

RESPUESTA INMUNE EN NIÑOS CON ENFERMEDAD MANO PIE BOCA IMMUNE RESPONSE IN CHILDREN WITH HAND-FOOT-AND-MOUTH DISEASE

Flores Catunta-Sarah Celine (0000-0001-5925-4812)^{ab}, Muñoz Vargas-Jeffrey(0000-0002-2318-0679)^{ab}, Ortiz Dueñas-Mireli Orquidea(0000-0002-7892-6124)^{ab}, Segovia Hurtado-Alvaro Geordan(0000-0003-4474-2113)^{ab} y Vargas Mesco-Judith Lucia(0000-0002-8617-4129)^{ab}

^a Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Perú

^b Enfermedades infecciosas y Tropicales, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Perú

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Los autores no tener conflictos de interés, no haber recibido pago alguno de ninguna institución, tampoco tengo ningún plan de patente, ni otras relaciones o actividades que puedan afectar la objetividad del manuscrito; según lo señalado en la declaración jurada y el formulario de conflictos de interés (CIO)8.

Correspondencia

Nombres y Apellidos: Judith Lucia Vargas Mesco

Dirección: Ramiro Priale G-3 APV

Email: 184672@unsaac.edu.pe

RESUMEN

Objetivo:

Conocer y caracterizar el ciclo y la dinámica de la respuesta inmune en niños infectados por coxsackie virus causante de la enfermedad mano pie boca

Conclusión:

Una vez ingeridos los virus se replican y diseminan; dando manifestaciones clínicas, una replicación adicional termina en inflamación y necrosis de las células infectadas.

En la célula, la replicación se da dentro del citoplasma de las células infectadas, donde intervienen la proteína no estructural P2-C. El virus utiliza el ARN para la síntesis de proteínas.

Los pacientes con neuropatía epidémica presentan alteración de las proteínas estructurales, determinan la configuración del virión los agentes ECO-L resistentes a la replicación

SUMMARY

Objective:

Know and characterize the cycle and dynamics of the immune response in children resulting from coxsackie virus causing hand foot mouth disease

Conclusion: Once ingested, viruses replicate and spread; Giving clinical manifestations, an additional replication ends in inflammation and necrosis of the infected cells.

In the cell, replication occurs within the cytoplasm of infected cells, where the non-structural protein P2-C is involved. The virus uses RNA for protein synthesis.

Patients with epidemic neuropathy present alteration of structural proteins, determine the configuration of the virion, ECO-L agents resistant to replication

INTRODUCCIÓN

La enfermedad mano-pie-boca fue descrita por primera vez en 1957 en Toronto, Canadá por Robinson, Doane y Rhodes, quienes describieron una epidemia de estomatitis vesicular y exantema en manos y pies, de los cuales se aisló el virus Coxsackie A16. Después, Alsop y otros en 1959, describieron una segunda epidemia en Inglaterra y acuñaron el término de enfermedad mano-pie-boca (1).

La enfermedad boca, mano, pie es una entidad febril eruptiva, causada por una infección producida por los virus *Coxsackie*, que pertenecen a la familia de los *Picornaviridae*, del grupo enterovirus. Estos últimos también abarcan a los echovirus y los virus de la poliomielitis, los

cuales viven en el tracto digestivo de los seres humanos (2).

Los virus *Coxsackie* toman su nombre de una localidad situada en New York de igual denominación, donde se aíslan por primera vez y comprenden 2 subgrupos, denominados A y B. Ellos, a su vez, de acuerdo con determinadas propiedades antigénicas y biológicas, abarcan para los B, 6 variedades capaces de producir en los seres humanos entidades como encefalitis, miocarditis y hepatitis; mientras que, los A incluye 21 subtipos diferentes, que pueden generar conjuntivitis hemorrágica aguda, enfermedades entéricas y herpangina, entre otras (3).

En el 2010 *Blomqvist* y otros describen, un brote de

enfermedad boca, mano, pie en Finlandia, causado por la variedad CVA 6 y virus *Coxsackie A10* (CVA 10). En etapa posterior *Kow-Tong* reporta una epidemia en Taiwán originada por el enterovirus A71 el cual presentaría una mayor morbimortalidad (4). En muchos brotes, sin embargo, no se llega a establecer el agente viral causante de los mismos, describiéndose simplemente por las características dermatológicas y epidemiológicas de los pacientes. En ausencia de las lesiones cutáneas, el diagnóstico diferencial debe hacerse con las úlceras aftosas, la gingivostomatitis por herpes simple y la varicela, entre otras (5).

