

CASOS DE PARÁLISIS FLÁCIDA AGUDA REPORTADOS PARA DESCARTAR POLIO EN LA REPÚBLICA DOMINICANA ENTRE 2001 Y 2017: REVISIÓN DE SUS FACTORES ETIOPATOLÓGICOS

Cases of acute flaccid paralysis reported to rule out poliomyelitis in the Dominican Republic from 2001 to 2017: review of their etiopathological factors

Santoni JR, Garib Z, Grullón P, Rodríguez A, Mancebo P, Santoni CJ.
Ministerio de Salud Pública (MSP) y Centro de Rehabilitación

Recibido: 26 Mayo, 2018 Aprobado: 10 Agosto, 2018

Cómo citar: Santoni J, Garib Z, Mancebo P, Santoni C, Grullón P, Rodríguez A. Casos de parálisis flácida aguda reportados para descartar polio en la República Dominicana entre 2001 y 2017: revisión de sus factores etiopatológicos. *Ciencia Y Salud* [Internet]. 14sep.2018 [citado 14 sep.2018]; 2(3):9-7. Available from: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1275>

Resumen

Introducción: Tras 18 casos de poliomielitis descubiertos al final del 2000, en Constanza, el Ministerio de Salud Pública (MSP) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), comparten la responsabilidad de revisar, a los 60 días, todos los casos de Parálisis Flácidas Agudas (PFA). Para examinarlos se nombra un comité de profesores (Tolentino, Mendoza, Santoni). Las entidades comprometidas habían publicado las características clínico-epidemiológicas del brote, mientras que J.Santoni y C.Santoni Williams publican su electromiografía. Para este artículo se revisa la literatura de etiopatogénias en la PFA y polio.

Métodos. Se citan 336 casos acompañados por encargados comunitarios, 188 varones, 148 hembras, edad promedio: 6.2 años. Se revisa: evolución, imágenes, analítica, cultivo viral en heces. Así mismo, diagnóstico y clasificación tras examen neurológico.

Resultados: Casos de poliomielitis (18), de 1 a 13 años: todos vacunados irregularmente. Citamos patología de membrana CD155 y del cañón neuronal. Describimos los casos de PFA en orden descendente; síndromes de Guillain-Barré (84), 10 de ellos Miller-Fisher; evolución moderada, 2 fallecidos. Se atribuye a mímica proteica de oligosacáridos. Casos de FPA que involucran a las citoquinas; mielitis y encefalomielitis diseminada agudas (58); encefalitis, meningitis, cerebelitis (49); polineuritis/mononeuritis (23); miopatías relacionadas a Estreptococias (25) con sus 6 Coreas por mímica proteica anti-lysogangliosido GM1; procesos entero virales (16), vasculitis con ACV escasos (11), tumores (10). Finalmente, encontramos 15 con exámenes asimétricos sospechosos de motoneurona lesionada, pero todos con cultivos fecales de poliovirus negativos; y 24 exámenes neurológicos normales, pero sin causa. Aceptamos 3 inasistencias.

Conclusión: Demostramos la ausencia de nuevos casos de polio y actualizamos la clasificación de las PFA. Revisando sus etiopatogénias las entendemos mejor.

Juan Santoni: jrsantonim@gmail.com
Zacarias Garib: z.garib@claro.net.do
Patricia Grullón: patrivette@yahoo.com
Antolina Rodríguez: dama_rodriguez@yahoo.com

Pablo Mancebo: pablomancebo@hotmail.com
Carlos Santoni: ohdad@outlook.es
Recibido: 26 Mayo, 2018
Aprobado: 10 Agosto, 2018

Palabras Clave: síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, enteritis vitales, dermatomiositis, citokinas.

Abstract

Introduction: In 2001, after an 18 case Polio outbreak near Constanza, Public Health Ministry and Panamerican Health Organization agreed to review within 60 days, cases of Acute Flaccid Paralysis (AFP), supervised by neurology specialists. Both institutions published epidemic's features while JRS/CJSW performed electromyogram.

Methods: After culture, reports and neurological examination, diagnosis of eleven categories was recorded. Sample included 188 male, 148 female.

