

ENTEROVIRUS 71

Petra Rainetová

Referenční laboratoř pro enteroviry

Centrum epidemiologie a mikrobiologie

SZU

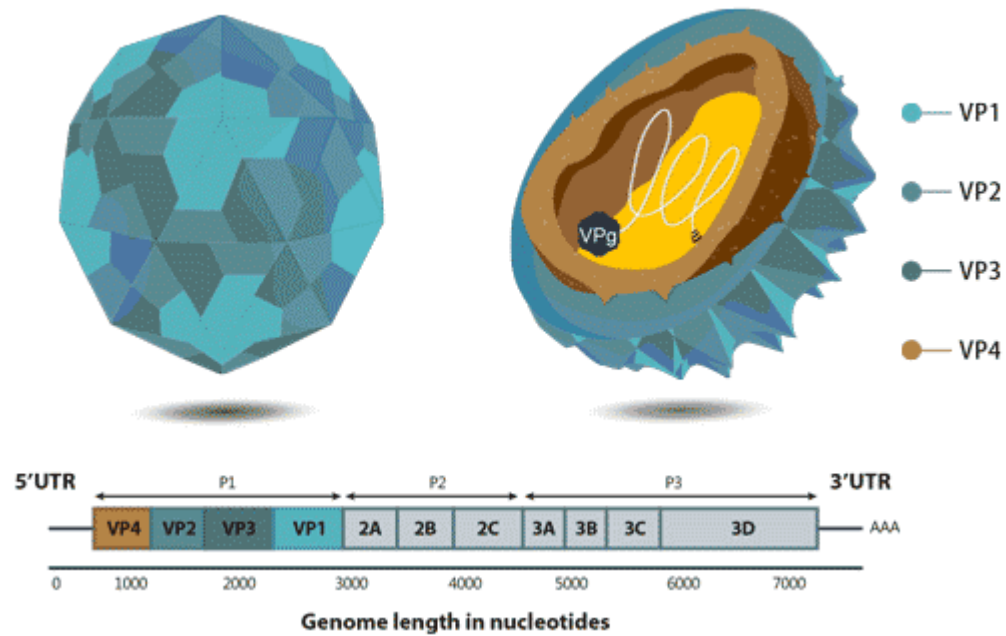
ENTEROVIRUS 71 (EV 71)

- nejčastější neuropatogenní non-polio-enterovirus
- čeleď **Picornaviridae**
- rod **Enterovirus**
- skupina **A (25 sérotypů, např. coxsackie A 16)**

Enterovirus E-71

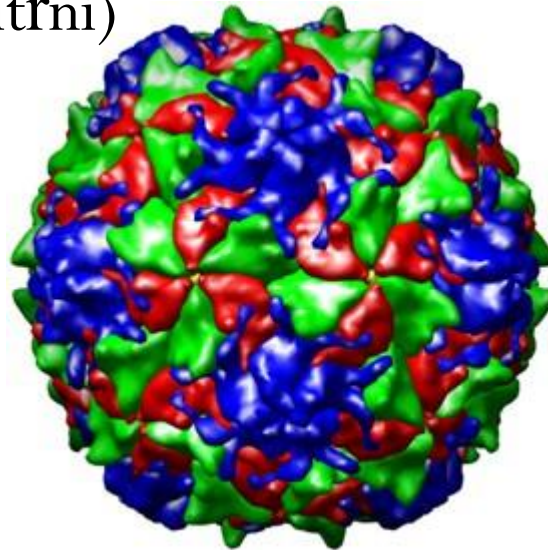
- rozdělení do 6 genoskupin **A-F**
- genoskupina **B** – subgenoskupiny **B0-B5**
- genoskupina **C** - subgenoskupiny **C1-C5**
(vznik 1970 , **A+B** dříve)
- genoskupina **D** (jen Indie)
- genoskupina **E+F** (jen Afrika)
- Asie : B4, B5, C4
- Evropa : C1, C2, B5

