

Función del virus Coxsackie A₄ en la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Stroh I

Por los Dres.:

Prof. RAFAEL ESTRADA GONZALEZ²³, PEDRO MAS²⁴ y ANGEL GOYENECHEA²⁵

Estrada González, R. y otros. *Función del virus Coxsackie A₄ en la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Stroh I*. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Se presentan estudios de aislamiento en líquido cefalorraquídeo, heces fecales, y macerados de médula espinal, raíces y ganglios raquídeos, así como de estudios séricos en sujetos páreados, correspondientes a 50 pacientes con polirradiculoneuritis aguda del tipo Landry-Guillain-Barré-Stroh I. En estos estudios se confirma la presencia del virus Coxsackie A, en un aproximadamente 20% de los casos.

INTRODUCCION

La investigación patogénica de la polirradiculoneuritis aguda llamada idiopática, ha logrado en los últimos años acumular un gran número de hechos importantes que parecen confirmar la hipótesis que sustenta el criterio de un mecanismo inmunoalérgico de hipersensibilidad celular que tiene como elemento de choque a la mielina de la célula de Schwann^{ir>}.

Al mismo tiempo se ha logrado evidenciar cierta relación entre una infección viral y el desencadenamiento del proceso inmunopatológico característico de esta enfermedad".

Es bien conocido que en aproximadamente el 60% de los pacientes con PRN-aguda tipo LGBS⁷ se encuentra el antecedente de haber padecido un proceso inflamatorio-febril (casi siempre con síntomas respiratorios o digestivos), unos pocos días antes de comenzar el cuadro clínico neurológico de la polirradiculoneuritis aguda y se ha señalado como muy probable que esta ligera infección precedente representa al proceso primario que desencadena a *posteriori* los mecanismos inmunológicos causantes de la PRN-aguda^{*1}.

Se han hecho esfuerzos por determinar el grado de especificidad de estas relaciones infección/PRN, así como en el sentido de demostrar o rechazar una implicación directa de un virus u otro agente en la acción patogénica misma⁸.

En una comunicación anterior" referíamos los trabajos de *Bradford* (1918), *Honeyman* (1937) y *Sabin y Aring* (1941), quienes trataron infructuosamente de

23 Neurólogo, director del Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana.

24 Virólogo. subdirector del Instituto Nacional de Higiene y Microbiología, Habana.

25 Virólogo del Instituto Nacional de Higiene y Microbiología. Habana.

reproducir la enfermedad en animales mediante la inoculación de macerados de vísceras y sistema nervioso, procedentes de pacientes fallecidos en la fase inicial de la enfermedad.

Uno de los trabajos más importantes sobre la función de una infección en la patogenia de este proceso, es el publicado en 1964 por *Melwick y Fel-wet*⁵. Trataron de aislar virus u otros agentes en muestras de heces, líquido cefalorraquídeo y exudados faríngeos en 44 pacientes con cuadros típicos de PRN-aguda tipo LGBS. Sólo aislaron un virus Coxsackie B,- en dos pacientes, uno en el LCR y otro en el exudado faríngeo. Los estudios séricos tendentes a definir la enfermedad precedente, mediante el estudio de los títulos de aglutinación en sueros pareados con intervalos de 2 a 3 semanas, demostraron la no especificidad del proceso precedente, es decir, que éste suele estar determinado por diversos tipos de virus.

En los últimos años han aparecido numerosos trabajos donde se señalan relaciones patogénicas entre diferentes virus y la PRN-aguda tipo LGBS: el virus citomegático¹⁰⁻¹², el virus de Epstein-Bar^{12,14}, el virus *Herpes hominis*¹⁵, el virus Coxsackie Bs¹⁶, el virus A de la influenza¹⁷, el virus del sarampión¹⁸.

Nosotros en un estudio epidemiológico aún no terminado, hemos observado dos picos de incidencia en los últimos 16 años coincidentes con una epidemia de virus influenza A tipo Hong Khong (1969)⁷ y otra de virus 1 del dengue (1977).

Con motivo de haber aislado el virus Coxsackie A₄ en material de autopsia (médula espinal, raíces y ganglios raquídeos) de 3 pacientes fallecidos en la fase progresiva de esta enfermedad, iniciamos un estudio sistemático de aislamiento en líquido cefalorraquídeo, heces fecales y material de autopsia, así como del estudio de sueros pareados en una serie de pacientes sucesivos con un cuadro clínico característico⁷.

