

# Genotipificación del virus de la enfermedad mano-pie-boca atípica en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## *Atypical hand-foot-mouth disease virus genotyping in a pediatric hospital in Buenos Aires city, Argentina*

Dra. Elizabeth Y. Sapia<sup>a</sup>, Dra. Camila Maroni<sup>a</sup>, Dra. Carolina Groisman<sup>a</sup>, Dra. Hilen Kromer<sup>a</sup>, Lic. Gabriel Lihue Rojo<sup>b,c</sup>, Dra. Mónica Dastugue<sup>a</sup> y Dra. Laura Valinotto<sup>b,c</sup>

### RESUMEN

La enfermedad mano-pie-boca (EMPB) típica es exantemática, con sintomatología clásica de fiebre, exantema papulovesicular en las manos y los pies, asociada o no a herpangina. Es causada, principalmente, por enterovirus 71 y virus Coxsackie A16, miembros del género *Enterovirus*. En los últimos años, se han descrito brotes mundiales de EMPB con manifestaciones atípicas causadas, sobre todo, por el virus Coxsackie A6. La EMPB atípica se considera emergente con características clínicas y epidemiológicas peculiares: la afección de adultos, el predominio en invierno y un amplio espectro de manifestaciones clínicas en la extensión y la distribución de las lesiones. Las características morfológicas de las lesiones son muy variables: pueden simular varicela, impétigo o vasculitis.

Se describe el caso de un niño de 4 años con EMPB atípica. Se detalla su forma de presentación, evolución clínica, metodología diagnóstica y terapéutica empleada.

**Palabras clave:** enfermedad de boca, mano y pie atípica, virus Coxsackie A6.

### ABSTRACT

Typical hand-foot-mouth disease (HFMD) is an exanthematous viral disease with a classic symptomatology of fever, papulovesicular rash on the hands and feet with or without herpangina. It is usually caused by enterovirus 71 and Coxsackievirus A16, members of the genus *Enterovirus*. Recently, worldwide outbreaks of HFMD with atypical manifestations caused by Coxsackievirus A6 have been described. Atypical HFMD is considered an emerging disease due to its peculiar clinical and epidemiological characteristics: it affects adults, has a wide spectrum of clinical manifestations in the extension and distribution of the lesions and occurs in winter. The morphological characteristics of the lesions are very

variable and can be misdiagnosed as chickenpox, impetigo or vasculitis. Here we describe the symptoms, clinical evolution, diagnostic methodology and treatment employed on a 4-year-old male patient with atypical HFMD.

**Keywords:** atypical hand, foot and mouth disease, Coxsackievirus A6.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e199>

**Cómo citar:** Sapia EY, Maroni C, Groisman C, Kromer H, et al. Genotipificación del virus de la enfermedad mano-pie-boca atípica en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e199-e203.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de mano-pie-boca (EMPB) es una afección exantemática frecuente de la edad pediátrica y un motivo habitual de consulta en la demanda espontánea y en la emergencia. Es causada por la infección de varios virus del género *Enterovirus*. Se transmite de persona a persona, por el contacto con las secreciones respiratorias, vesículas, heces y/o superficies contaminadas. Presenta un período de incubación de 3 a 6 días.

El cuadro clínico puede iniciarse con fiebre y mialgias. Luego se agregan las manifestaciones mucocutáneas (lesiones vesiculosas en la mucosa oral) y cutáneas en localizaciones típicas (caras laterales y dorsales de los dedos, alrededor de las uñas, el talón, las flexuras de las palmas y las plantas).

La lesión elemental es una vesícula rodeada de un halo eritematoso. Puede comprometer la epidermis profunda de las palmas y las plantas, y dar un aspecto clínico de pápula-macúla eritematosa o púrpura-petequia. Luego de 7-10 días, estas lesiones se resuelven espontáneamente, y puede descamarse la piel.<sup>1-3</sup>

Las formas típicas de la EMPB son causadas, principalmente, por los virus Coxsackie A16 y enterovirus 71, aunque se han reportado otros serotipos de enterovirus, como Coxsackie A4,

- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Laboratorio de Virología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

**Correspondencia:**  
Dra. Elizabeth Y. Sapia: [yamilasapia@gmail.com](mailto:yamilasapia@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2019  
Aceptado: 7-10-2019