Results: Poliomyelitis cases (18) irregularly immunized cases were included; PNS Guillain-Barré *syndromes* (84) were most frequent AFP, 2 fatalities coincided with short, intervals between previous illness and GBS, one due to vaccination. (polio relates to membrane D55 vulnerability, GBS to protein mimicry, the rest to cytokines); transverse myelitis plus Acute disseminated encephalomyelitis (58) with immune pathology caused by initial infections like chicken pox; In CNS, encephalitis or meningitis (49) were identified by increased reflexes and spasticity rather than flaccidity; peripheral neuropathy, (23) with scarce glove/stocking cases, more with mononeuropathy, important because of its asymmetry; myopathy (25) having known past Streptococcal event. Severe arthropaties were included because functional weakness resembled Polio, plus 4 Sydenham's chorea; enterovirus (16): a relatively new entity for AFP: found easily by positive stool identification; Vasculitis (11): a rarely diagnosed CVA. Cerebral tumors (10) found by CAT/MRI scanning, having 2 postoperative fatalities. Asymmetric weaknesses (15) casting doubt for motoneurone involvement, but none was showing stool confirmation of poliovirus. Normal Neurological examination in 24, without laboratory evidence to arrive at diagnosis. Three parents refused reviewing.

Conclusion: Besides making sure absence of new cases of polio by examining all reported AFP cases. On reviewing its literature we have contributed in knowing its clinical variety and pathology.

Key words: Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, viral enteritis, dermatomiositis, cytokines.

Introducción

Desde el año 2000 ha sido responsabilidad del Ministerio de Salud Pública (MSP), con la colaboración de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), fortalecer la disposición de recoger, estudiar, clasificar y revisar, antes de 60 días, todos los casos de Parálisis Flácida Aguda (PFA). Todo esto como resultado de la aparición de 18 casos de poliomyelitis (polio) en un brote limitado, en Constanza, a finales del año 2000 e inicios del 2001.

Además de que el MSP y la OPS ejecutaron las pautas necesarias para la vigilancia y control del polio, se designó una comisión formada inicialmente por los profesores Mario Tolentino, Hugo Mendoza y Juan Santoni; encargada de examinar todos los casos de PFA y, claro está, descartar la poliomyelitis.

Las características clínicas y epidemiológicas del brote fueron publicadas por los equipos de la OPS y de Salud Pública¹⁻⁵, mientras que su electromiografía característica fue descrita por nosotros (JRSCJSW) destacando los Potenciales en W que, siendo comunes en la polio, también aparecen en la esclerosis lateral amiotrófica y en la avulsión del plexo braquial⁶.

El equipo actual de manejo de Salud Pública, después de las evaluaciones practicadas durante más de 16 años, encontró un predominio de casos en el Sistema Nervioso Periférico (SNP), como el síndrome de Guillain Barré (SGB), seguido por el sistema nervioso central (SNC) con múltiples casos de encefalomiелitis diseminada aguda, más los procesos infecciosos, inflamatorios e inmunológicos, que junto con el resto de PFA representan la esencia de este artículo.

Debido a que 2 de los autores (JRSCJSW) habían citado elevaciones de citokinas en neuropatías periféricas asociadas al Helicobacter P, a la sífilis antigua, a trastornos del perfil metabólico del hierro y a la HiperIgEemia⁷⁻¹¹; en el actual artículo decidimos revisar también las etiopatogenias reportadas en la literatura de la PFA. Agregamos las citokinas, las

mímicas proteicas, etc., para compararlas con las lesiones de membrana del polio. Tras referir las características clínicas de cada FPA, se describirán en el texto sus etiopatogenias en cursiva.

Material y Métodos

Fueron evaluados un total de 336 casos, los 18 originales de polio y 318 otras PFA, las cuales fueron reportadas de manera reglamentaria al MSP, desde los Hospitales de enseñanza, como el Robert Reid Cabral (HRRC) en Santo Domingo, y el Cabral y Báez de Santiago. Los pacientes fueron citados pasados 60 días de ser reportados, y las sesiones se llevaron a cabo por lo menos 4 veces por año.

Cada caso fue leído por un miembro (PG, AR) del Departamento del Programa Ampliado de Inmunización (PAI), siendo el paciente acompañado por los encargados locales de Salud Pública de cada comunidad. Comenzamos examinando los primeros casos en el Centro de Rehabilitación, posteriormente fueron citados al HRRC.

