

Infecciones del sistema nervioso central por virus emergentes en nuestro medio: arbovirus

M. PAZ SÁNCHEZ-SECO^a Y JOSÉ M. NAVARRO^b

^aUnidad de Alerta y Emergencia. Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. España. ^bServicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.
paz.sanchez@isciii.es; josem.navarro.sspa@juntadeandalucia.es

Los arbovirus (*ARthropod BOrne VIRUSes*) incluyen virus de diferentes familias, con la característica común de que se transmiten por artrópodos¹. Sus principales reservorios son aves y roedores, y sus vectores, dípteros y garrapatas. El hombre se infecta cuando el vector pica a éste en lugar de a su huésped vertebrado principal (fig. 1). Estas infecciones, en general asintomáticas, pueden manifestarse de forma variada, incluyendo cuadros neurológicos, sobre todo meningitis o meningoencefalitis², como se muestra en la tabla 1.

La distribución temporoespacial de las arbovirosis la determinan sus vectores. No obstante, se está observando un incremento de algunas que se creían controladas o que se han introducido en áreas geográficas que antes no se veían afectadas. En España, aparte de posibles casos importados, la infección por arbovirus más frecuente es la debida al virus Toscana (VTOS), aunque cabe la posibilidad de infecciones ocasionales por virus del Nilo Occidental (*West Nile*, VWN)³.

Puntos clave

- Las arbovirosis son infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos.
- Aunque la distribución geográfica de las infecciones por arbovirus depende de sus vectores, actualmente son un problema emergente a escala mundial.
- Las arbovirosis se producen fundamentalmente en meses cálidos.
- En España, la infección por virus Toscana es la arbovirosis más frecuente. La localización geográfica de los casos detectados indica que el virus circula por gran parte del territorio español.
- El diagnóstico de procesos neurológicos asociados a arbovirus se realiza sobre todo por técnicas moleculares y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo. Las técnicas de detección de anticuerpos en suero son determinaciones complementarias, y el uso combinado de ambas técnicas hace que el rendimiento diagnóstico sea mayor.

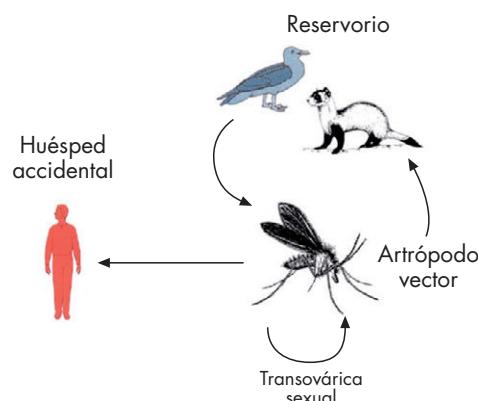


Figura 1. Ciclo biológico general de los arbovirus.

Epidemiología

El VTOS (género *Phlebovirus*, familia *Bunyaviridae*) forma parte del complejo de los virus productores de la fiebre de los flebotomos y el virus productor de la fiebre del valle del Rift¹. Entre sus vectores se han descrito *Phlebotomus perniciosus*, *Phlebotomus perfiliewi*⁴ y *Sergentomyia minuta*⁵. Se desconoce la existencia de algún reservorio vertebrado. El VTOS se ha asociado a enfermedad en humanos en países ribereños del Mediterráneo. En Italia, el país donde más casos se han declarado, se considera, en conjunto, el segundo agente viral implicado en la enfermedad neurológica tras el enterovirus; algunos autores lo consideran el principal causante de meningitis linfocitaria durante los meses de verano, en menores de 15 años^{6,7}.

Los principales brotes de infección neurológica por VTOS han ocurrido entre población susceptible procedente de países en los que no circula el VTOS y que llega a un área endémica⁸. Esto apunta a la posibilidad de que en la población nativa de estas zonas haya inmunidad adquirida a lo largo de años en contacto con el virus.

En España se aísla VTOS por primera vez en 1988, en pacientes con meningitis linfocitaria. Desde entonces, se han descrito alrededor de 30 casos distribuidos tanto en la costa mediterránea como en el interior peninsular (fig. 2), fundamentalmente en niños mayores y adultos jóvenes (rango, 1

mes a 64 años; media, 27 años), y en conjunto, al igual que en Italia, tras el enterovirus, es el principal agente implicado en estos cuadros⁹⁻¹¹. La tasa de anticuerpos frente al virus en la población general es alta, y dependiendo de la zona puede llegar a alcanzar a más del 20% de la población global y a más del 60% en mayores de 65 años^{12,13}.