Struktura a genom EV 71



Kapsida EV 71

- Kapsida : VP1 (modrá)
- VP2 (zelená)
- VP3 (červená)
- VP4 (vnitřní)



Přenos

- **Orofekální** (hlavně v oblastech se špatnými hygienickými podmínkami)
- **Respirační** (převažují oblasti s vysokým hygienickým standardem)
- Výtěry z krku, rekta, stolice, tekutiny z puchýřků, mozkomíšní moky
- **Inkubační doba** : 1-6 dni
- **Vylučování viru** : stolicí – 11 týdnů
respiračními sekrety – 2-3 týdny

Klinické projevy

- Asymptomatická infekce
- Syndrom ruka noha ústa (HFMD- hand foot and mouth disease)-vezikulózní onemocnění úst, dlaní a plosek)
- Herpangína
- Gastroenteritis
- Bronchiolitis
- Pneumonie
- Myokarditis
- Nespecifická vyrážka
- Zhoršení bronchiálního astmatu
- Aseptická meningitida
- Encefalitida
- Akutní chabá paréza (AFP-Acute flaccid paralysis)
- Atypický Guillain-Barré syndrom
- Kardiopulmonální selhání
- Neurogenní plicní edém

Příznaky vedoucí k nejméně závažným stavům

- **Kardiopulmonální selhání, neurogení plicní edém**
(následek encefalitid, často končí úmrtím)
 - - svalové záškuby, zejména ve spánku
 - - retence moči
 - - ataxie, slabost, jakékoliv neurolog. příznaky
 - - hypertenze, bradykardie
 - - abnormálně zvýšený tep, nedostatek prokrvení
 - - podráždění, změněný stav vědomí
 - - tachypnoe nebo jiné příznaky respirační tísně
 - - pulmonální edém na RTG hrudníku

Příčina zvýšené virulence

VP1 kapsidový protein

přispívá k virulenci : váže se na transmembránové proteiny lymfocytů

- 1) PSGL-1 (P-selektin glykoproteínový ligand-1)
- 2) scavenger receptor B2

Pokusy na myších :

mutace VP1 (v pozici 244) následek
- zvýšená virulence - závažnější klinické projevy

Příčina fatálních případů – Čína -2008
: možnosti :

Deficit glukosa-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD)

-účastní se aktivace fágů

(Dr. Ho a kol., Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances enterovirus 71, Journal Gen Virology)

Chemokinová kaskáda v CNS

(Dr. Wang a kol., Acute chemokine response in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis, Journal Infect. Disease)

-MCP-1, MIG, IL-8 vyšší v plasmě (MIG i v moku) u pacientů s neurogenním plicním otokem než u pacientů s nekomplikovanou encefalitidou

Epidemické výskyty EV 71 ve světě

- **1965** vznik?
- **1969** USA (Kalifornie)- izolace viru ze stolice dítěte s encefalitou
- **1969-72** USA (Kalifornie)- 19 dalších případů encefalitid (13 –věk<5)
- **1973** Japonsko - HFMD
- **1975** Bulharsko – Nespecifické febrilní nebo neurologické onemocnění, HFMD
- **1978** Maďarsko – Aseptická meningitida, encefalita, chabá paréza, HFMD
- **1980** Hong Kong, Austrálie - neurologické onemocnění, HFMD
- **1987** Hong Kong- Monoplegie
- **1987** USA (Aljaška, New Jersey, Pensylvánie) - neurologická onemocnění
- **1997 -2002** Asijský kontinent(Malajsie, Singapur, Japonsko, Čína, Taiwan)- HFMD + neurologická onemocnění
- **2003-5** USA (Denver)- neurologická onemocnění
- **2008** Čína – HFMD + encefalitidy (kardiopulmonální selhání)
- **2012** Kambodža - neurologické onemocnění
- **2013** Austrálie, Rusko - neurologická onemocnění
- **2016** Španělsko -neurologická onemocnění

Výskyt EV 71 v Evropě 1975-2015

(literární data – www.ecdc.europa.eu)