Durante la lectura del caso clínico se resaltaron: la evolución, los exámenes de laboratorio, las tomografías o resonancias magnéticas y las técnicas utilizadas para sus cuidados hospitalarios. Tras el examen neurológico, el diagnóstico del miembro del Comité fue anotado. Se dejó al final la mención del resultado de cultivos de heces para reconocer el poliovirus (PV). La OPS cuenta con laboratorios especializados CARPHA, para confirmar la existencia del PV (Heine-Medin) en su forma salvaje, o la derivada, en caso se haya producido contagio con el PV excretado por los pacientes vacunados. En casos indeterminados se apeló al laboratorio de Atlanta, Georgia. Finalmente se ponderó el manejo clínico ulterior.

Resultados, discusión y etiopatogenia

La casuística corresponde a 188 varones y 148 hembras cuyas edades fluctúan entre 5 meses y 15 años,

a excepción de un joven de 21 años. Esta representación se trata de niños y adolescentes, ya que en República Dominicana la obligación de reportar se limita a 15 años. El primer resultado epidemiológico es la edad promedio de la instauración de 6.2 años; que se acerca con la edad promedio de los casos de polio, en el segundo resultado es claro el énfasis en varones. La Tabla 1 muestra la totalidad de casos.

Tabla 1

Casos originales de poliomieltis	18
Síndrome de Guillain Barré y Miller Fisher	84
Mielitis, encefalomieltis diseminada	58
Encefalitis, meningitis, cerebelitis	49
Polineuritis, mononeuritis múltiple	23
Miopatías por estreptococia. Coreas	25
Enteritis virales	16
Vasculitis	11
Tumores cerebrales reportados como PFA	10
Examen asimétrico semejando polio	15
Examen normal sin definir causa	24
Casos que rehusaron asistir	3
Total de casos reportados	336

Casos de polio y PFA del 2001 al 2017

1. Los 18 casos confirmados de polio, dieron lugar a la vigilancia y revisión neurológica de las PFA entre el 2001 y el 2017. En el Polio se presenta debilidad asimétrica frecuentemente acompañada de dolor y abolición segmentaria de los reflejos osteo tendinosos. *Las lesiones de las motoneuronas se encuentran en la membrana de recepción CD 155, y en el cañón celular que es el sitio de replicación y entrada del poliovirus con participación del ICAM². Desafortunadamente una vez invadida la neurona motora su lesión es permanente. Por eso, el desperfecto clínico ulterior es mucho más severo que en las otras PFA. En casos endémicos de polio (en Pakistán, Afganistán) hay nula mención de las citokinas, aunque Racaniello¹³ señale la existencia de una disminución de la IFN $\alpha\beta$. En el Síndrome Post Polio se*

han reportado otras citokinas: IL-4, IL-10, TNF α : esta última, junto con la IFN- γ , presenta reducción al administrar inmunoglobulina EV (IgG EV)¹⁴.

2. Como indica la Tabla 1, la causa de PFA más frecuente es en el SNP, recogiendo 84 casos del síndrome de Guillain Barré (SGB), 10 de los cuales corresponden al de Miller Fisher (SMF). El SGB es una PFA de carácter inmunológico, ya reportada como frecuente por Marx¹⁵. Del SGB tenemos experiencia en RD con un brote de 15 casos en Santiago de los Caballeros, durante una epidemia de diarrea del 1973. Santoni, Salazar y Cabrera reportaron ese brote al Congreso Mundial Neurológico (Ámsterdam) como la primera epidemia de SGB precedida de Gastroenteritis, atribuyendo su alta mortalidad (6/15=40%) al “intervalo corto” entre la diarrea y el SGB¹⁶. Aunque en aquella ocasión habíamos descartado una virosis, es McKhann¹⁷ quien demuestra, en 1993, que la diarrea es usualmente por *Campilobacter* Jejuni (CJ).

