

Zika Virus & Neurological Disease

Augusto César Penalva de Oliveira

“Zika virus and neurological disease – approaches to the unknown”

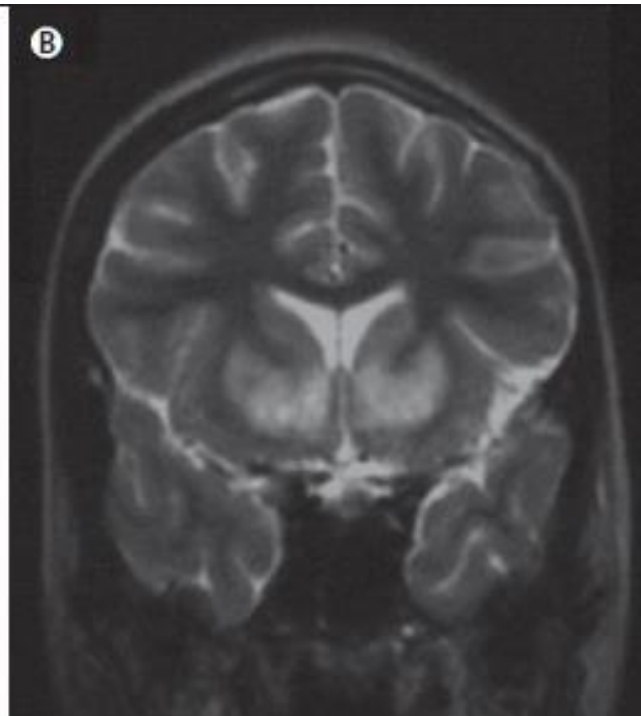
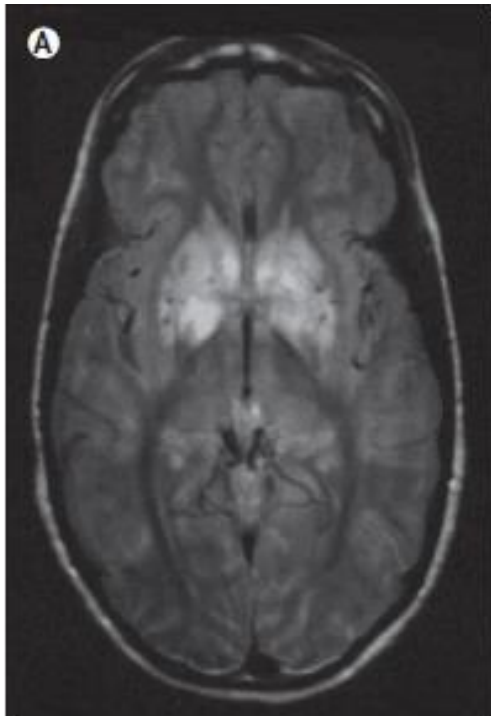
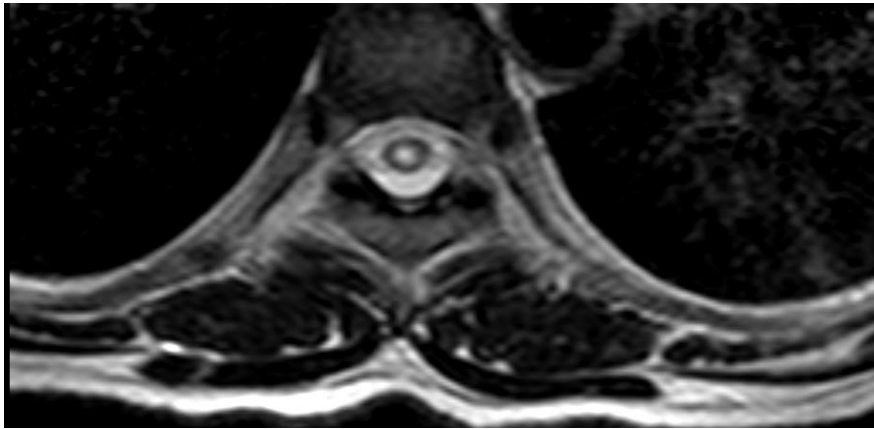
(Tom Solomon, 2016)

Dengue – GBS (T. Solomon, 2000)

- Flaviviridae
- Vetor *Aedes aegypti*; *Aedes albopictus*
- RNA viral
 - 7 genes para proteínas não-estruturais
 - 3 genes para proteínas de membrana, capsídeo, envelope
- 4 sorotipos
- 100 milhões de casos sintomáticos anualmente

Manifestações Neurológicas da Dengue?

- Confirmação sorológica com manifestação neurológica
 - 0,5% a 5,4% na Ásia; 21% no Brasil
- Maior prevalência de sorotipos DENV-2; DENV-3
- Proteína E
 - Mediação de tropismo de células-hospedeiras
- Invasão viral
- Encefalopatia/Encefalite/Mielopatia
- SNP
- Disfunção muscular
- Alterações neuro-oftalmológicas



Manifestações Neurológicas da Dengue

- Confirmação sorológica com manifestação neurológica
 - 0,5% a 5,4% na Ásia; 21% no Brasil
- Maior prevalência de sorotipos DENV-2; DENV-3
- Proteína E
 - Mediação de tropismo de células-hospedeiras
- Invasão viral
- **Encefalopatia/Encefalite/Mielopatia**
- **Alterações imuno-mediadas**
- **Disfunção muscular**
- **Alterações neuro-oftalmológicas**

MECANISMO

- Ação direta
- Imuno-mediada
- Inflamatória tardia
- Latência - Recorrência
- Mutação - Neoplasias

MECANISMO

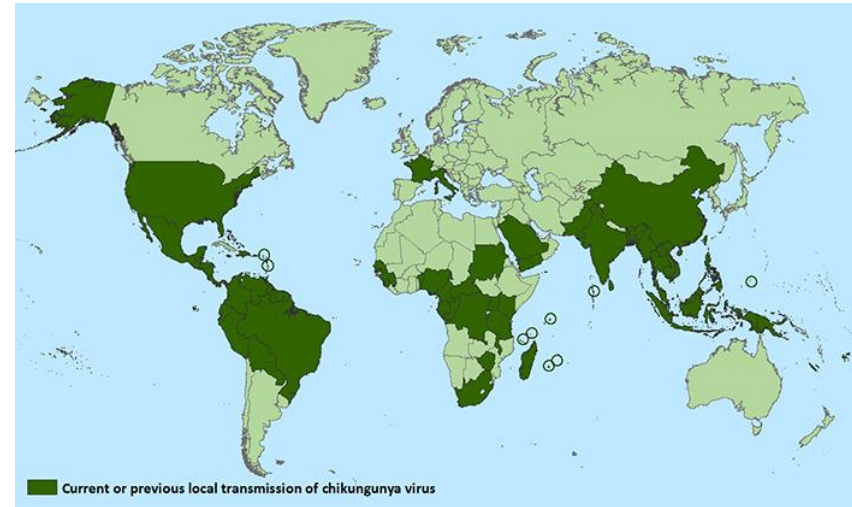
- Ação direta
- Imuno-mediada
- Inflamatória tardia
- Latência - Recorrência
- Mutação - Neoplasias