A5, A10 y Cocksackie B2-B5.<sup>4</sup> En los últimos años, han comenzado a describirse formas atípicas de la EMPB, en las que se encontró que el patógeno más común era el Cocksackie A6, seguido por enterovirus no tipificables.<sup>5</sup>

La EMPB atípica se presenta con lesiones dermatológicas más extensas y localización inusual. Las formas atípicas de EMPB difieren en que ocurren con fiebre alta, mayor sintomatología a nivel sistémico y gravedad de las manifestaciones cutáneas con aparición de lesiones papulovesiculobullosas, llamadas también "eccema coxsackium". En cuanto a la distribución, afectan el área perioral, las extremidades, los genitales, los glúteos y el torso, con un exantema eritematoso papular que compromete más del 10 % de la superficie corporal total y menor compromiso oral, por lo que existe gran polimorfismo lesional.<sup>6,7</sup>

Se describe una forma de presentación clínica atípica de la EMPB en un niño de 4 años, la metodología diagnóstica, la evolución y el tratamiento.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años, de sexo masculino, con dermatitis atópica, que consultó por lesiones en la piel y síndrome febril de 72 horas de evolución. Se evaluó en regular estado general, febril, clínicamente estable. Presentaba lesiones de

distribución generalizada: máculas-pápulas-ampollas localizadas en las manos, los pies, los pliegues, el tórax, la región perineal y los genitales; algunas recubiertas por una costra melicérica (Figura 1-3). Fauces congestivas con vesículas en el paladar blando. Se realizó un análisis de laboratorio [leucocitosis con fórmula desviada a la izquierda; proteína C reactiva (PCR) 30 mg/L], hisopado de fauces y par de hemocultivos.

Por el extenso compromiso de la piel y la posible sobreinfección, se decidió su internación para el diagnóstico y el tratamiento antibiótico con clindamicina. Durante la evolución, fue evaluado, junto con Dermatología, por una probable EMPB. Se realiza hisopado de vesículas en piel para estudio virológico por reacción en cadena de la polimerasa (*-polymerase chain reaction* (PCR) en tiempo real siendo positivo para enterovirus. Se suspendió el tratamiento antibiótico y el paciente evolucionó favorablemente, por lo que se otorgó el egreso hospitalario a las 24 h. Debido a la presentación atípica, se realizó la amplificación parcial de la región VP1 del genoma viral con la posterior genotipificación.<sup>8</sup>

Sobre la base de la secuencia obtenida (GenBank# MK867799), la asignación de especie por homología determinó que se trataba de la

FIGURA 1. Caso clínico. Pápulas que forman placas con bordes eritematosos, centro purpúrico a nivel facial. Edema en el pabellón auricular



FIGURA 2. Caso clínico. Ampollas tensas sobre una base eritematosa en el codo derecho



especie *Enterovirus A*. La asignación de serotipo por métodos filogenéticos que utilizaban como set de referencia enterovirus de la especie A confirmó la presencia de enterovirus Coxsackie A6 (Figura 4). Adicionalmente, esta muestra

en particular se ubicó dentro del subgrupo genotípico D según se estableció por diferencias genéticas de, por lo menos, el 15 % en la región VP1.<sup>9</sup>

### DISCUSIÓN

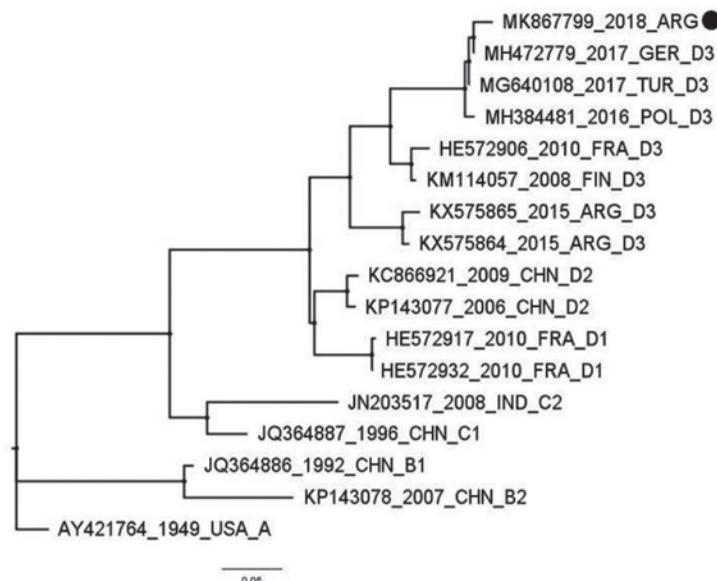
La EMPB se presentaba como epidemias con un cuadro cutáneo clásico asociadas a dos serotipos de enterovirus, el Coxsackie A16 y el enterovirus 71. Durante un brote en Finlandia en los años 2008-2009, a partir de lesiones cutáneas de dos niños y un adulto, se identificó el virus Coxsackie A6 como responsable de la EMPB.<sup>10</sup> Desde el año 2008, se reportaron epidemias de EMPB atípica en Asia, Estados Unidos y Europa, en las que este fue el agente etiológico responsable.<sup>11</sup>