Llama la atención que con los pocos de nuestros pacientes haber recibido IgG EV, solo ocurrieran 2 fallecimientos (uno por enterovirus, otro por CMV en un Miller Fisher): aunque coincidieron también con “intervalos cortos”⁸. Tal mortalidad de 2.5% es claramente menor que la arriba citada en Santiago, o a la reportada por Sued y colaboradores, de 16% (8/48), ocurrida durante la epidemia de zika en el año 2016 (Comunicación personal). Es también menor que la reportada en la Gran Canaria, de 8.2%¹⁹, o la citada por Yuki, de 5%²⁰. En su artículo, Yuki atribuye la patogenia a una “mímica” proteica de oligosacáridos bacteriales del CJ, tipo GM1 e IgG antiGQ1b, que desencadenan la reacción inmunológica. Esta mímica también se reporta para los receptores 4. Las citokinas han sido poco citadas como patogenia: excepto la IL10, IL 18, o la IFN- γ ²¹.

3. La PFA resultó también frecuente en el SNC con 58 pacientes. Incluyeron 32 casos de Mielitis Transversa: 2 por mal de Pott. En 6 casos ya había

síndrome piramidal, y en otro, un tumor espinal operable. En otros 26 casos se propuso el diagnóstico de encefalomiелitis diseminada aguda (EDA) por afectarse médula espinal, cerebro, o cerebelo, tras otros procesos infecciosos. En estas, sus patologías corresponden a una reacción inmunológica causadas por la infección inicial ya sea bacteriana o viral como la Varicela u otra virosis. Son simétricas, afectando el SNC con poca lesión residual, por ende, distinta al SGB o a la Esclerosis Múltiple. Las que tienen componente epiléptico son de difícil control²². Pérez, Echevarría y Santoni-Williams²³ habían publicado un caso con ataxia y pérdida de fuerza, cuya biopsia gástrica confirmó *Helicobacter Pylori* (*Campilobacter* entonces) como causa. Las EDA puede presentar IL-6, IL-10, TNF α y TNFR1 elevadas en el LCR, pero también distintas al SGB y a la Esclerosis Múltiple por su facilidad de tratamiento con corticoides: especialmente cuando el IL10 inflamatorio es excesivo²⁴. Algunos autores reportan el factor estimulante de las Colonias Granulocíticas (GCSF) elevando 38 veces lo usual, y activando macrófagos, y células Th17.

4. Las lesiones infecciosas del SNC, son las terceras con 49 casos. Otrora abundantes, ahora menos frecuentes por los cambios sociales en nutrición, higiene y prevención que ha experimentado nuestro país. Del total, 25 son encefalitis virales, y 16 meningitis virales o bacterianas. Recogimos también otros 8 casos de afectación en el equilibrio con ataxias pasajeras (cerebelitis). En estas infecciones 4 pacientes quedaron con cuadros epilépticos focales severos. Aquí solo ocurrió un fallecimiento. Las citokinas citadas en la literatura son TNF α , IL-1 β , IL6, IL8 e IL10²⁵.

5. De los 23 pacientes en los que se sospecharon otras alteraciones del (SNP), 7 fueron polineuropatías sensorio motoras, muy escasas en comparación con las Polineuritis mixtas (más sensitivas que motoras) que hemos descrito en adultos, asociadas a citokinas tales como CaaG, VacA, IL6 en el *Helicobacter P^r* y la IL12 en la HiperIgEemia¹¹. Las restantes 17

se presentaron como mononeuritis múltiples o simples, cuyas asimetrías son las que resultan con similitud al Polio. Estas las publicamos como resultantes de trastornos del perfil metabólico del hierro, con citocinas como la hepcidina y la IL6^{9,1}. En un caso de Avulsión del Plexo Braquial, que parecía un polio, el niño había ocultado, por temor, el trauma causante.