Síndromes imuno-mediadas

- Mielite transversa aguda
 - Durante infecção ou até 2 semanas após
 - Paresia e hipoestesia com retenção urinária
 - Síntese intratecal de IgG
 - Hipersinal em T2
- ADEM – Encefalopatia/Encefalite
- Neuromielite optica

Chikungunya

- Togaviridae; alphavirus
- RNA
- Vetor *Aedes aegypti*
- Dialeto Makonde “aquele que se curva”
- 1ª Epidemia: Tanzania
- Isolado em 1952
- Primatas não-humanos como hospedeiros



- Guillain-Barré
 - Paresia súbita ascendente com arreflexia
 - Miller-Fisher
 - LCR aumento de proteínas sem pleocitose
 - Reações imunomediadas
 - produção de anticorpos - antígeno endoneural

- Guillain-Barré

- Paresia súbita ascendente com arreflexia
- Miller-Fisher
- LCR aumento de proteínas sem pleocitose
- Reações imunomediadas
 - produção de anticorpos - antígeno endoneural

On 22 January 2016, the National IHR Focal Point of Brazil notified PAHO/WHO of an increase of Guillain Barre Syndrome (GBS) recorded at the national level.

From January to November 2015, 1,708 cases of GBS were registered nationwide (19% over than 2014). While a number of states reported significant increases in reported cases :

Alagoas (516.7%)

Bahia (196.1%)

Rio Grande do Norte (108.7%)

Piauí (108.3%)

Espírito Santo (78.6%)

Rio de Janeiro (60.9%)

Arbovirus

- 4 viroses no ocidente nos últimos 20 anos
 - 1990 Dengue
 - 1999 West Nile
 - 2013 Chikungunya
 - 2015 Zika

São Paulo - 2014

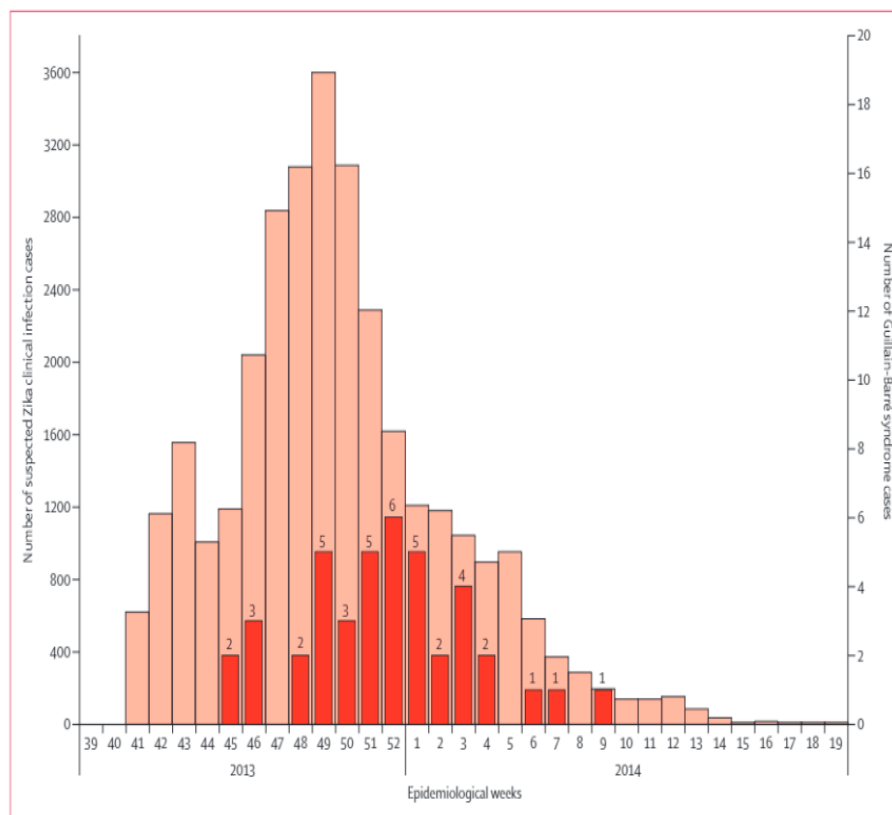
Dengue
SLEV - ROCV
(20% Encefalites)

(Figueiredo MLG & Luiz Tadeu Figueiredo, 2014)

Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study



Van-Mai Cao-Lormeau*, Alexandre Blake*, Sandrine Mons, Stéphane Lastère, Claudine Roche, Jessica Vanhomwegen, Timothée Dub, Laure Baudouin, Anita Teissier, Philippe Larre, Anne-Laure Vial, Christophe Decam, Valérie Choumet, Susan K Halstead, Hugh J Willison, Lucile Musset, Jean-Claude Manuguerra, Philippe Despres, Emmanuel Fournier, Henri-Pierre Mallet, Didier Musso, Arnaud Fontanet*, Jean Neil*, Frédéric Ghawché*



	Guillain-Barré syndrome at onset (n=42)	Guillain-Barré syndrome at 3 months (n=31)	Controls* (n=20)
GM1	0	8 (26%)	0
GA1	8 (19%)	10 (32%)	0
GM2	2 (5%)	1 (3%)	0
GD1a	5 (12%)	9 (29%)	0
GD1b	3 (7%)	9 (29%)	0
GQ1b	0	0	0
Any	13 (31%)	15 (48%)	0

Data are n (%). *Blood donors.

Table 6: Positive (>50%) reactivity to glycolipids in sera of patients with Guillain-Barré syndrome (n=42) and controls (n=20) in French Polynesia 2013-14

Figure: Weekly cases of suspected Zika virus infections and Guillain-Barré syndrome in French Polynesia between October, 2013, and April, 2014

Supplementary appendix (Lancet, 2016)

Dissociação ab-gg – AMAN
ZIKV (-)

Diferencial clínico - AMAN

Paresia facial – 79% - AIDP

Evolução favorável – 57% - 3 meses

Sem óbitos

Clinical GBS in Brazil (Dourado ME, 2012)

AIDP – 81,8%

AMAN – 14,7%

AMSAN – 3,3%

Anti-gg - padrão clássico

IIER & IAL

Padrão dos Anti-gg em GBS

Apresentação clínica - WNV

Paralisia flácida - assimétrica

GBS X Poliomielite

Pleocitose liquórica

Estudos neurofisiológicos

Ponta anterior - Lesão primária axonal

(Leis AA *et al.* Muscle Nerve, 2003)