En un informe preliminar⁹ informábamos sobre los resultados iniciales que ahora presentamos con más detalles en esta comunicación.

MATERIAL Y METODO

Se hicieron estudios de aislamiento de virus y pruebas séricas en muestras pareadas.

- Los estudios de aislamiento se hicieron en muestras de heces fecales, líquido cefalorraquídeo y macerados de médula espinal, raíces raquídeas y ganglios raquídeos; con ellos se preparó una suspensión al 10% en PBS, la cual fue centrifugada y tratada con antibióticos (penicilina 1 000 U y estreptomycin 1 g X ml de suspensión) para eliminar contaminantes bacterianos. Con este material se inocularon ratones lactantes de menos de 48 horas de nacidos, por vía intracerebral y subcutánea.
- Los animales fueron observados durante 6 días, al cabo de los cuales se hizo un pase ciego a otros ratones con macerado de músculos y cerebro, de los primeros ratones, observándose a su vez por 9 días. Los aislamientos fueron identificados mediante prueba de neutralización en ratones. Por cada grupo inoculado se utilizó un grupo control de tres ratones. Los estudios de aislamiento en heces fecales y LCR se hicieron en 20 pacientes y los de macerados de médula espinal, raíces y ganglios raquídeos en 11.
- Los estudios séricos con sueros pareados (con intervalos de 3 semanas entre el 1ro. y 2do. suero) se realizaron en 30 pacientes, de los cuales 9 se incluyen también en la serie de aislamientos (cuadros I, II y III).

CUADRO I
ESTUDIOS DE AISLAMIENTO DE VIRUS COXSACKIE A, EN HECES FECALES Y LIQUIDO
CEFALORRAQUIDEO

No.	HC No.	Edad	Sexo	Raza	Fenómeno precedente	Resultado en LCR y heces
1	24451	4 a	F	B	Fiebre y tos	Negativo
2	24619*	2	M	B	No	»»
3	33007	3	F	B	Fiebre 2 ó 3 días	Positivo en heces
4	33392	30	M	B	Amigdalitis	Negativo
5	48735*	48	F	B	Gripe 6 días antes	
6	48992	11	M	B	Gripe 15 días antes	
7	49041	53	M	B	Gripe 7 días antes	
8	49173*	14	M	B	Rubéola 7 días antes	
9	49517	84	F	B	No	
10	49623*	18 m	M	B	Fiebre 2 días antes	Positivo en heces
11	49638	9 a	M	B		Negativo
12	49889*	9	M	B	Amigdalitis	Negativo
13	54859*	18	M	B	No	Negativo
14	58164	34	M	N	Dengue 9 días antes	”
15	58169	8	F	B	No	”
16	58255	41	F	B	Dengue 30 días antes	
17	58292	37	M	B	Dengue 4 días antes	”
18	58470	33	F	B	Dengue 15 días antes	
19	58523	28	M	B	Dengue 10 días antes	»
20	58678	23	M	B	Dengue 7 días antes	

* Tienen sueros pareados negativos a Coxsackie A₁.

La primera muestra de suero fue tomada, en casi todos los casos, durante la 1ra. semana de evolución del proceso y siempre antes de la 3ra. semana; como dijimos más arriba, la segunda muestra se tomó siempre a los 21 días de la obtención de la primera.

Los sueros fueron investigados mediante prueba de fijación de complemento y se siguió la técnica de micro-

método frente a antígeno de virus Coxsackie A₄ preparado a partir de macerados de ratones inoculados con dicho virus. Los macerados fueron parcialmente purificados mediante tres extracciones en cloroformo. En la prueba fueron usadas dos unidades de complemento, dos unidades de hemolisina y glóbulos de carnero al 3%. Las pruebas fueron acompañadas de un control de

CUADRO II

ESTUDIOS DE AISLAMIENTO DE VIRUS COXSACKIE A, EN MACERADOS DE MEDULA ESPINAL, RAICES Y GANGLIOS RAQUIDEOS

No.	HC No.	Edad	Sexo	Raza	Fenómeno precedente	Resultado
1	38437	14	M	M	Catarro y fiebre	Positivo
2	38768	16	M	B	Catarro y fiebre	Positivo
3	43587	8	F	B	No	Negativo
4	44598	7	M	B	Gripe 6 días antes	
5	46109	18	M	B	Catarro y fiebre	-
6	46865	49	M	B	No	Positivo
7	49041	53	M	B	Gripe 7 días antes	Negativo
8	49638	9	M	B	No	Negativo
9	49945-	23	M	B	Gripe 30 días antes	"
10	57916*	48	M	B	Dengue 7 días antes	**
11	58144"	60	M	B	Dengue 20 días antes	"

* Tiene sueros pareados negativos a Coxsackie.

