, ante la presencia de una evolución desfavorable, se repitió la punción lumbar, obteniéndose pleocitosis con 68 leucocitos/ mm^3 (90% mononucleares) y proteínas elevadas (372 mg/L), y se inició terapia de recambio plasmático (5 pases), sin obtenerse un resultado satisfactorio.

A los 18 días del ingreso se constató que el paciente presentaba arreflexia a nivel de ambas extremidades superiores e hiperreflexia en las inferiores, con aumento del área reflexógena y clonus en el pie izquierdo. Se realizó electromiograma/electroneurograma que mostraba patología periférica axonal motora y se repitió RM que evidenció hipercaptación en las raíces anteriores de la cauda equina de morfología lineal, lisa y difusa (Fig. 3). Se pautó tratamiento con inmunoglobulinas (0,4 g/kg/día) durante 5 días. Además, se objetivó neuropatía óptica bilateral de carácter desmielinizante en los potenciales evocados visuales y afectación mixta de cordón posterior a nivel cervical en los somatosensoriales.

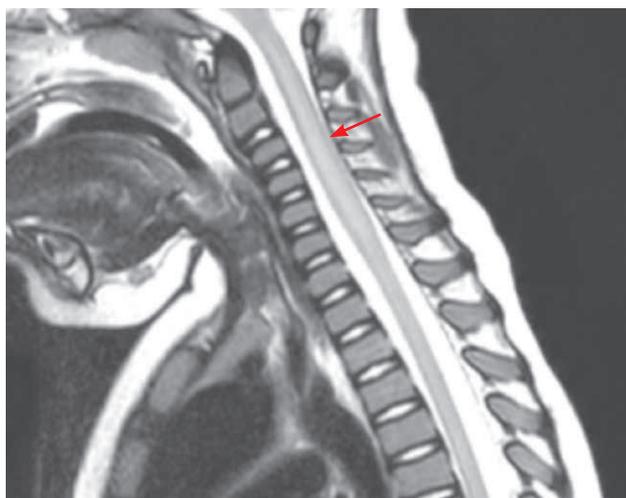


Figura 2. Resonancia magnética realizada a las 24 horas del ingreso. Corte sagital donde se observa hiperseñal en las secuencias potenciadas en T2 de C1 a C7, sin traducción en las secuencias potenciadas en T1 y sin captación de contraste.

A nivel microbiológico se detectó EV-D68 en el aspirado nasofaríngeo, además de adenovirus y rinovirus. En el aspirado traqueal se aisló *Moraxella catarrhalis*. Los cultivos recogidos y otros virus neurotropos resultaron negativos, así como los anticuerpos antigangliósido, antiacuoparina, antiMOG y las bandas oligoclonales.

Evolutivamente, a los dos años, el paciente presentaba debilidad cervical extensa, consiguiendo elevar los brazos hasta un ángulo de 45°, realizaba una marcha independiente y era autónomo para comer, con buena manipulación fina. En su última revisión, tras 4 años de seguimiento, continúa presentando debilidad marcada en región cervical, con dificultad para enderezar el cuello, y menos acusada a nivel de la cintura escapular y de las extremidades superiores, aunque algo más marcada en miembro superior derecho.

CONCLUSIONES

El EV-D68 fue identificado en 1962, con una baja incidencia y asociado a cuadros respiratorios leves⁽³⁻⁵⁾. En 2012 se notificaron las primeras asociaciones entre infección respiratoria grave y MFA por EV-D68 en California. Desde 2014, los CDC han notificado más de 500 casos de MFA en Estados Unidos en intervalos de 2 años (2016 y 2018), con extensión a nivel mundial, incluyendo Europa⁽¹⁻³⁾, y concretamente España^(5,6). Los datos acumulados en los últimos 5-6 años indican que los enterovirus, especialmente el EV-D68, representan un factor de riesgo en la epidemiología de la MFA.



Figura 3. Resonancia magnética realizada a los 28 días de ingreso. Corte sagital en T2 donde se observa hipercaptación de contraste en las raíces anteriores de la cauda equina e hiperintensidad longitudinal en sustancia gris de médula lumbar.