Figure 1. Schematic of Pathogenesis of West Nile Virus Infection

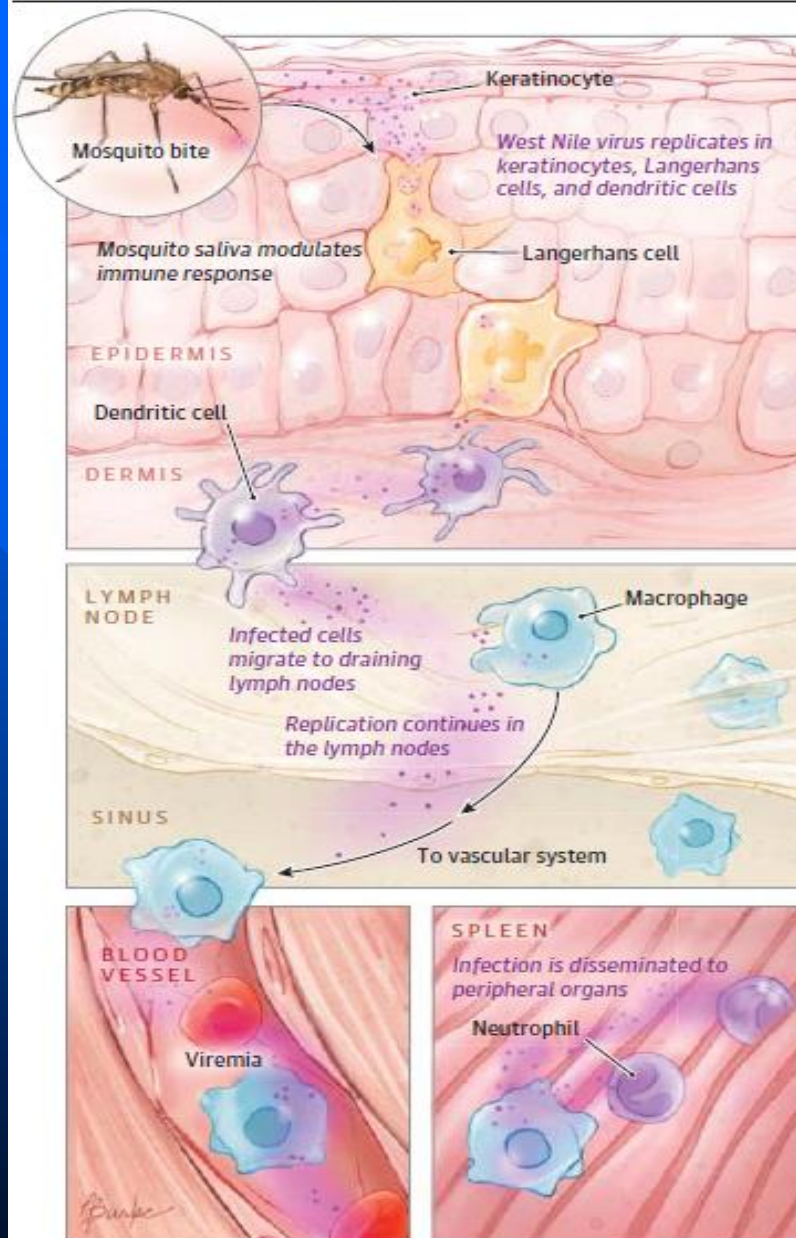
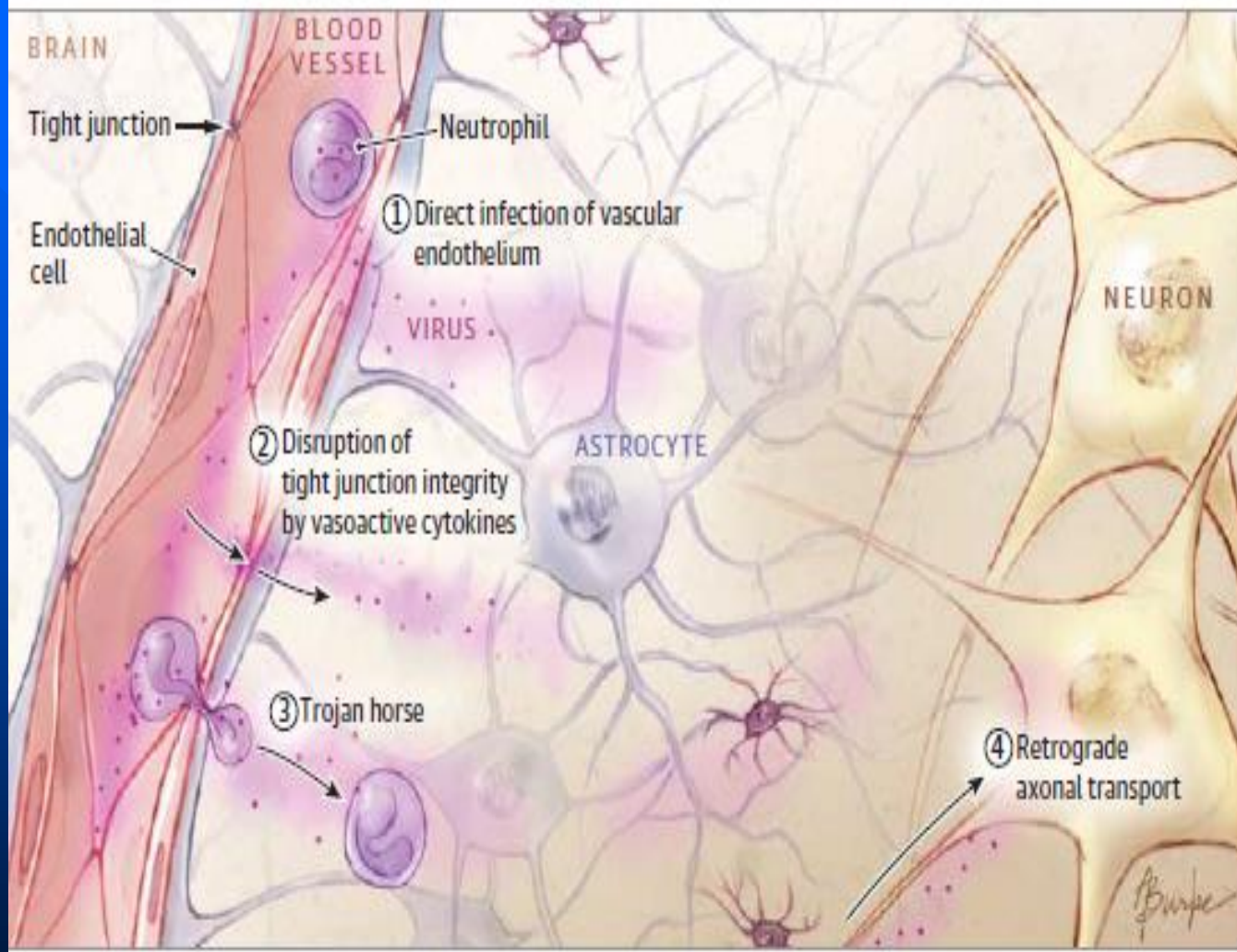