Se ha constatado variabilidad genética en fragmentos del genoma de VTOS de entre el 15 y el 19% entre los aislados españoles e italianos, lo que indica que en España circula una variante distinta, tal vez asociada a las diferencias entre las poblaciones de los flebotomos vectores presentes en ambos países, hecho aún por determinar^{12,14}.

El VWN, perteneciente al serogrupo de la encefalitis japonesa, forma parte, como el virus de la fiebre amarilla y el virus dengue, del género *Flavivirus* en la familia *Flaviviridae*¹.

Filogenéticamente, las cepas de VWN aisladas en Europa corresponden mayoritariamente al linaje I, que puede afectar a humanos, caballos y aves, y cuyo reservorio fundamental son las aves.

La principal ruta de transmisión del VWN es la de las picaduras de mosquitos ornitófagos, principalmente culícidos, aunque se han descrito otras menos importantes (transfusiones, trasplantes, transmisión vertical, etc.)¹⁵. Los focos endémicos se localizan en las inmediaciones de zonas húmedas, donde el ciclo selvático se mantiene entre vector y aves silvestres.

El virus se aisló por primera vez en 1937 de la sangre de una mujer con síndrome febril en la provincia del Nilo Occidental, en Uganda, y posteriormente de pacientes, mosquitos y aves en Egipto.

En Europa, se aísla en 1963 en los deltas del Ródano y el Volga, y desde entonces han aparecido casos esporádicos en diferentes países del centro y el este europeo, Francia y Portugal¹⁶. La circulación del virus es mayor durante el período de máxima actividad de los vectores, de julio a septiembre.

En España, mediante estudios seroepidemiológicos llevados a cabo en el noroeste, en los alrededores del delta del Ebro y de Doñana se han visto indicios de la presencia del VWN y/o de otros flavivirus relacionados y se ha detectado el que parece ser el primer caso de infección neurológica causada por este virus en nuestro país¹⁷⁻²⁰.

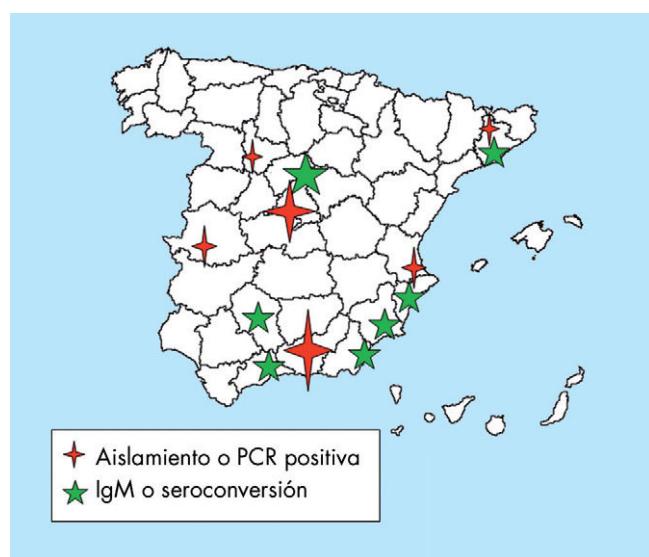
Clínica

Las altas tasas de seroprevalencia de infección por el VTOS encontradas en España e Italia, unido al relativamente bajo número de casos de enfermedad descrito, hacen suponer que mayoritariamente se trata de una infección subclínica y que sólo se manifiesta ocasionalmente, provocando cuadros neu-

Tabla 1. Principales arbovirus asociados a cuadros neurológicos en humanos

Virus familia/género	Vectores	Reservorio vertebrado	Clínica ^a	Distribución geográfica
Togaviridae/Alphavirus				
Encefalitis equina oriental	Mosquitos	Aves	SF, E	América
Encefalitis equina occidental	Mosquitos	Aves, conejos	SF, E	América
Encefalitis equina de Venezuela	Mosquitos	Roedores	SF, E	América
Flaviviridae/Flavivirus				
Encefalitis japonesa	Mosquitos	Aves, cerdos	SF, E	Asia, Pacífico
Encefalitis del valle Murray	Mosquitos	Aves	SF, E	Australia
Rocío	Mosquitos	Aves	SF, E	América del Sur
Encefalitis de San Luis	Mosquitos	Aves	SF, E	América
Virus del Nilo Occidental	Mosquitos	Aves	SF, E, M	África, Europa, América del Norte
Enfermedad de los bosques de Kyasanur	Garrapatas	Primates, roedores, camellos	SF, FH, E	India, Arabia Saudí
Encefalitis transmitida por garrapatas	Garrapatas	Aves, roedores	SF, E	Europa, Asia, América del Norte
Bunyaviridae/Phlebovirus				
Fiebre del valle del Rift	Mosquitos	¿?	SF, E, FH	África, Oriente Medio
Toscana	Flebotomos	¿?	SF, M, E	Mediterráneo
Bunyaviridae/Bunyavirus				
Encefalitis La Crosse	Mosquitos	Roedores	SF, E	América del Norte
Encefalitis de California	Mosquitos	Roedores	SF, E	América del Norte, Asia

E: encefalitis; FH: fiebre hemorrágica; M: meningitis; SF: síndrome febril.



rológicos. La enfermedad clínica es más frecuente en adultos jóvenes, aunque también ocurre en niños^{10,21}.