La enfermedad mano-pie-boca típica (siglas en inglés HFMD) es una enfermedad viral exantemática que tiene unos síntomas clásicos de fiebre, erupción papulovesicular localizados en las manos y pies ya sea con presencia o no de

herpangina. Suele ser causada por el enterovirus 71 y el Coxsackievirus A16, miembros del género

Enterovirus. Recientemente, se han descrito brotes mundiales de HFMD con manifestaciones atípicas causadas por Coxsackievirus A6. La HFMD atípica es una enfermedad emergente por sus peculiares características clínicas y epidemiológicas: afecta a adultos, tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas en la extensión y distribución de las lesiones y se presenta en invierno. Las características morfológicas de las lesiones son muy variables, pueden ser confundidas con la varicela, impétigo o vasculitis (6).

La herpangina es una infección viral que se manifiesta clínicamente como una enfermedad febril aguda con pequeñas lesiones ulcerativas o vesiculares. Aunque es

generalmente una enfermedad que afecta a la población pediátrica, también se han informado múltiples casos en recién nacidos, adolescentes y adultos jóvenes. La enfermedad es altamente contagiosa y la mayoría de los casos se reportan en los meses de verano. La enfermedad es causada por 22 serotipos de enterovirus y se asocia más comúnmente con el serotipo del virus Coxsackie B. Puede ocurrir en asociación con un exantema enteroviral y varias afecciones neurológicas, que incluyen, entre otras, meningitis aséptica, parálisis flácida aguda y encefalitis (7).

Los tipos A y B de Coxsackievirus pueden causar infección patógena. Coxsackie tipo A está típicamente asociado con exantemas, mientras que ambos tipos A y B pueden causar miocarditis. Si no se trata, la infección puede

provocar una meningitis aséptica que incluye dolor de cabeza, fiebre, rigidez en el cuello y malestar general. El coxsackievirus A puede causar la enfermedad de Bornholm, que se manifiesta como un dolor agudo en el pecho y en los costados (pleurodinia epidémica) (8).

DESARROLLO

Patogénesis

Dentro de la familia Picornaviridae el género Enterovirus es la más frecuente en los humanos. Esta clasificada en 15 especies de virus de ARN de sentido positivo, monocatenario y sin envoltura que es responsable de una amplia gama de enfermedades humanas, encontrando al Coxsackie A virus con 23 serotipos diferentes.

La cápside icosaédrica cuenta con 60 subunidades conformados por pentámeros que a su vez estarán formadas por las proteínas VP1-4, VP1-3 cada uno se pliega como un barril β . VP4 es

completamente interno a la cápside (9).

Las pruebas orientadas a la amplificación de ácidos nucleicos demuestran la excreción fecal de enterovirus hasta por 10 semanas y la excreción en las vías respiratorias hasta por 30 días posterior al inicio de la infección, según el tipo de enterovirus y la gravedad de la enfermedad. Los métodos tradicionales de detección viral demostraron excreción fecal durante cuatro a seis semanas y excreción en las vías respiratorias durante mayor e igual a 3 semanas (6).

Una vez ingeridos, los enterovirus se replican en los tejidos linfoides submucosos del intestino delgado y, en menor medida, en la faringe. Después de la replicación, los enterovirus se diseminaron a los ganglios linfáticos regionales. La replicación en estos sitios da como resultado una "viremia menor" que disemina el virus por todo el cuerpo, lo que provoca la

infección de los tejidos reticuloendoteliales y múltiples órganos por ejemplo al sistema nervioso central, corazón, hígado, piel. La replicación en estos sitios es responsable de las manifestaciones clínicas de las infecciones enterovirales. La replicación adicional en los sitios diseminados conduce a una "viremia importante", que continúa hasta que el huésped produce anticuerpos específicos. La replicación del enterovirus en los tejidos de los órganos da como resultado la muerte de las células infectadas, con la consiguiente inflamación y necrosis (10).

La P2-C es una proteína no estructural altamente conservada en los Enterovirus, que interviene en la replicación del ARN viral y posiblemente en la configuración estructural del virión.¹⁸ Diversas mutaciones puntuales en la región del genoma que codifica para la proteína P2-C se han identificado

en Enterovirus con capacidad para replicarse en presencia de cloruro de guanidina y con síntesis defectiva del ARN.^{19,20} Los agentes de ECO-L aislados de pacientes con neuropatía epidémica son también resistentes para replicarse en presencia de cloruro de guanidina²¹ y presentan alteraciones de las proteínas estructurales que son las que determinan la configuración del virión (11).

Las biopsias de lesiones vesiculares de enfermedad muestran hebras sueltas de fibrina, linfocitos, monocitos y neutrófilos dentro del líquido vesicular. Se observa acantólisis extensa con degeneración reticular en la epidermis suprayacente con focos perivasculares de leucocitos linfocíticos, monocíticos y neutrófilos en la dermis superior.