Figure 2. West Nile Virus Neuroinvasive Mechanisms

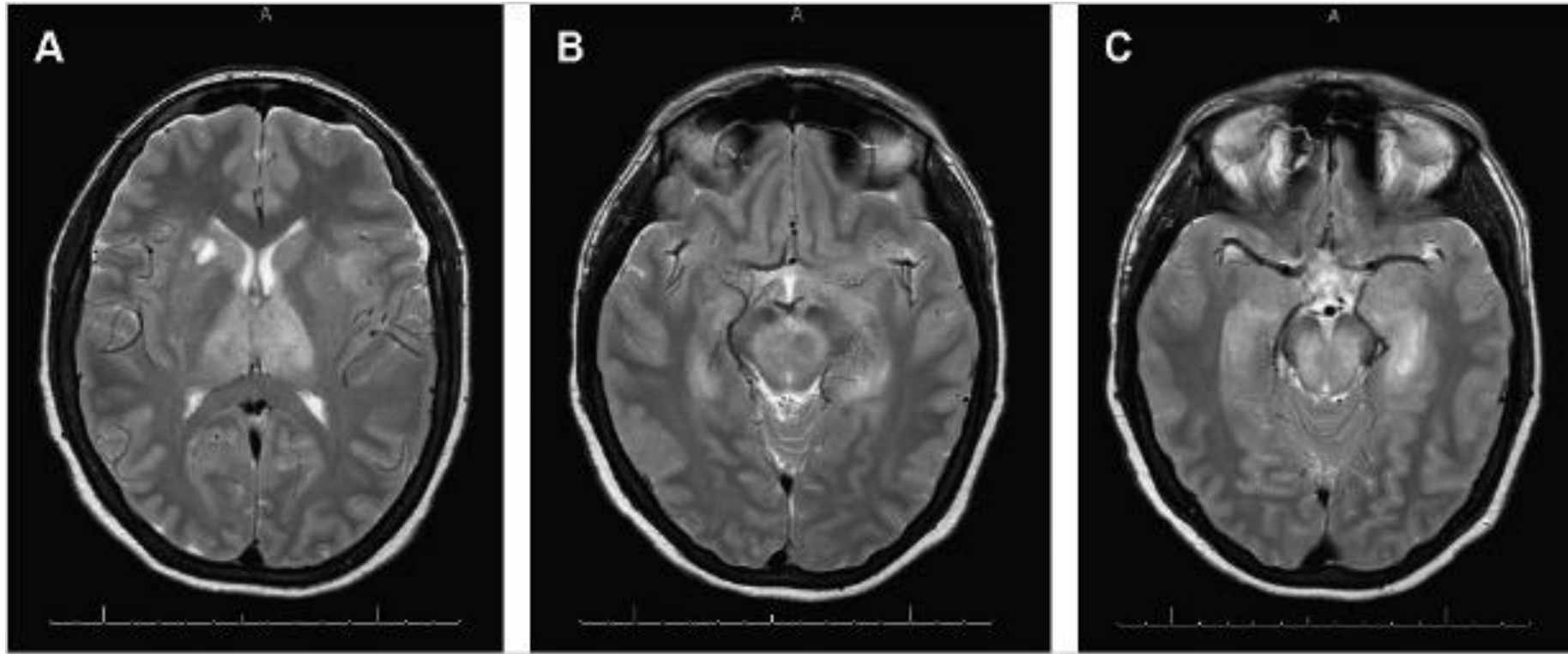


EUA - 2002 (JEHA LE *et al.* Neurology, 2003)

23 casos internados

Sintoma	inicial	internação	total
Febre	87%	13%	100%
Fadiga	65%	9%	74%
Cefaléia	44%	4%	48%
Rash	26%	0	26%
Mialgia	22%	0	22%
Confusão	57%	17%	74%
Paresia	22%	26%	48%
Paralisia facial	0	17%	17%

Encefalite WNV



MECANISMO

- Ação direta
- Imuno-mediada
- Inflamatória tardia
- Latência - Recorrência
- Mutação - Neoplasias

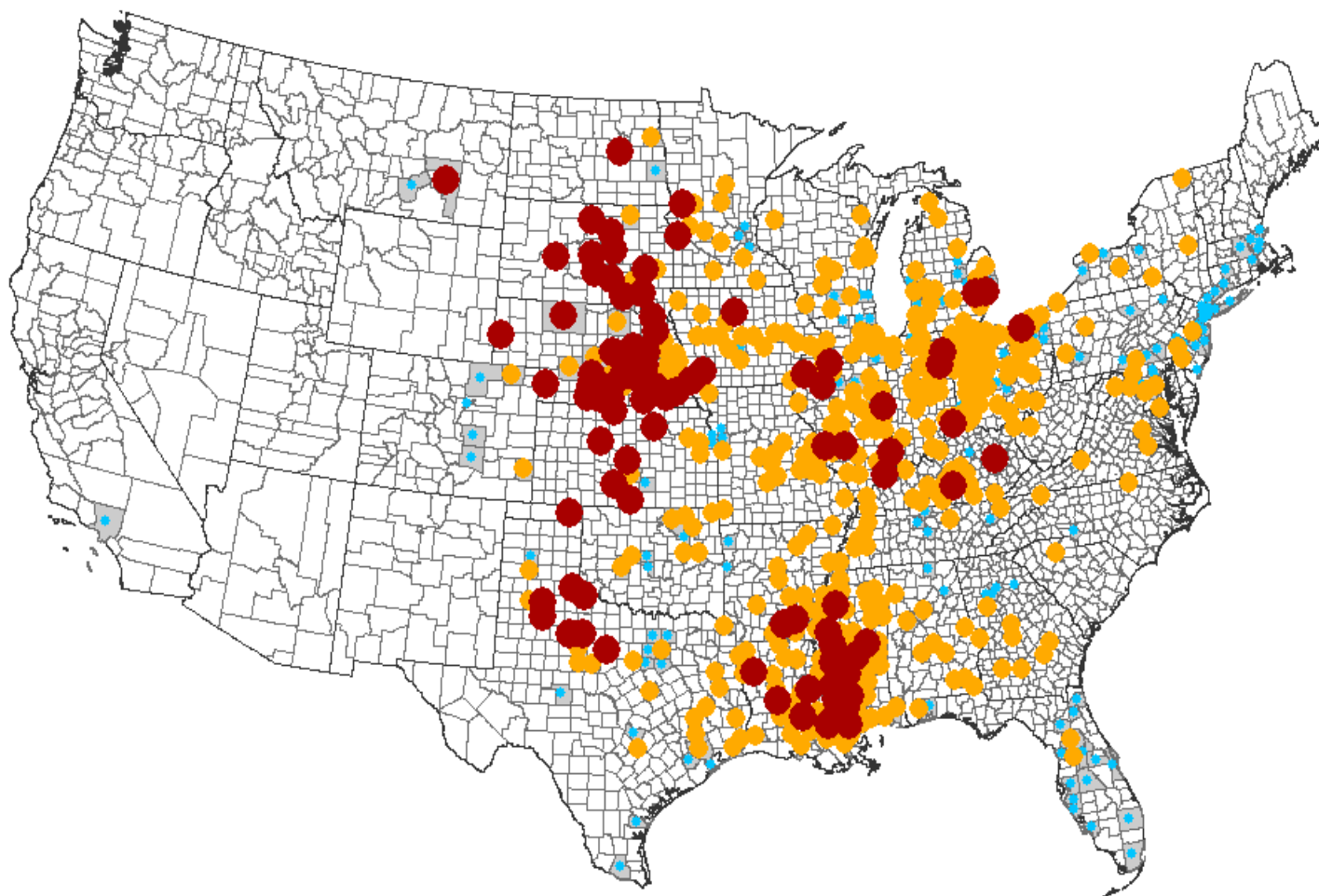
Sequelas - WNV

50% - disfuncionais para atividades habituais

88% - funcionais para atividades habituais

(Berner YN *et al.* JAGS, 2002)