* Tiene suero positivo a Coxsackie A.,.

** Tiene suero positivo a Coxsackie A₄ y Dengue 1.

antígeno normal de ratón, preparado en igualdad de condiciones del antígeno viral; pero a partir de ratones no inoculados. También se utilizaron controles de los sueros que se iban a investigar, del complemento y del sistema hemo- lítico.

El criterio diagnóstico de PRN-aguda tipo LGBS, es similar al propuesto por Poser y Fowler¹⁹, Primeas²⁰ y uno de nosotros en comunicaciones previas⁷.

En los casos fallecidos, los hallazgos morbosos fueron similares en todos, según el tiempo de evolución, que varió de 3 días el más corto, hasta 14 días el más largo. En todos encontramos des- mielinización segmentaria en placas en raíces y nervios periféricos y desmie- liriización walleriana con degeneración axónica en las porciones yuxtanganglio- nares de las raíces (orificio de salida dural].

También hallamos tumefacción y edema en las lesiones más precoces, con

muy poca o ninguna infiltración linfo- citaria. La proliferación de las células de Schwann y la reacción macrofágica fue más común en las lesiones más tardías.

También se observó degeneración grave del tipo retrógrado en las moto- neuronas y en las neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos⁷.

RESULTADOS

En el cuadro I se resumen los resultados obtenidos con los estudios de aislamiento en LCR y heces fecales; todos fueron negativos en el LCR y en sólo dos estudios se aisló un virus Coxsackie A_i en las heces fecales, pero como en uno de dichos pacientes los estudios séricos en sueros pareados fueron negativos y la edad de ambos fue de 3 y 1V2 años, respectivamente, no hemos considerado *valorables* estos aislamientos dada la frecuencia de aislamientos positivos en heces en niños pequeños.

CUADRO III

ESTUDIOS DE ANTICUERPOS EN SUEROS PAREADOS PARA ANTIGENO-VIRUS COXSACKIE A₄

No.	HC No.	Edad	Sexo	Raza	Fenómeno precedente	Resultado
1	24519	2a	M	B	No	Negativo
2	48735	48	F	B	Gripe 20 días antes	"
3	49173	14	M	B	Rubéola 7 días antes	"
4	49623	18m	M	B	Fiebre 2 días antes	"
5	49889	9a	M	B	•Amigdalitis	"
6	49945	23	M	B	Gripe 30 días antes	"
7	49986	7	M	B	Catarro y cura de parásitos	Positivo 1:10 y 1:2C
8	50127	39	F	B	Gripe 7 días antes	Negativo
9	50604	9	F	B	No	"
10	50713	49	F	B	No	"
11	50855	2	M	B	Gripe 15 días antes	"
12	51662	63	M	B	No	Positivo 1:10 y 1:20
13	51987	26	M	B	No	Positivo 1:10 y 1:20
14	52347	60	M	B	Cuadro diarreico	Negativo
15	54859	18	M	B	No	"
16	55200	21	M	B	Gripe 7 días antes	Negativo
17	55639	23	M	B	Gripe 15 días antes	Positivo ' 1:10 y 1:20
18	55641	9	M	B	Gripe 5 días antes	Negativo
19	56399	8	F	B	Sarampión 15 días antes	"
20	56537	26	F	B	Catarro 15 días antes	"
21	57235	59	M	B	No	"
22	57318	11	F	B	Amigdalitis 5 días antes	
23	57766	44	M	M	Gripe 10 días antes	IV
24	57822	47	F	B	No	"
25	57888	35	M	B	Gripe o dengue 11 días antes	
26	57916	48	M	B	Dengue 7 días antes	Positivo ' 1:20
27	57945	70	M	M	Dengue 10 días antes	Negativo
28	58021	15	M	M	Dengue 10 días antes	
29	58022	37	M	B	Dengue 8 días antes	V
30	58144	60	M	B	Gripe 20 días antes	Positivo 1:20

En el cuadro II se resumen los resultados de los estudios de aislamientos en macerados de médula espinal, raíces y ganglios raquídeos de 11 pacientes fallecidos con un cuadro característico de PRN-aguda tipo LGBS.