6. Se diagnosticaron 17 miopatías: la mayoría con antecedentes de estreptococia, agregándoseles 4 artropatías, más 4 coreas, totalizando 25 casos. Se confundieron con el polio 5 pacientes con artropatía dolorosa cuyas dolencias articulares terminaron en parálisis funcionales. En las miopatías el cuadro puede ser simétrico y la pérdida de fuerza proximal, pero siempre podemos cerciorarnos de un aumento de la CPK, del ASO, o historia de fiebre reumática. Dalakas^{26,27} considera que la dermatomiositis es la miositis más frecuente en niños, pues las polimiositis afectan la segunda década. Este autor menciona las citocinas VCAM-1, ICAM-1 y las IL2, IL6, IL10 y, más la INF γ . También se describen aumento de la IgG del receptor dopaminérgico 1 y 2, en la encefalitis autoinmune de ganglios basales, al igual que bandas oligoclonales, anticuerpos-anti ganglios basales, y anti-lisogangliosido-GM1²⁸. En el desorden autoinmune pediátrico asociado a infección Estreptocócica PANDA (Pediatric Autoimmune Neuro psychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection) pueden ocurrir los mismos auto anticuerpos a receptores anti dopamínicos 1 y 2. También los anti tubulínicos y la mímica anti-lisogangliosido GM1, así como CaMKII, que es el calcio modulo independiente de la Kinasa Proteica IP²⁹.

7. Como enteritis virales reportamos 16 PFA que cursaron con diarreas y que mostraron recuperación clínica a los 60 días. No pudimos técnicamente clasificarlos ni como rotavirus caracterizados por IL6, IL10, IFN- γ , TNF- α febriles³⁰, ni como norovirus con anticuerpos del IgA y delGII-4³¹. El EV71,

que es también agente de la devastadora enfermedad “mano-pie-boca”, no fue diagnosticado entre nuestras PFA, pero se ha sugerido que su exceso de IL6 y la IL1beta pudiese ser responsable del colapso clínico cardio-pulmonar³².

8. Identificamos 12 casos de vasculitis, ya que los ACV son poco frecuente en niños. En la isquemia cerebral se han reportado las TNF α , inter leucinas IL1, e IL6³³. Igual se encuentra una deficiencia de los antagonistas de receptores de la Adenosina 2A³⁴. Aquí ocurrió en un solo caso de flacidez post ictal parcial.

9. El síndrome de Hipertensión endo craneal ocurre en 10 tumores cerebrales. Prácticamente todos los identificamos por las hiperreflexias y espasticidad ulteriores, a excepción de las cerebelosas por la flacidez. En 2 casos de Neuroblastoma ocurre mortalidad inmediata a la intervención quirúrgica. En tumores se reportan niveles altos de IL6 como la oncostatina M (OSM), el factor ciliar neurotrofo (CNTF) y el factor inhibitorio leucémico (LIF)³⁵.

10. Las mínimas asimetrías en 15 casos obligaron a los examinadores a expresar la duda de haberse afectado la neurona motora, pero en ninguno de estos los exámenes de las heces confirmaron polio. La evaluación final en Atlanta también resultó negativa para el poliovirus: salvaje o derivado. Revisiones ulteriores de los casos no revelaron evidencia clínica de polio.

11. Los exámenes neurológicos fueron normales en 24 pacientes, forman un grupo en el cual no se pudo identificar ninguna causa que fuese considerada un elemento etiológico. Se habría provocado debilidad pero ya había ocurrido una mejoría recuperativa. Tres menores no asistieron al negarse los padres.

La tabla 2 resume los factores etiopatológicos encontrados en la literatura médica.

Tabla No 2. Factores Etiopatogénicos de Parálisis Aguda Flácida

Entidad	Membrana, mímica protéica, Bandas oligoclonales	Citokinas
1. Poliomiелitis	Daño receptor membranal CD 155,(11)	ICAM (11), IFN $\alpha\beta$ (12)
2.Síndrome Post Polio	IL-4, IL-10, TNF α ↓ TNF α ,IFN- γ on EVIgG (13)	
3. Síndrome de Guillain Barré	Mímica Bacter. Oligosac. GM1, IgG anti GQ1b(20)	IL10, IL 18, o la IFN- γ (21).
4. Mielitis transversa, EDA	GCSF, macrófagos & células Th17 (25)	CSF IL-6, IL-10, TNF α y TNF R1 Incr. Inflamatorio IL10 (24)
5. SNC, infecciones bacterianas virales		TNF α , IL-1 β , IL/6, IL/8, IL/10 (26)
6. SNP Polineuritis Mononeuritis Múltiple		CaaG, VacA,(6,7,8) Il6, hepsidin, (9) IL12 en la HiperIgEemia (10)
7. Miopatías, corea, PANDA, ASO	Bandas oligoclonales, lisogangliosido-GM (29)	VCAM1,ICAM1,IL-2,IL-6,IL-10, INF γ , CaMKII(30)
8. Enteritis Virales, Rota y Norovirus	Anticuerpos IgA & IGII-4 (32).	IL6, IL10, IFN- γ , TNF- α febriles (31) Card Vasc Colapse IL-6y IL-1 β (33)
9. Vasculitis, ACV	Antagonistas Adenosin 2A receptores (35).	TNF α , inter leucinas IL1, e IL6 (34).
10. Hipertension Endocraneal	Factor ciliar neurotrófico (CNTF)	IL6 oncostatin M, Factor Leuc. inh (LIF)(36)