Forma Neurológica, 2002



EUA - 1999 (Nash D *et al*, NEJM, 2001)

59 casos

Sintomas neurológicos - 1/ 150

Mortalidade - 12%

9x em > 70 anos

Romênia, 1996 (Tsai TF *et al*, Lancet, 1998)

393 casos

Sintomas neurológicos - 1/ 140 a 320

Mortalidade - 4%

15% em > 70 anos

Acute myelitis due to Zika virus infection



Sylvie Mécharles, Cécile Herrmann, Pascale Poullain, Tuan-Huy Tran, Nathalie Deschamps, Grégory Mathon, Anne Landais, Sébastien Breurec, Annie Lannuzel

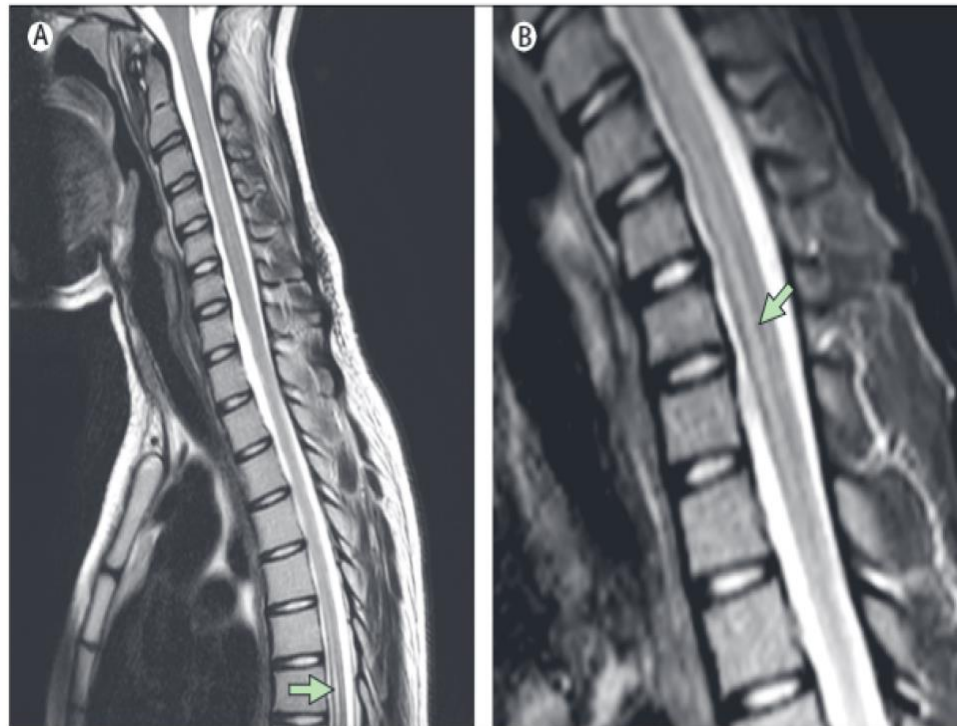


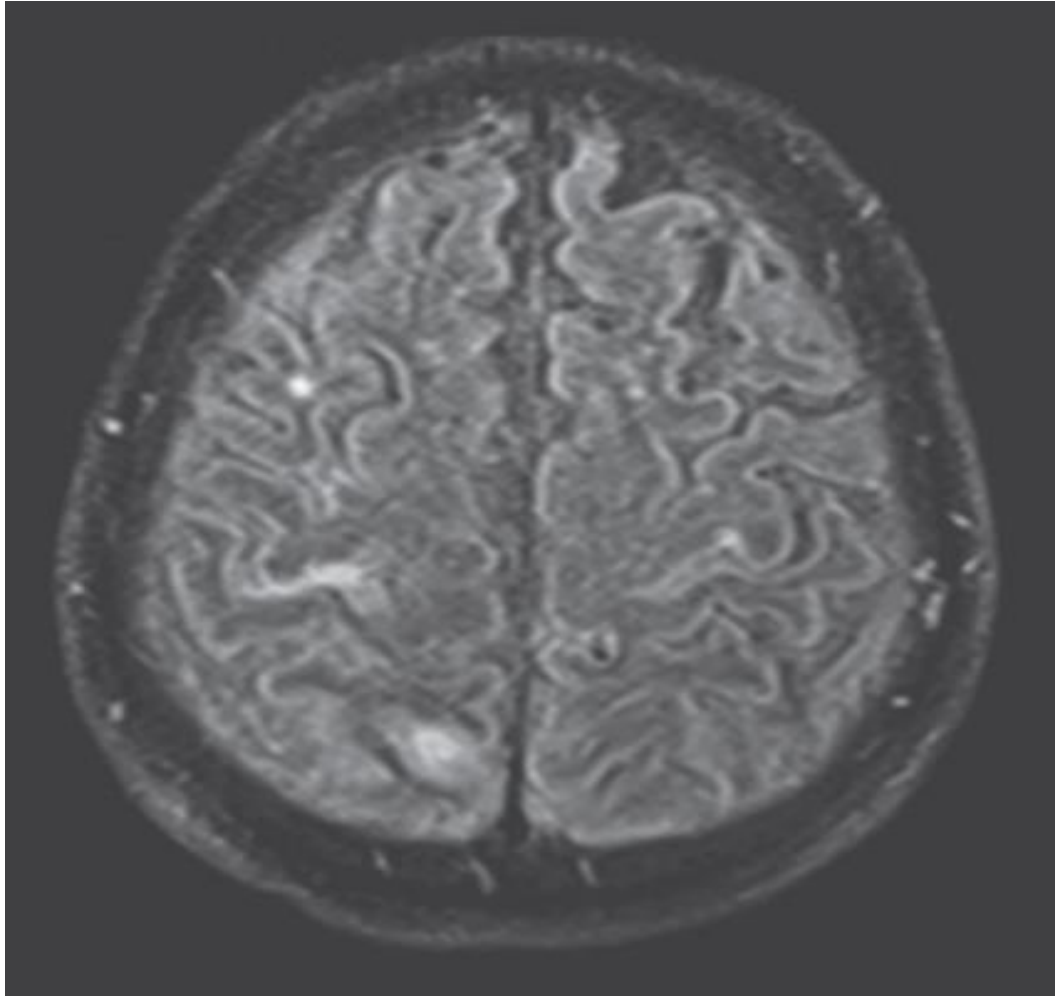
Figure: Magnetic resonance imaging (MRI) showing myelitis in Zika virus infection

(A) T2 sequences showing hypersignal in the thoracic cord T5–T8 (arrow) and enlargement of the cervical spinal cord.

(B) Sagittal short time inversion recovery (STIR) sequences showing hypersignal in the cervical spinal cord C4–C7 (arrow).