Debido a su alta prevalencia, se realizaron estudios de epidemiología molecular en China, donde se encontró el serotipo A6 como predominante en la EMPB, que desplazó a los virus tradicionales, como el Coxsackie A16 y el enterovirus 71. El análisis filogenético de nuestro caso permitió determinar que se trataba del virus Coxsackie A6 subgenotipo D3 (también llamado *sublinaje E2*), que presentó alta homología a virus que circularon en Alemania, Polonia y Turquía en el año 2017.<sup>12</sup> Además, se pudo comprobar que se

FIGURA 3. Caso clínico. Pápulas eritematosas, vesículas y descamación en la región palmar



Figura 4: Virología, árbol filogenético



Árbol de máxima verosimilitud obtenido con *figtree* por análisis de un fragmento de 265 nt del gen VP1. Se indica, para cada fragmento, el número de GenBank, el año de detección, el país y el subgenotipo de CV-A6. La secuencia obtenida en este estudio se señala con un punto negro. Las líneas verticales indican los genotipos. Acrónimos: ARG, Argentina; CHN, China; FIN, Finlandia; FRA, Francia; GER, Alemania; IND, India; POL, Polonia; TUR, Turquía; USA, EE. UU.

trataba del mismo subgenotipo que fue detectado en 2015 en las provincias de Chubut y San Luis de nuestro país.<sup>13</sup>

Es crítico identificar los mecanismos subyacentes que dan forma al proceso evolutivo y la aparición de nuevos linajes de enterovirus causantes de la EMPB en países con alto endemismo. Investigaciones adicionales en estas áreas tendrían profundas implicancias para el desarrollo e implementación de vacunas contra la EMPB. Se plantea que la inmunidad de la población y las diferencias antigénicas entre las cepas circulantes y los linajes emergentes son factores clave en la dinámica de transmisión y la epidemiología de la EMPB.<sup>14</sup>

La EMPB atípica es considerada una enfermedad emergente de características clínicas y epidemiológicas peculiares: compromiso de la población adulta, predominio de la enfermedad en los meses más fríos del año y un amplio espectro de manifestaciones clínicas de distribución inesperada con características morfológicas muy variadas, que simulan desde una varicela, impétigo o enfermedad ampollar autoinmune hasta una vasculitis.<sup>7</sup>

Para categorizar el polimorfismo clínico cutáneo, Mathes et al., durante el brote norteamericano de la EMPB en los años 2011 y 2012, realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico con un total de 80 pacientes y propusieron 4 variantes clínicas: I) Forma vesiculocostrosa de tipo impetiginoso en un 46 % de los pacientes; II) Forma papulosa de tipo Gianotti-Crosti en un 36 % de los niños; III) Forma purpuricopetequial en un 17 % y, con mayor frecuencia, en niños mayores de 5 años; IV) Eccema *coxsackium*, con tendencia a localizarse en áreas afectadas previamente por dermatitis atópica, descrito en el 55 % de los pacientes.<sup>15</sup> Debido a la capacidad simuladora del virus Coxsackie A6, se debe diferenciar el eccema *coxsackium*, que compromete el área del pañal, y el eccema *herpeticum*, que no lo hace.

El diagnóstico de EMPB es clínico y, generalmente, no es necesario realizar estudios complementarios. Ante decisiones terapéuticas o en el diagnóstico diferencial, una herramienta valiosa es realizar la detección selectiva de los virus herpes *simplex* 1 y 2, varicela zóster y enterovirus tanto en el hisopado de fauces como en la lesión mediante PCR específicas. En los casos en que se detecte enterovirus, debe realizarse la secuenciación de nucleótidos de la región genómica VP1, que aporta el serotipo del

virus, especialmente, en aquellos pacientes en los que el diagnóstico resulta dudoso o se plantea una conducta terapéutica, como el tratamiento con aciclovir o el ingreso hospitalario del paciente.