Conclusiones

Hemos contribuido a la evaluación de los casos de PFA y hemos podido asegurarnos de la ausencia de poliovirus salvaje o derivado en estos 17 años. Este control del polio debe atribuirse a la cobertura de la vacunación anual que se practica en todos los infantes y niños del país.

La mayor afectación de las PFA ha sido del SNP, en la forma del Síndrome de Guillain Barré, con mortalidad mínima, seguida por mielitis y encefalomiелitis diseminada aguda. Las infecciones del SNC quedaron rezagadas al tercer lugar.

En el aspecto de revisión teórica de la etiopatogenia de la PFA, las citokinas predominaron sobre las mímicas proteicas y las lesiones de membrana: irreversible en el polio (Tabla 2).

Referencias

1. Landaverde M, Venczel L, de Quadros CA. Poliomyelitis outbreak caused by vaccine-derived virus in Haiti and the Dominican Republic. Rev Panam Salud Pública. 2001;4:272-274.
2. Landaverde M, Venczel L, De Quadros CA. Brote de poliomyelitis en Haití y República

- Dominicana debido a un virus derivado de la vacuna anti poliomielítica oral. *Rev Med Dom.* 2001;62:132-134.
3. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Outbreak of poliomyelitis in Dominican Republic and Haiti, 2000-2001. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50:855-856.
 4. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science.* 2002 Mar;296(5566):356-9.
 5. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ.* 2004 Feb;82:16-23.
 6. Santoni Williams CJ, Santoni JR. W potentials in the EMG of ALS, Poliomyelitis, Brachial Plexus Avulsion compared to Polyneuropathy: relevance of other resting signs. *Boletín Academia de Ciencias de la R. Dominicana.* Santo Domingo: Editora Búho. 2004:1-34.
 7. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. Helicobacter Pylori associated to neuropathy accompanied by new daily persistent headaches and vertigo. Abstracts of XVIII World Congress of Neurology. 5-11 Nov 2005, Sydney, Australia. *Journal of the Neurological Sciences.* 2005;238:S194.
 8. Santoni Mendoza JR, Santoni Williams CJ. El FTA-ABS en el diagnóstico de neurosífilis en la práctica neurológica: Prevalencia de la neuropatía periférica. *Rev Dom Dermatol.* 2012;39:6-9.
 9. Santoni Juan R, Santoni-Williams Carlos J. Mononeuritis múltiple asociada a trastornos en el perfil metabólico del hierro: características clínicas y epidemiológicas. *Neurología Argentina.* 2013;5:164-170.
 10. Santoni, J, Santoni-Williams C. J. Tribute to Head and Rivers. Update from their original description of sensory losses in intermediate and autonomous zones of severed individual nerves, to our variations in Multiple Mononeuritis and non-traumatic Meralgias due to systemic disorders. *Indian Journal of Applied Research.* 2018;8(2):65-66.
 11. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. Características clínicas y neurofisiológicas de la gamopatía E polineurítica. *Rev Neurol Argentina.* 2000;25:75-85.
 12. He Y, Mueller S, Chipman PR, Bator CM, Peng X, Bowman VD, et al. Complexes of poliovirus serotypes with their common cellular receptor, CD155. *J Virol.* 2003;77:4827-4835.
 13. Racaniello, VR. One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology* 50th Anniversary Issue. *J Virol.* 2006;344:9-16.
 14. Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, Piehl F, Wallström E, Borg K, Olsson T. Prior poliomyelitis IVIgG treatment reduces pro inflammatory cytokine production. *J Neuroimmunol.* 2004;150:139-44.
 15. Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. *Epidemiologic Reviews.* 2000;22:298-316.
 17. Santoni JR, Salazar CA, Cabrera FA. Epidemic Guillain-Barré syndrome following gastroenteritis. 11th World Congress of Neurology, Amsterdam 11-16 September 1977 Abstract No.563. *Excerpta Medica International Amsterdam-Oxford: Eds-den Hartog Jager WA, Bryun GW, Heijstee APJ. Seriees 427. Excerpta Medica 1977;P189.*

18. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol*. 1993;33:333-42.
19. Santoni, JR. Etiology of peripheral neuropathy: iatrogenic and immune related. In: Kameyama M, Wibowo BS, editors. *Peripheral Neuropathy*. Tokyo: Professional Postgraduate Services; 1988.p.12-20.
20. Aladro-Benito Y, Conde-Sundín MA, Muñoz-Fernández C, Pérez-Correa S, Alemany-Rodríguez MJ, Fiuza-Pérez MD, et al. Guillain-Barré syndrome in the northern area of Gran Canaria and the island of Lanzarote. *Revista de Neurología*. 2002;35:705-710.
21. Yuki N. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2012;88:299-326.
22. van de Berg PJ, Heutinck KM, Raabe R, Minnee RC, Young SL, van Donselaar-van der Pant KA, et al. Human cytomegalovirus induces systemic immune activation characterized by a type 1 cytokine signature. *J Infect Dis*. 2010;202:690-699.
24. Santoni, Juan R, Santoni-Williams, Carlos J. Doce casos de encefalomiелitis diseminada aguda. Cambios en su diagnóstico y manejo. Abstracto Reunión Anual 1996. *Ciencias Neurológicas No.1 Vol.7*, pág.9
26. Pérez-Castillo M, Echavarría JC, Santoni-Williams CJ. Encefalomiелitis diseminada aguda con alteración cerebelosa asociada al *Campilobacter-Pylori*. Resúmenes XV Congreso de Neurología y Neurocirugía, 21-24 Mayo 1999. *Acta Medica Dominicana* 1999; 21:27.
27. Ichiyama T, Shoji H, Kato M, Sawaishi Y, Ozawa H, Matsubara T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumour necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. *Eur J Pediatr*. 2002;161:133-137.
28. Bociaga-Jasik M, Garlicki A, Kalinowska-Nowak A, Sobczyk-Krupiarz I. The role of cytokines in bacterial meningitis. *Przegl Lek*. 2001;58:1055-8.
29. Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37:226-42.
30. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Review Lancet*. 2003;362(9388):971-82.
31. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012;135:3453-3468.
32. Singer HS, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Morris-Berry C, Kawikova I, Ben-Pazi H, et al. Neuronal antibody biomarkers for Sydenham's chorea identify a new group of children with chronic recurrent episodic acute exacerbations of tic and obsessive compulsive symptoms following a streptococcal infection. *PLoS One*. 2015;10:e0120499. doi: 10.1371/journal.pone.0120499.
33. Jiang B, Snipes-Magaldi L, Dennehy P, Keyserling H, Holman RC, Bresee J, et al. Cytokines as mediators for or effectors against Rotavirus disease in children. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10:995-1001.
34. Nurminen K, Blazevic V, Huhti L, Räsänen S, Koho T, Hytönen VP, et al. Prevalence of norovirus GII-4 antibodies in Finnish children. *J Med Virol*. 2011;83:525-31.

35. Lin TY, Hsia SH, Huang YC, Wu CT, Chang LY. Pro inflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis*. 2003;36:269-74.
36. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, di Sciacca R, Pinto A, Licata G. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Curr Pharm Des*. 2008;14:3574-89.
37. Pedata F, Pugliese AM, Coppi E, Dettori I, Maraula G, Cellai L, et al. Adenosine A2A receptors modulate acute injury and neuro inflammation in brain ischemia. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:805198. doi: 10.1155/2014/805198.
38. Lilja A, Nordborg C, Brun A, Salford LG, Aman P. Expression of the IL-6 family cytokines in human brain tumors. *Int J Oncol*. 2001; 19; 495-499.
39. Lilja ANordborg CBrun AAman P