The new england journal of medicine

Zika Virus Associated with Meningoencephalitis



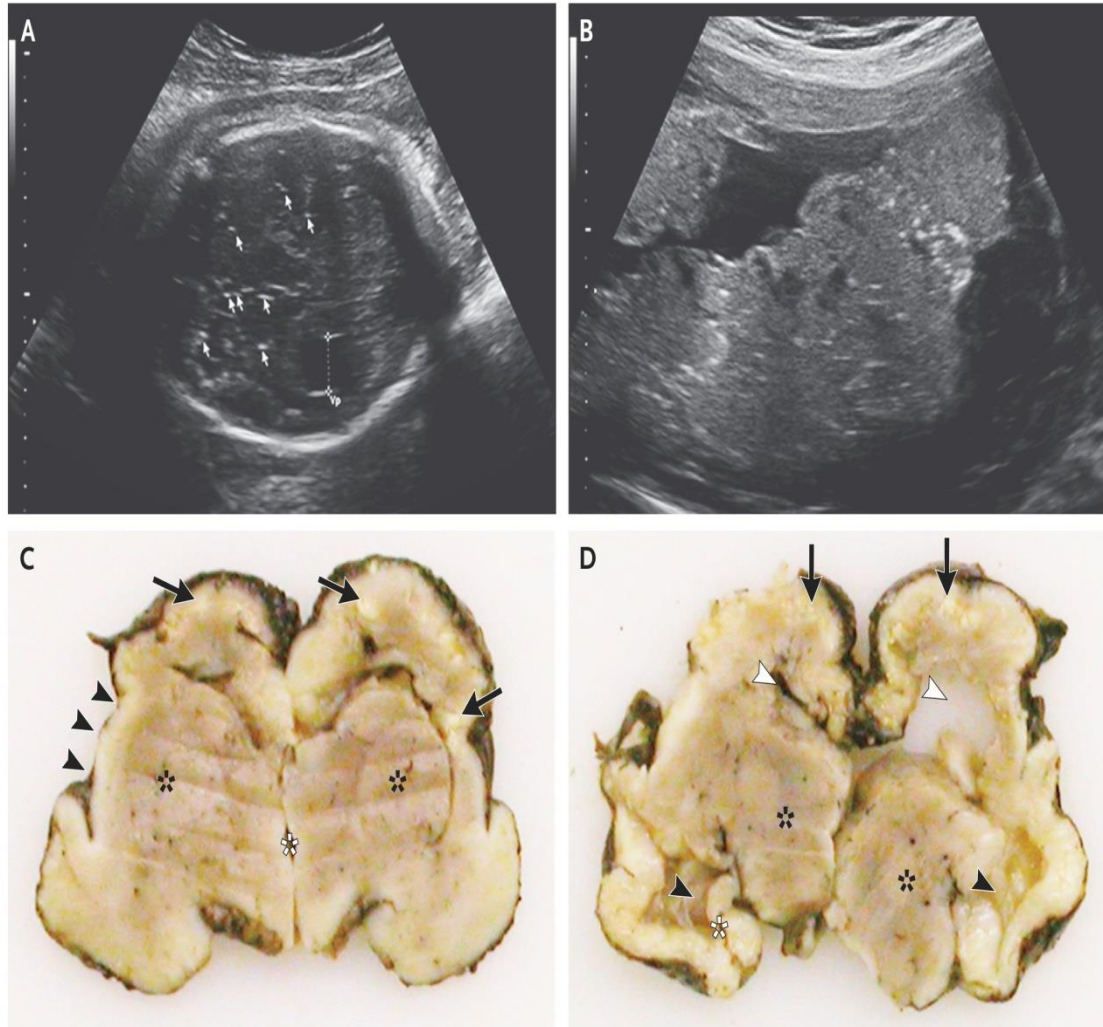
Original Article: Brief Report

Zika Virus Associated with Microcephaly

Jernej Mlakar, M.D., Misa Korva, Ph.D., Nataša Tul, M.D.,
Ph.D., Mara Popović, M.D., Ph.D., Mateja Poljšak-
Priatelj, Ph.D., Jerica Mraz, M.Sc., Marko Kolenc, M.Sc.,
Katarina Resman Rus, M.Sc., Tina Vesnaver Vipotnik, M.D.,
Vesna Fabjan Vodušek, M.D., Alenka Vizjak, Ph.D., Jože
Pižem, M.D., Ph.D., Miroslav Petrovec, M.D., Ph.D., and
Tatjana Avšič Županc, Ph.D.

N Engl J Med
Volume 374(10):951-958
March 10, 2016

Prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities.



Malakar J et al. N Engl J Med 2016;374:951-958

Driggers et al.,2016



Simpósio de Neuroinfecção e Líquido Cefalorraquidiano

28 de Abril de 2016

Sequenciamento do Vírus Zika na Microcefalia

A. Tanuri (UFRJ)

MECANISMO

- Ação direta
- Imuno-mediada
- Inflamatória tardia
- Latência - Recorrência
- Mutação - Neoplasias