El diagnóstico precoz permite evitar brotes epidémicos, ya que la EMPB es una afección viral de rápido contagio y fácil diseminación en poblaciones de edad preescolar y escolar. Los médicos deben ser conscientes de recomendar las precauciones de contacto para controlar las infecciones en ámbitos de atención médica, así como en establecimientos de niños que utilizan pañales, para evitar brotes institucionales.

Debido a la presentación atípica de la EMPB asociada al virus Coxsackie A6, se necesita vigilancia clínica para reconocer los brotes regionales emergentes. En la Argentina, el diagnóstico molecular de la EMPB no es considerado un análisis de rutina; sin embargo, debería evaluarse la magnitud de los brotes y llevar a cabo estudios de epidemiología molecular para detectar cambios genéticos que alertaran tempranamente a las autoridades de salud ante la eventual aparición de genotipos más virulentos.

Se desea jerarquizar el reconocimiento precoz de la EMPB atípica por el aumento de la prevalencia del virus Coxsackie A6 y considerar este diagnóstico diferencial frente a la consulta por lesiones maculopapulares/vesiculares generalizadas. Debido a la capacidad imitadora de este virus, se describen herramientas diagnósticas facilitadoras para desestimar otros diagnósticos diferenciales que motiven conductas y/o terapéuticas innecesarias o puedan generar un riesgo para el paciente, así como gastos innecesarios en salud.

Dado el comportamiento del virus Coxsackie A6, se deben tener en cuenta los brotes emergentes en otros países, que pueden trasladarse al nuestro. La EMPB es una afección viral de rápido contagio y fácil diseminación en poblaciones de edad preescolar y escolar. Los profesionales de la salud y de la educación deberán tomar las medidas epidemiológicas para evitar la diseminación enteroviral en los establecimientos sanitarios y educativos. ■

## REFERENCIAS

- Rodríguez-García R, Rodríguez-Silva R, Aguilar-Ye A. Enfermedad de Mano, Pie y Boca en Niños. *Bol Clín Hosp Infant Edo Son.* 2016; 33(1):3-8.
- Larralde M, Aristazábal A. Enfermedad mano-pie-boca. *Arch Argent Dermatol.* 2005; 55(1):25-9.
- Cabrera Escobar D, Ramos Plasencia A, Espinosa González L. Enfermedad boca mano pie. Presentación de un caso. *Medisur.* 2018; 16(3):469-74.

4. Li P, Li T, Gu Q, Chen X, et al. Children's Caregivers and Public Playgrounds: Potential Reservoirs of Infection of Hand-foot-and-mouth Disease. *Sci Rep.* 2016; 6:36375.
5. Yan X, Zhang ZZ, Yang ZH, Zhu CM, et al. Clinical and Etiological Characteristics of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease in Children from Chongqing, China: A Retrospective Study. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:802046.
6. Rodríguez-Zúñiga M, 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.* 2017; 34(1):132-18.
7. Maroñas-Jiménez L. Enfermedad boca-mano-pie: ¿la nueva «gran imitadora»? *Más Dermatol.* 2016; 25:35-9.
8. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(8):2698-704.
9. Brown BA, Oberste MS, Alexander JP, Kennett ML, et al. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998. *J Virol.* 1999; 73(12): 9969-75.
10. Österback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, et al. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(9):1485-8.
11. Anh NT, Nhu LNT, Van HMT, Hong NTT, et al. Emerging Coxsackievirus A6 causing hand, foot and mouth disease, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24(4):654-62.
12. Song Y, Zhang Y, Ji T, Gu X, et al. Persistent circulation of Coxsackievirus A6 of genotype D3 in mainland of China between 2008 and 2015. *Sci Rep.* 2017; 7(1):5491.
13. Cisterna D, Lema C, Martínez L, Verón V, et al. Atypical hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6 in Argentina in 2015. *Rev Argent Microbiol.* 2019; 51(2):140-3.
14. 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. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2016; 18(69):45-8.
15. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordaro KM, et al. "Eczema Coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics.* 2013; 132(1):e149-57.