Se realizaron 3 aislamientos del mismo y único virus Cocksackie A₄. Los casos tenían 5, 11 y 13 días de evolución del proceso y edades de 16, 14 y 49 años de edad, respectivamente.

Los fallecimientos de estos pacientes ocurrieron en las siguientes fechas: 21-7-69, 21-8-69 y 9-2-73, lo cual elimina la posibilidad de un contaminante común.

En el cuadro III se resumen nuestros hallazgos en sueros pareados en relación con el virus Cocksackie A₄. Los 6 casos representan el 20% de positividad en relación con el total de estudios realizados, cifra muy similar a las encontradas en los estudios de aislamiento (27%).

En 4 de los pacientes los títulos fueron crecientes, 1:10 en el primer suero y 1:20 en el segundo suero, lo cual indica la actividad del proceso inmunitario contra dicho virus durante la etapa de evolución de la PRN-aguda.

En 2 de los pacientes sólo se estudió el primer suero, por fallecimiento del paciente, con títulos positivos al 1:20. En estos dos casos los estudios de aislamiento en macerados de médula espinal, raíces y ganglios raquídeos fueron negativos.

DISCUSION

Nuestros resultados confirman la implicación del virus Cocksackie A₄ en un 20% aproximadamente de nuestros pacientes con PRN-aguda tipo LGBS. Estos hallazgos aportan nuevos elementos al criterio expuesto por *Melnick y cola-*

*boradores*⁵ en relación con la multiplicidad del factor viral en el proceso patogénico que desencadena la PRN-aguda.

Hasta el momento actual la lista de virus implicados con polineuritis agudas del tipo LGBS es extensa, y *Ama-son*⁶ refiere trece clases diferentes que incluye virus RNA y DNA, para myxo-virus, herpes virus y *pox* virus. Nosotros podemos agregar a esta lista al virus dengue 1 que recientemente determinó entre nosotros un "brote epidémico de PRN-aguda tipo LGBS". Todos estos virus son virus encapsulados excepto los *pox* virus en los cuales se ha demostrado la incorporación de materiales de membrana del hospedero. Por esto resulta de gran interés la confirmación de que un virus no encapsulado como el Cocksackie forme parte en esta larga lista, ya que ello implica la necesidad de revisar los mecanismos patogénicos propuestos en la respuesta autoinmune.

Ya *Parker*¹² y *Forbes*²³ señalaron la asociación de infecciones por virus ECHO, también no encapsulados, y polineurorradiculitis tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl.

En las características del fenómeno infeccioso precedente de nuestros casos positivos a Cocksackie A₄ no se encontró nada especial diferente a lo observado en los casos negativos.

El hecho de que obtuviéramos aislamientos a partir del macerado de las vísceras mayormente implicadas en el proceso morbosos (raíces y ganglios raquídeos) y de que los títulos de aglutinación en sueros pareados fueran ascendentes y no descendentes, estaría en favor de una acción vírica primaria aunque ello parezca poco probable a la luz de los crecientes indicios del carácter multivariado de la implicación vírica de esta enfermedad.

SUMMARY

Estrada Gonzalez, R. et al. Cocksackie A₄ virus function in Landry-Guillain-Barre-Strohl-type acute polyradiculoneuritis. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Isolation studies of spinal fluid, stools and spinal cord, roots and spinal ganglia macerates as well as studies of matched sera were conducted in 50 patients with Landry-Guillain-

Barré-Strohl-type acute polyradiculoneuritis. The studies confirmed the presence of the virus Coxsackie A₄ in about 20% of cases.

RÉSUMÉ

Estrada González, R. et al. *Fonction du virus Coxsackie A₄ dans la polyradiculonévrite aiguë du type Landry-Guillain-Barré-Strohl.* Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Les auteurs présentent des études d'isolement en liquide céphalo-rachidien, en matières fécales et en macérés de moelle épinière, racines et ganglions rachidiens, ainsi que des études sériques en sérums appariés, correspondant à 50 patients ayant polyradiculonévrite aiguë du type Landry-Guillain-Barré-Strohl. A travers ces études on a confirmé la présence du virus Coxsackie A₄ dans près de 20% des cas.

PS3EME

ScTpaaa PoHcanec, P. h «p. ŞyßKUUH Bupyca ôoxsackie A nPH OCTpOM nOJMppaÂKKyJIOH0BpHTe THha Landry-Giillalii-Barr -Strohl. C**¹³ 19: 2, 1980.