Febre do Nilo Ocidental - 1999

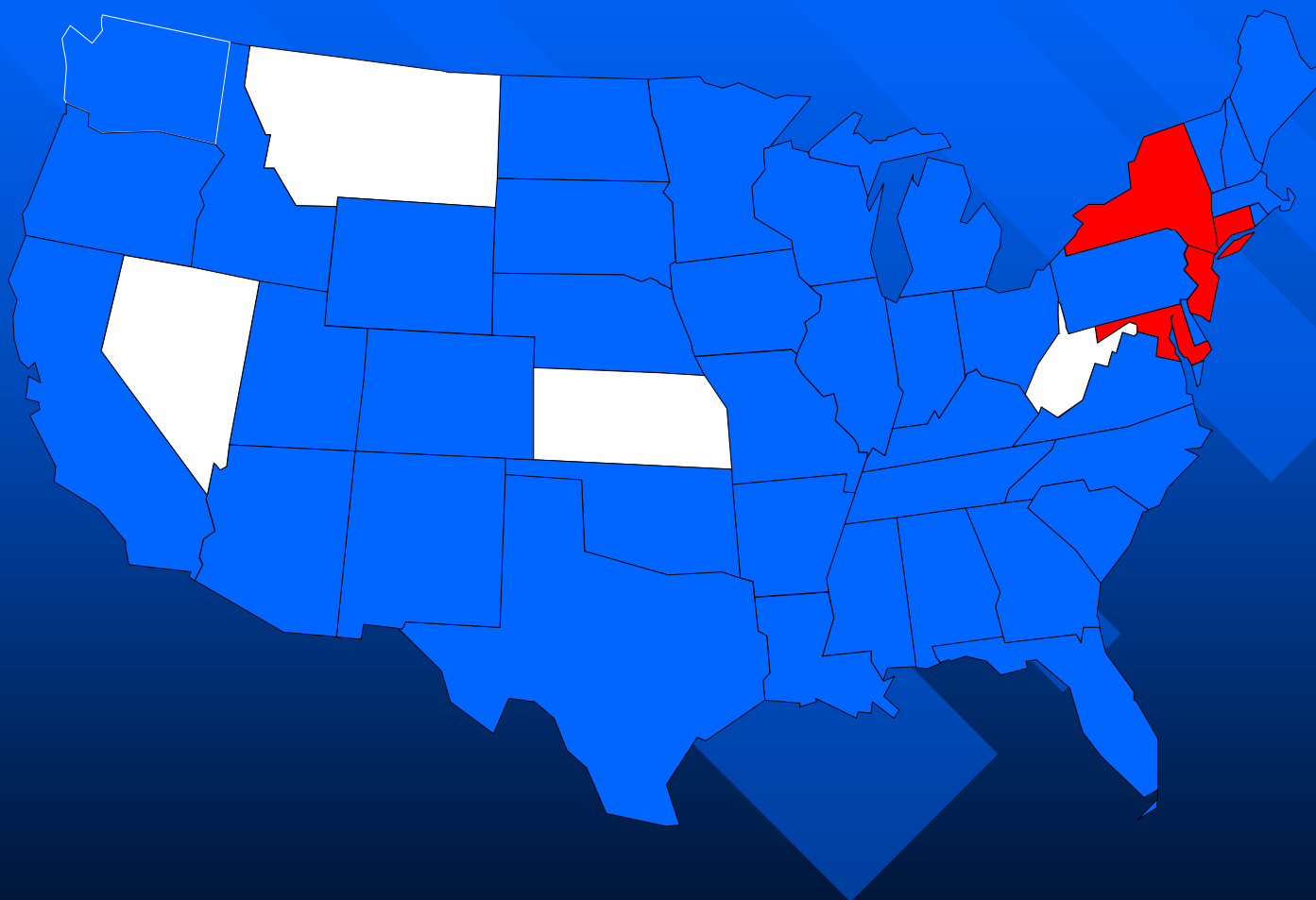
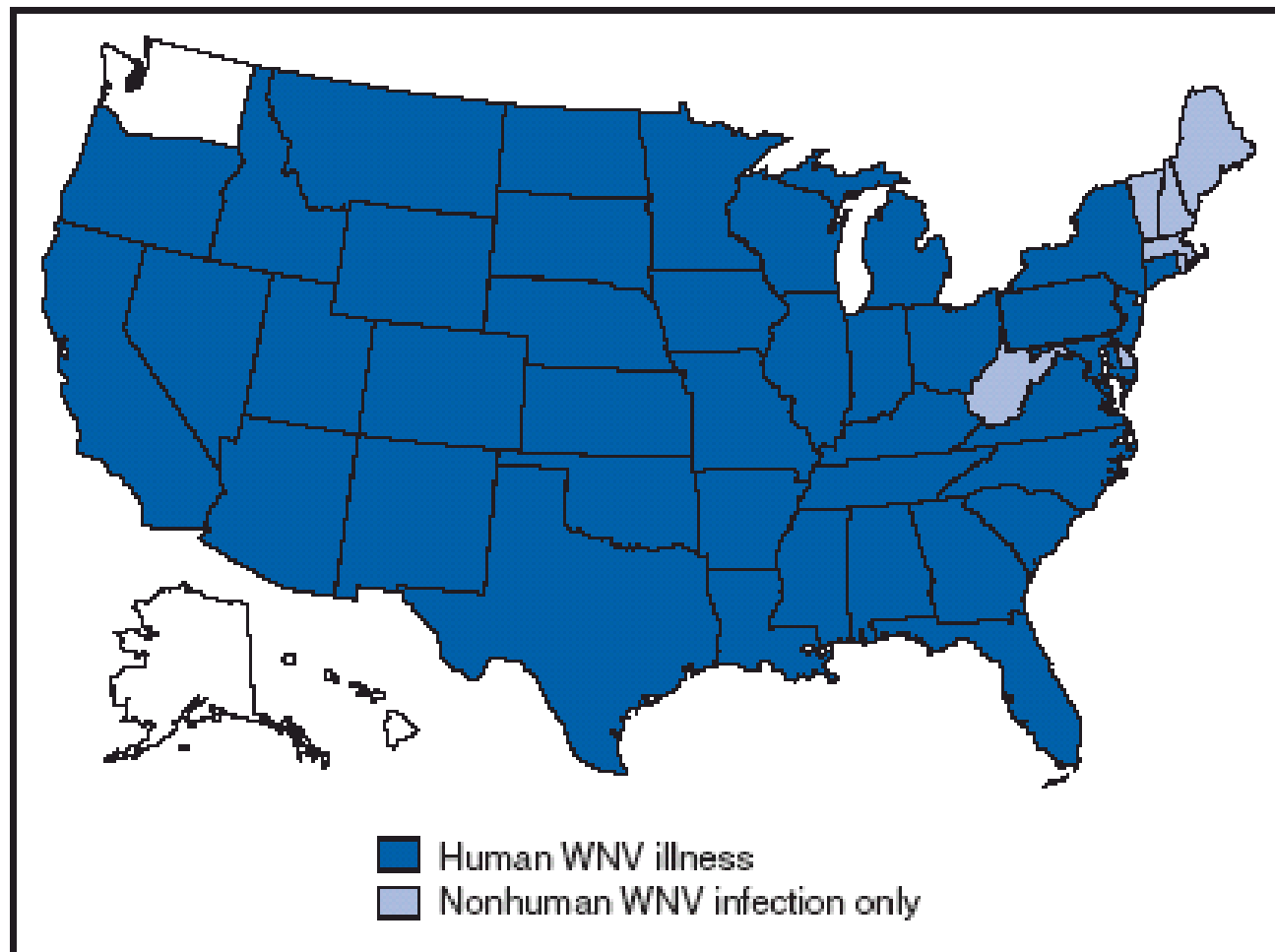
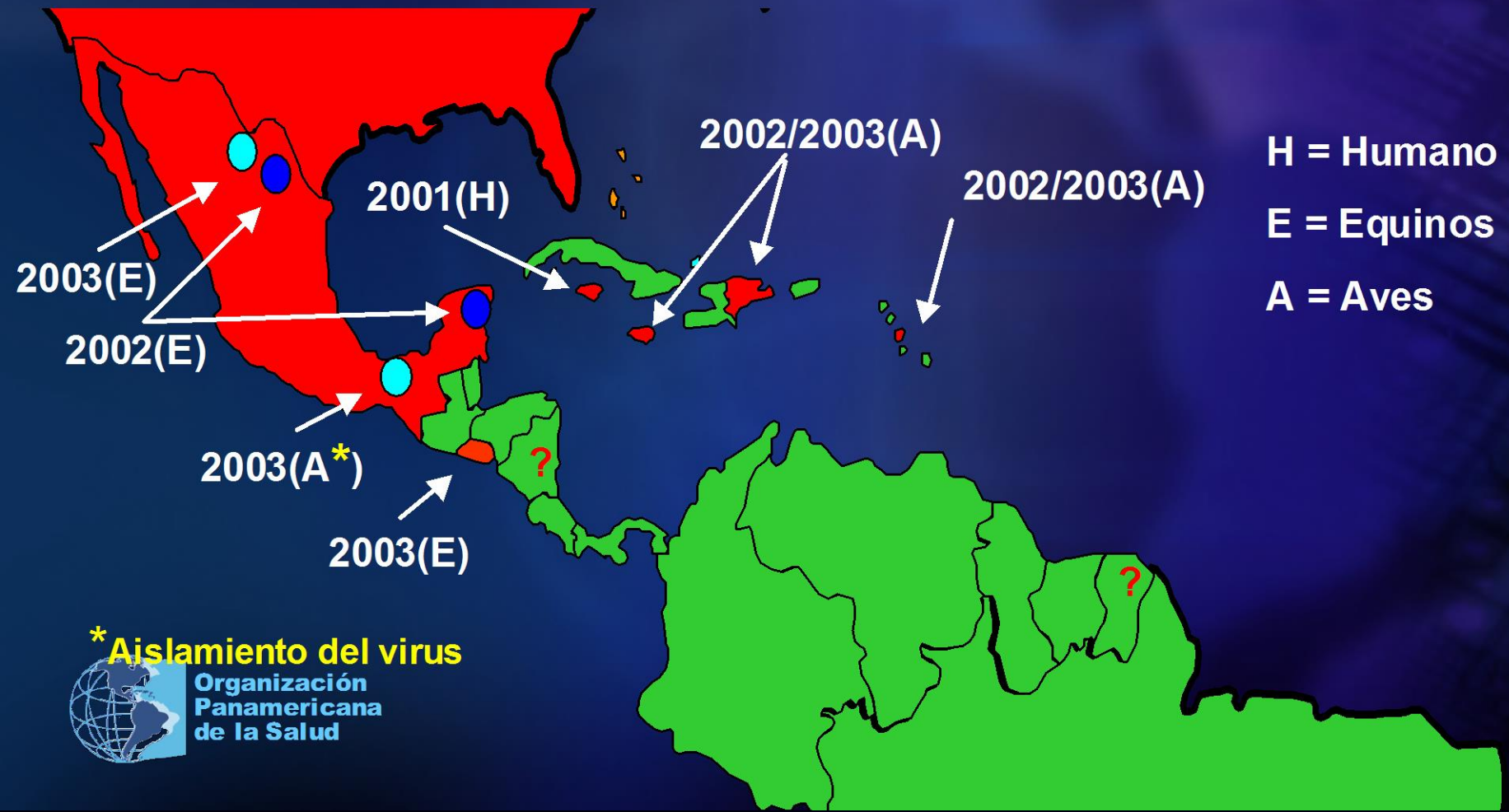