La meningitis por VTOS se caracteriza por cursar con fiebre alta, cefalea, vómitos, tener carácter benigno y resolverse de manera espontánea, a corto o medio plazo, sin secuelas neurológicas^{10,21}. Ocasionalmente, la enfermedad se presenta como meningoencefalitis o encefalitis sin meningitis, de curso grave^{22,23}.

Entre los datos analíticos complementarios destacan: pleocitosis linfocitaria en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con valores de glucosa normales y proteínas elevadas en el 70% de casos. Un tercio de los casos presenta leucocitosis periférica y sólo el 6%, leucopenia¹⁰.

El período de incubación del VTOS, no bien estudiado, debe ser prolongado, ya que la mayoría de los casos presenta anticuerpos IgG en suero en el momento del inicio de los síntomas, y en los casos de infección importada, la enfermedad suele manifestarse alrededor del quinto día del regreso de la zona endémica visitada³.

Respecto a la infección por el VWN, aunque la presentación clínica varía según los brotes, aproximadamente el 80% de las infecciones son asintomáticas y el 20% restante, tras un período de incubación de 3 a 14 días, desarrolla una enfermedad febril ligera (fiebre por VWN), autolimitada, y sólo uno de cada 150-300 casos presenta enfermedad neurológica grave (la encefalitis es más frecuente que la meningitis). La edad avanzada se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de complicaciones neurológicas tras la infección²⁴.

Los síntomas más comunes en estos pacientes son: fiebre (91-98%), cefalea (47-77%), rigidez de nuca (19-57%), síntomas gastrointestinales (31-53%) y deterioro mental (34-46%). Algunos presentan exantema maculopapular o morbiliforme (19-21%) generalizado. El daño neurológico puede manifestarse también por ataxia y signos extrapiramidales, alteración de parés craneales, mielitis, neuritis óptica, polirradiculitis y convulsiones. Ocasionalmente, se ha descrito un cuadro de debilidad muscular y parálisis fláccida, similar a la poliomielitis²⁴⁻²⁶.

En los análisis complementarios destacan: leucocitosis moderada con linfocitopenia y ocasionalmente anemia, hiponatremia, pleocitosis con predominio linfocitario en el LCR, proteínas elevadas y glucosa normal.

En el 30% de los pacientes con encefalitis con resonancia magnética se observa ensanchamiento de leptomeninges y áreas periventriculares.

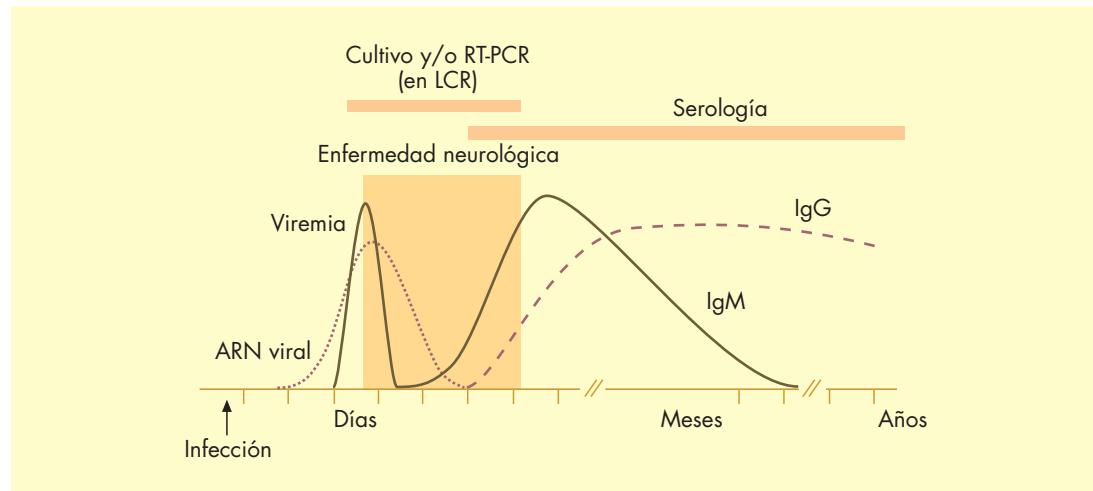
Muy rara vez pueden aparecer complicaciones en otros órganos y tejidos, como miocarditis, pancreatitis o hepatitis fulminante.