Datum	Země	Genotyp	Příznaky	Demograf.	Typ studie
1975	Bulharsko	B1	Nespec.horečnaté nebo neurolog.onem.	Děti	Outbreak
1978	Maďarsko	B1	Asept.meningitida,encefalitida,A FP	Děti	Outbreak
2001-3	Norsko	C1	Asymptomatický průběh	Děti (<2)	Prospectiv.studie
1998- 2006	Velká Británie	C1-C2	Převážně mírné infekce, HFMD, neurolog.příznaky (1úmrtí)	Děti	Retrospekt.výzk um
1963- 2008	Holandsko	B-C	Meningitida, meningoencefalitida, gastroenteritida	Děti	Retrospekt.výzk um
1997- 2007	Německo	C1-C2-C4	Neurologické a kožní manifestace	Děti	Retrospekt.výzk um
2004 výzkum	Rakousko	C4	Aseptická meningitida (+zvracení)	Děti	Retrospekt. lab.
2000-8	Maďarsko	C1,C4	Aseptická meningitida	Děti	Retrospekt lab.
2005-8	Dánsko	B5,C1,C2	Meningitida, meningoencefalitida, gastroenteritida	Děti (<1)	Výzkum
2000-9	Francie	C1,C2	Hospitalizovaní pacienti	Děti	Retrospekt.lab.
2013	Rusko	C4	Meningoecefalitida	Děti (1-7)	Outbreak

Outbreak – Bulharsko, Maďarsko

- 1975 – **Bulharsko** – 705 případů
- 149 **paralýza**
- 44 **úmrtí**
- 1978 – **Maďarsko** – 323 případů
- 13 **poliomyelitis like paralýza**
- 145 **encefalitida**
- 165 **aseptická meningitida**
- 4 **HMFD**

Epidemický výskyt Španělsko -2016

- Katalánsko (žádný jiný region Španělska, ani jinde v EU)
- 109 případů, 19 hospitalizace, 11 intenz. péče
- zač. symptomů : pol. dubna (vrchol pol. května)
- věk : 3 měs. – 8 let
- 57 % - 1-2 roky
- 22,5% - 3-4 roky
- pohlaví : 58,3 % - chlapci, 41,7 % - dívky
- 28% - pravděpodobné případy
- (encefalitida, zj. rhomboencefalitida, ACHP
- bez laboratorního potvrzení)
- 72% - confirmované případy (klinický obraz + poz. vzorek)
- nejčastěji subgenotyp C1
- důvod vážnějšího průběhu : molekulární evoluce viru (VP1), import nových linií

- **Antivirová léčba** – neexistuje
- Snaha o vývoj **vakcíny** – Čína, Singapur, Taiwan
 - 3 fáze klinických zkoušek
 - EV 71 C4 inaktivovaný formaldehydem
 - 2 dávky
 - děti 6-35 měsíců
 - v EU v současnosti není licence

Diagnostika

NRL

- Klinický obraz
- MR – magnetická rezonance
- Virologicky: izolace viru
- RT- PCR (5 UTR, VP1) ✓
- sekvenace ✓
- Vhodný materiál: mok, stolice, výtěr z rektu, výtěr z krku, tekutina z puchýřků

Vzorky pozitivní na ENT 71 vyšetřené v NRL – 2013-2015

- 2013 – Plzeň- výtěr z rekta – dg : R 509 – Horečka, R 291- Meningismus
- celkem : 79 (ECHO 30 : 63)
- 2014 - Brno - mok – dg : A 879 – Virová meningitida
- celkem : 50 (ECHO 30 : 29)
- 2015 - Plzeň- výtěr z rekta – dg : R 509 – Horečka
- výtěr z rekta – dg : R 509 – Horečka , R 291- Meningismus
- výtěr z krku – dg : G 030 – Nepyogenní meningitida
- výtěr z rekta – dg : R 509 – Horečka
- výtěr z krku – dg : J 039 – Akutní tonsilitis
- celkem : 49 (ECHO 30 : 23)
-