La MFA consiste en una inflamación de las motoneuronas del asta anterior de la médula^(3,7,8). La definición de caso según los CDC consiste en la aparición de debilidad flácida de las extremidades de inicio agudo, objetivándose en la RM una lesión en la médula espinal predominante en la materia gris que abarca uno o más segmentos de la médula espinal^(3,8,9). Apoya el diagnóstico la presencia de pleocitosis en LCR, presente en un 80% de los casos^(3,8), con proteínas normales o aumentadas, y glucosa normal^(8,10).

La mayoría de los pacientes tienen como pródrómo un cuadro infeccioso de vía aérea superior y fiebre⁽⁹⁾. La debilidad muscular puede instaurarse en horas o días, frecuentemente de forma asimétrica. Es característicamente proximal, afectando de forma más severa a la musculatura cervical y de las extremidades superiores. Otros hallazgos son disfagia y diplopía por afectación de pares craneales hasta en un 25-28% de los casos y dificultad respiratoria por parálisis bulbar (5-35%)^(8,10,11). En el 85% de los casos hay hiporreflexia o arreflexia de las extremidades afectadas^(3,8).

La RM en la secuencia T2 muestra característicamente una señal hiperintensa longitudinal en la sustancia gris de la médula espinal, sobre todo de la región cervical. Puede

haber también realce de las raíces nerviosas caudales en el 20-72% de los casos^(4,8,11). La localización de la lesión es cervical en el 84-87% de los pacientes, torácica en el 56-80% y de la cauda equina en un 47-52%⁽⁸⁾.

Respecto a la electromiografía, puede evidenciarse una neuropatía axonal motora con afectación principal del asta anterior y con conducción nerviosa sensorial intacta^(3,8,10). Transcurridas algunas semanas, se pueden ver potenciales de denervación, siendo su persistencia de forma severa en el tiempo un signo de mal pronóstico⁽¹²⁾.

El análisis microbiológico permite detectar EV-D68 en muestras nasofaríngeas y fecales; con las técnicas actuales resulta muy difícil aislar EV-D68 en el LCR^(1,3).

El diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda debe ser exhaustivo, descartando todas las patologías implicadas, ayudándose de las pruebas de imagen y neurofisiológicas para llegar a un diagnóstico definitivo correcto. En los casos de MFA en los que solo se ve afectada una extremidad el diagnóstico inicial puede orientarse hacia una sinovitis o una lesión traumática. El diagnóstico diferencial se amplía cuando más de una extremidad o el cuello se ven afectados, incluyendo otras causas de parálisis flácida aguda como mielitis transversa, encefalomyelitis diseminada aguda, compresión aguda del cordón, mielopatía isquémica o el síndrome de Guillain-Barré. La presencia de pródromo, hipo o arreflexia, la debilidad muscular asimétrica, la ausencia de encefalopatía y de déficit sensitivos y la señal hiperintensa en la RM de la sustancia gris de la médula espinal, con afectación longitudinal, deben hacernos considerar el caso de MFA.

No existe tratamiento específico ni medidas preventivas, solo tratamiento de soporte y enfocado a limitar el daño de la médula espinal⁽²⁾. La mayoría de los pacientes se tratan con inmunoglobulina intravenosa, esteroides a altas dosis, plasmaféresis o una combinación de ellos. No obstante, ninguna terapia ha demostrado ser útil en el manejo de la MFA. Otros tratamientos inmunomoduladores o la fluoxetina tampoco han resultado eficaces^(3,12). Tampoco se dispone de una vacuna que prevenga su infección.