FIGURE. Areas reporting West Nile virus (WNV) activity — United States, 2004*



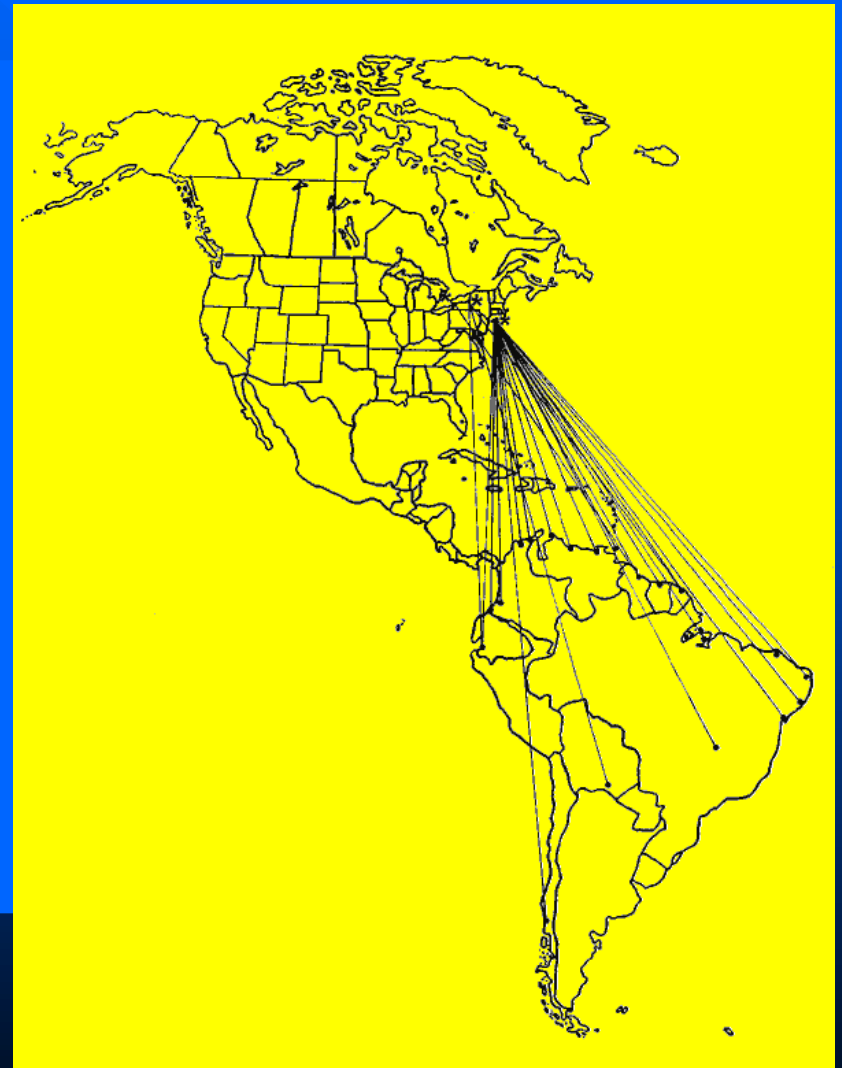
* As of 3 a.m., Mountain Standard Time, November 16, 2004.

Circulación do Vírus da Febre do Nilo Ocidental na América Latina e Caribe, 2000-2003



Rotas Migratórias

- **Rota Costa Atlântica:**
 - Guianas
 - Salgado paraense
 - Reentrâncias maranhenses
 - Amapá
 - Lagoa do Peixe
 - Bahia Lona (Arg.)
 - Patagônia
- **Rota Sisandina:**
 - Falcão Peregrino
- **Rota Brasil Central**





Pantanal – 2009/2014

Cavalos – 168/760

(3%/3,2% + Blocking ELISA/PRNT)

Regiões distintas

(Alex Pauvoulid-Corrêa *et al*, 2011, 2014,2015)

São Paulo - 2014

Necrópsia aves silvestres

WNV + PCR

(30% casos)

(Eurico Arruda Neto *et al*, 2014)

Doença Neuroinvasiva pelo Vírus da Febre do Nilo Ocidental:

1º caso humano confirmado no Brasil

Vieira MA, Almeida-Néto WS, Azevedo RSS, Borba AS, Chiang JO, Eulálio KD, Rodrigues SG, Romano APM, Silva EVP, Vasconcelos PFC.

West Nile encephalitis: the first human case in Brazil.

Am J Trop Med Hyg. Forthcoming 2015.



Zika – Manifestações neurológicas - Conclusão

- Paralisia flácida – GBS/AMAN?
- Mielopatia/Encefalopatia
 - Viral/Inflamatória?
- Microcefalia
 - Encefalite
 - Encefalopatia?
 - Formas Leves/moderadas?
- Outras – Crianças, Adultos?
- Patogenia? Just the beginning?