B HacTOHnjeâ paó0Te npeflCTaEhaeTCfl HccjieÆOBaHHe BttueJieHHH-cimHñ0M03r0B0ii KimKocTH, Kajia h MauepaTopoB CHHHH0r0 M03r cnnHH0M03r0Btix KopHeß h ý3Ji0B, a TaKxe cepiraecKHx j^ccjiejio BâHHM napHHX 'b CHBopoTKax 50 nauneHTOB, CTpaiaainHx nojmppa jyiKyjl0HeBpHTOM OCTpuM THha Landry-Gulllain-Barre-Strohl. - C noMmtio 3THX zccjiejtoBaHHii no^TBepsjiaeTCfl Hajuraie BHpyca-Coxsackie A₄nPH0JiH3HTeJH)HO b 20% cjiy^aeB.

BIBLIOGRAFIA

1. Arnason, B. G. W. Idiopathic polyneuritis (LGBS) and experimental allergic neuritis: a comparison. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 49: 156-177, 1971.
2. Arnason, B. G. W.; J. J. Mantos. Etiologic correlations between idiopathic polyneuritis and multiple sclerosis. Therapeutic implications. Mod Tret 7: 903-917, 1970.
3. Arnason, B. G. W. et al. EAN as a model for idiopathic polyneuritis. Trans Am Neurol Assoc 93: 133-136, 1968.
4. Asbury, A. K. et al. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Medice (Baltimore), 48: 173-315, 1969.
5. Waksman, B. H.; R. D. Adams. Allergic neuritis: experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nerve tissue and adjuvants. J Exp Med 102-213, 1955.
6. Arnason, B. G. W. Inflammatory polyradiculoneuropathies. Chapter 56, pag. 1, 111. In: peripheral neuropathy. Dick, Thomas y Lambert. Vol., II, Saunders, 1975.
7. Estrada, R. y colaboradores. Polyradiculoneuritis aguda de causa desconocida. Inst, del Libro, Habana, 1978. Pág. 30-34.
8. Melnick, S. C.; T. H. Flewett. Role of infection in the Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 27: 395, 1964.
9. Estrada, R. y colaboradores. Isolation of acute polyradiculoneuritis of the LGBS type. Vllth. International Congress of Neuropathology, Excerpta Med, 1975, p.p. 193- 196.
10. Dowling, P. C. et al. Neurology 27: 1153, 1977.
11. Kabins, S. et al. Acute idiopathic polyneuritis caused by cytomegalovirus. Arch Int Med 136, 100-101, 1976.
12. Wahren, B.; H. Link. Antibodies to Epstein-Barr and cytomegalovirus in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Sc 28: 129-138, 1976.
13. Grose, C. et al. Primary Epstein Barr virus infections in acute neurological diseases. New Engl J Med 292, 392-395, 1975.
14. Grose, C.; P. M. Feorino. Epstein-Barr virus and Guillain-Barré syndrome. Lancet 2: 1285-1287, 1972.
15. Gallagman, N. et al. Landry-Guillain-Barré syndrome associated with recent herpes virus hominis infection. Irish Med J 67: 20, 1974.
16. Flamada, U. T. et al. A case of Guillain-Barré syndrome associated with coxsackie B-, virus infection. Tokushima J Exp Med 21: 17-19, 1974.

17. Wells, C. E. C. *et al.* Guillain-Barré syndrome and virus of influenza A (Asian strain): report of two fatal cases during 1957 epidemic in Wales. *Arch Neurol Psychiat* 81: 699-705, 1959.
18. Grose, C.; I. Spigland. Guillain-Barré syndrome following administration of live measles vaccine. *Am J Med* 60: 441-443, 1976.
19. Poser, C. M.; C. W. Fowler. The nosologic situation of Landry-Guillain-Barré syndrome. *Act Neurol Scand* 39: 187-201, 1963.
20. Prineas, J. Polyneuropathies of undetermined cause. *Acta Neurol Scand Sup* 44, Vol. 46, 1970.
21. Estrada. Fl. y colaboradores. Comunicación personal.
22. Parker, W. *et al.* Landry-Guillain-Barré syndrome. The isolation of an ECHO-virus type 6. *Can Med Assoc J* 82: 813-815, 1960.
23. Forbes, S. J. *et al.* Acute ascending polyradiculomyelitis associated with ECHO-9 virus. *Dis Nerv Syst* 28: 537-540, 1967.