Las biopsias de piel demostraron espongiosis, exocitosis neutrofílica, necrosis masiva de

queratinocitos y vacuolización de células basales (12).

La epidermis superior mostró células de sombra, y los folículos y las glándulas sudoríparas contenían células necróticas. Había un denso infiltrado dérmico superficial de linfocitos CD31 y una fuerte expresión de granulinsina. La microscopía óptica de biopsias de lesiones cutáneas o raspados de la base de las vesículas no demostraron cuerpos de inclusión nuclear y células gigantes multinucleadas, lo que ayuda a distinguir la enfermedad de manos, pies y boca del virus varicela-zoster y el virus del herpes simple.

Ocurren en todo el mundo, se han informado brotes que involucran guarderías, escuelas, campamentos de verano, salas de hospitales, instalaciones militares, comunidades, grandes áreas geográficas y países enteros

La diseminación intrafamiliar ocurre tanto en la enfermedad de manos, pies y boca como en la herpangina.

La mayoría de los casos de enfermedad de manos, pies y boca y herpangina ocurren en bebés y niños, particularmente en los menores de cinco a siete años. Sin embargo, se han informado casos esporádicos y epidemias que afectan principalmente a niños mayores, adolescentes y adultos.

La enfermedad generalmente ocurre durante el verano y principios del otoño, de manera similar a otros síndromes clínicos causados por enterovirus (13).

Manifestaciones Clínicas

Su presentación es generalmente con quejas de dolor en la boca o la garganta o negativa a comer. La fiebre, si está presente, generalmente es inferior a 38,3 °C .

Los síntomas prodrómicos suelen estar ausentes. Cuando se notifican, incluyen fiebre, irritabilidad, dolor abdominal, emesis y diarrea

Hallazgos del examen: los hallazgos cardinales son el

Enantema oral y el exantema. Sin embargo, el enantema puede ocurrir sin el exantema y el exantema puede ocurrir sin el enantema (14).

Signos y síntomas siguientes, o solo algunos. Por ejemplo:

- Fiebre
- Dolor de garganta
- Sensación de malestar general
- Lesiones dolorosas, con enrojecimiento y similares a ampollas en la lengua, las encías y la cara interna de las mejillas

- Una erupción cutánea con enrojecimiento y sin picazón, pero a veces con ampollas, en las palmas de las manos, las plantas de los pies y, a veces, los glúteos
- Irritabilidad en bebés y niños pequeños
- Pérdida del apetito

(15)

El período habitual desde la infección inicial hasta el comienzo de los signos y síntomas (período de incubación) es de tres a seis días. La fiebre es el primer signo de la enfermedad de manos, pies y boca, seguida de dolor de garganta y, a veces, falta de apetito y malestar general.

Uno o dos días después del comienzo de la fiebre, pueden aparecer llagas dolorosas en la parte delantera de la boca o en la garganta. Puede seguir una

erupción cutánea en las manos y en los pies, y, posiblemente, en los glúteos, uno o dos días después.

Exantema: el exantema asociado puede ser macular, maculopapular o vesicular. Las tres lesiones pueden ocurrir en un solo paciente. Las vesículas surgen de máculas o mácula-pápulas. El diámetro de la vesícula varía de 1 a 10 mm (0,04 a 0,4 pulgadas). Las vesículas tienen paredes delgadas, contienen un líquido claro o turbio y están rodeadas por un halo delgado (1 mm) de eritema (16).



Coxsackievirus A6: desde 2008, un nuevo genotipo de coxsackievirus A6 se ha asociado con una enfermedad más grave

tanto en niños como en adultos
cuadro Atípico:

- Fiebre más alta
- Distribución más amplia: compromiso de las extremidades, la cara, los labios y el área perioral, las nalgas, la ingle y el perineo; las lesiones se concentran en áreas de eczema activo o latente ("eczema coxsackium")
- Afectación más extensa de la piel: lesiones vesiculo ampollosas, ampollas, erosiones, ulceraciones y formación de escaras
- Mayor duración (duración media 12 días)
- Descamación palmar y plantar de una a tres semanas después de la enfermedad de manos, pies y boca
- Distrofia ungueal (p. ej., crestas transversales de la lámina ungueal [líneas de

Beau], desprendimiento de la uña [onicomadesis]) (14)

Prevención

Lavarse las manos a menudo con agua y jabón por al menos 20 segundos. Si no tiene agua y jabón disponibles, use un desinfectante de manos a base de alcohol.

- Después de cambiar pañales.
- Después de ir al baño.
- Después de sonarse la nariz, toser o estornudar.
- Antes y después de atender a alguien que esté enfermo

Prevención recomendada por el MINSA:

CDC Perú recomendó seguir las siguientes medidas de prevención para evitar contagios por Coxsackie:

- Lavarse constantemente las manos con agua y jabón, durante al menos, 20 segundos y ayudar a los niños a lavarse las

manos después de ir al baño, toser y estornudar.

- Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca, ya que es una probable vía de infección.
- Limpiar y desinfectar las superficies, como manijas de la puerta y juguetes de niños.
- Evitar el contacto con personas infectadas y compartir objetos personales, cubiertos y platos.

Asilar los casos identificados en el hogar (desde la fecha de inicio de síntomas hasta su remisión de los mismos en 7 a 10 días).

Cuando se identifique un caso en la institución educativa del nivel inicial o de menor nivel, se debe disponer la cuarentena del aula implicada y si se

identifican contactos con familiares (hermanos, primos) en otras aulas, se debe ampliar la investigación y evaluar la pertinencia de la cuarentena.

La cuarentena del aula, se indicará por un periodo similar al asilamiento (hasta 10 días) y en ausencia de nuevos casos probables.

Frente a casos presentados en poblaciones cerradas, estos deberán ser comunicados inmediatamente al establecimiento de salud de la jurisdicción.

Las DIRESAS, GERESAS y DIRIS en coordinación con promoción de la salud y comunicaciones, deberán difundir medidas preventivas promocionales con énfasis en lugares con hacinamiento como instituciones educativas, albergues, entre otros (17).

BIBLIOGRAFÍA

1. HABIF ThP. Exanthems and drug eruptions. En: *Clinical Dermatology A color guide to Diagnosis and Therapy*. 3º edición. Editorial Mosby; 1996. p. 412-3.
2. Nicola AC, D RM. Enfermedad de boca-mano-pie y virus Coxsackie. Reporte de un caso. *Multiciencias*. 2012;12(3):300-4.
3. Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus. *Can Med Assoc J*. 15 de octubre de 1958;79(8):615-21.
4. Chen KT, Chang HL, Wang ST, Cheng YT, Yang JY. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005. *Pediatrics*. agosto de 2007;120(2):e244-252.
5. Mehta KIS, Mahajan VK. Hand foot and mouth disease. *Indian Pediatr*. 1 de abril de 2010;47(4):345-6.
6. Sapia EY, Maroni C, Groisman C, Kromer H, Lihue Rojo G, Dastugue M, et al. [Atypical hand-foot-mouth disease virus genotyping in a pediatric hospital in Buenos Aires city, Argentina]. *Arch Argent Pediatr*. abril de 2020;118(2):e199-203.
7. Corsino CB, Ali R, Linklater DR. Herpangina. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507792/>

8. PhD JKA. Elsevier's Integrated Review Immunology and Microbiology: With STUDENT CONSULT Online Access. Elsevier Health Sciences; 2011. 208 p.
9. Zhao Y, Zhou D, Ni T, Karia D, Kotecha A, Wang X, et al. Hand-foot-and-mouth disease virus receptor KREMEN1 binds the canyon of Coxsackie Virus A10. *Nat Commun.* 7 de enero de 2020;11(1):38.
10. Escobar DC, Plasencia AR, González LE. Enfermedad boca mano pie. Presentación de un caso. *Medisur.* 14 de mayo de 2018;16(3):469-74.
11. Más Lago P, 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.* diciembre de 1997;49(3):186-95.
12. Cabreara Guerra N, Ramirez Castillo RA, Castillo Mompíe A. Coxsackievirus, agente causal del Síndrome boca-pie-mano. *Rev Científico-Educ Prov Granma.* 2019;15(4).
13. Rodríguez-Zúñiga MJM, Vértiz-Gárate K, Cortéz-Franco F, Qujiano-Gomero E. Enfermedad de mano, pie y boca en un hospital del Callao, 2016. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* enero de 2017;34(1):132-8.
14. Meléndez Ordoñez J. Enfermedad pie, mano y boca. A propósito de un caso. 5 de mayo de 2021;
15. López García AM, Molina Gutiérrez MÁ, Sánchez Orta A, González Bertolín I. Eccema coxsackium y otra presentación atípica de la

enfermedad de mano-pie-boca. *Pediatría Aten Primaria*. marzo de 2016;18(69):45-8.

16. Rodríguez-García R, Rodríguez-Silva R, Aguilar-Ye A. Enfermedad de Mano, Pie y Boca en Niños. *Bol Clínico Hosp Infant Estado Sonora*. 15 de octubre de 2016;33(1):3-8.
17. Minsa emite alerta epidemiológica por ocurrencia de brotes de la enfermedad de mano, pie y boca en el país [Internet]. [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/598460-minsa-emite-alerta-epidemiologica-por-ocurrencia-de-brotes-de-la-enfermedad-de-mano-pie-y-boca-en-el-pais>