Los síntomas neurológicos empeoran durante las primeras horas o días y posteriormente se estabilizan. La muerte es poco común, y se produce sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, por complicaciones respiratorias. La necesidad de soporte ventilatorio es frecuente. Solo el 5-39% de los niños con MFA alcanzan una recuperación parcial o completa⁽¹²⁾. Aunque se evidencia mejoría en algunos casos, la mayoría de los niños presenta déficits motores residuales al alta, siendo la debilidad proximal más frecuente y grave que la distal. La terapia rehabilitadora en estos pacientes cobra especial importancia. El periodo de recuperación, por

lo general, es dilatado y muy variable, mientras que algunos niños han superado por completo las secuelas entre los 6-9 meses de seguimiento, otros continúan consiguiendo mejoras en sus déficits motores a los 12 meses. Las lesiones de la médula espinal en las imágenes de la RM acaban normalizándose con el tiempo. Los estudios electrofisiológicos continúan mostrando desfibrilaciones y guardan una mejor relación con el pronóstico⁽¹³⁾. Aunque se desconocen los factores de riesgo de esta enfermedad, una discapacidad y debilidad severas en el nadir y la persistencia de la denervación, se han visto asociadas con un peor pronóstico⁽¹²⁾.

Varios años después de la recuperación de la poliomielitis puede desarrollarse una lenta y progresiva debilidad y fatiga muscular, el llamado síndrome postpoliomielitis. Debido a la reciente aparición de casos de MFA asociados a enterovirus, se desconoce aún la posible aparición de un síndrome post-MFA, sin duda una secuela más que habrá que monitorizar.

El efecto de la actual pandemia por coronavirus en la epidemiología de la MFA es difícil de predecir. La higiene de manos, el uso de mascarilla facial y el distanciamiento social son medidas que, sin duda, han contribuido a amortiguar/retrasar el esperado aumento de casos de MFA en 2020⁽¹⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: e64-75.
3. Greenberg B. Acute flaccid myelitis. En: Dashe, JF (Ed), UpToDate. 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-flaccid-myelitis>
4. Absoud M, Greenberg BM, Lim M, Lotze T, Thomas T, Deiva K. Pediatric transverse myelitis. *Neurology*. 2016; 87(9 Suppl 2): S46-52.
5. Cabrerizo M, García-Íñiguez JP, Munell F, Amado A, Madurga-Revilla P, Rodrigo C, et al. First cases of severe flaccid paralysis associated with Enterovirus D68 infection in Spain, 2015-2016. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36: 1214-6.
6. Hedrera Fernández A, Conejo Moreno D, Sariojo Jamardo A, Rodríguez Fernández C, Maldonado Ruiz ME, Bermejo Arnedo I, et al. Clinical features of the outbreak of Enterovirus infection with neurological impairment in children in the North of Spain. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017; 21: e89-91.
7. Aubart M, Gitiaux C, Roux CJ, Levy R, Schuffenecker I, Mirand A, et al. Severe acute flaccid myelitis associated with enterovirus in children: Two phenotypes for two evolution profiles? *Front Neurol*. 2020; 11: 343.

8. Bitnun A, Yeh EA. Acute flaccid paralysis and enteroviral infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2018; 20: 34.
9. Division of Viral Diseases, National Centers for Immunization and Respiratory Diseases, CDC; Division of Vector-Borne Diseases, Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC; Children's Hospital Colorado; Council of State and Territorial Epidemiologists. Notes from the field: acute flaccid myelitis among persons aged ≤ 21 years - United States, August 1-November 13, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 63: 1243-4.
10. Gong L, Wang Y, Zhang W, Chen C, Yang X, Xu L, et al. Acute flaccid myelitis in children in Zhejiang Province, China. *Front Neurol.* 2020; 11: 360.
11. Shetty J, Chin R, Eunson P, McLellan A, McWilliam K, McDougall C, et al. G394 (P) A Cluster of acute flaccid paralysis attributable to enterovirus d68—the beginning of a new epidemic? *Arch Dis Child.* 2017; 102: A155.
12. Helfferich J, Knoester M, Van Leer-Buter CC, Neuteboom RF, Meiners LC, Niesters HG, et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. *Eur J Pediatr.* 2019; 178: 1305-15.
13. Christy A, Messacar K. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68: a review. *J Child Neurol.* 2019; 34: 511-6.
14. Kidd S, Lopez AS, Konopka-Anstadt JL, Nix WA, Routh JA, Oberste MS. Enterovirus D68-associated acute flaccid myelitis, United States, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26: e201630.