La mortalidad de pacientes con cuadros graves por VWN pueden ir del 4 al 14%^{24,26}.

Diagnóstico de laboratorio

En las arbovirosis, en general, en la historia clínica resulta de especial relevancia recoger datos como viajes recientes o picaduras de insectos. En nuestro medio, el índice de sospecha aumenta en cuadros neurológicos que se presentan en meses cálidos (de junio a octubre).

Según el período evolutivo de la infección (fig. 3), para el diagnóstico de laboratorio se puede recurrir a la detección di-



recta del virus por cultivo y/o amplificación genómica^{27,28} y a técnicas indirectas de medida de la respuesta serológica^{29,30}. La muestra fundamental para el diagnóstico directo es el LCR, recogido en los primeros 4-7 días tras el inicio de la clínica. El aislamiento se realiza en ratones lactantes o cultivo celular (células Vero). En el caso del VWN, debe hacerse en laboratorios con nivel 3 de bioseguridad.

Más rentable es la detección y la amplificación del genoma viral, con técnicas que contemplen la variabilidad genética inherente a estos virus^{12,14}.

Los métodos serológicos, que detectan inmunoglobulinas de tipo IgM e IgG en suero y/o LCR, son complementarios a la detección directa por cultivo y/o biología molecular, y se considera positivo el diagnóstico si se detecta IgM o seroconversión de IgG entre las muestras tomadas en fase aguda y convaleciente^{29,30}. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones cruzadas entre miembros del mismo género y la eventual persistencia de IgM a títulos bajos durante tiempo prolongado o su ausencia en los primeros días tras infección.

Tratamiento y profilaxis

No existen antivirales eficaces para tratar la infección grave por VWN o VTOS, por lo que el tratamiento es sobre todo sintomático y de soporte.

Estudios in vitro muestran que la ribavirina, el interferón α y las inmunoglobulinas específicas tienen alguna actividad frente al VWN^{31,32}.

Para la prevención, en ausencia de vacuna eficaz frente al VWN o el VTOS, son fundamentales las medidas que minimicen la exposición a posibles vectores en zonas de riesgo: uso de repelentes y ropa adecuada que cubran la mayor superficie corporal posible y evitar salidas al exterior en las primeras horas de la tarde y la noche.

Conclusión

La arbovirosis más frecuente en nuestro medio es la infección por VTOS. Por tanto debe contemplarse esta posibilidad ante cualquier meningitis linfocitaria, sobre todo durante los meses de verano. El diagnóstico se puede realizar directamente por cultivo y/o técnicas moleculares en LCR o indirectamente por técnicas serológicas en LCR y/o suero.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Karabatsos N. International catalogue of arbovirus, including certain other viruses of vertebrates. 3rd ed. San Antonio: Am Soc Trop Med Hyg; 1985. p.84-6.

- Tsai TF, Chandler LJ. Arboviruses. En Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaffer MA, Yolken RH, editors. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 1553-69.
- Sánchez-Seco MP, Navarro JM. Infecciones por el virus de Toscana, el virus del Niño occidental y otros arbovirus de interés en Europa. Enferm Infect Microbiol Clin. 2005;23:560-8.
- Valassina M, Cusi MG, Valensin PE. A mediterranean arbovirus: the Toscana virus. J Neurovir. 2003;9:577-83.
- Charrel RN, Izri A, Temmam S, Lambarlierre X, Parola P. Toscana virus RNA in *Sergentomyia minuta* flies. Emerg Infect Dis. 2006;12:1299-300.
- Braito A, Ciufolini MG, Pipi L, Corbisiero R, Fiorentini C, Gistri A, et al. Phlebotomus-transmitted Toscana virus: infections of the central nervous system: a seven-year experience in Tuscany. Scand J Infect Dis. 1998;30:505-8.
- Braito A, Corbisiero R, Corradini S, Fiorentini C, Ciufolini MG. Toscana virus infections of the central nervous system in children: a report of 14 cases. J Pediatr. 1998;132:144-8.
- Eitrem R, Niklasson B, Weilan O. Sandfly fever among Swedish tourists. Scand J Infect Dis. 1991;23:451-7.
- Mendoza-Montero J, Gámez-Rueda MI, Navarro-Mari JM, De la Rosa-Fraile M, Oyonarte-Gómez S. Infections due to sandfly fever virus serotype Toscana in Spain. Clin Infect Dis. 1998;27:434-6.
- Navarro JM, Fernández-Roldán C, Pérez-Ruiz M, Sanbonmatsu S, De la Rosa M, Sánchez-Seco MP. Meningitis por el virus Toscana en España: descripción de 17 casos. Med Clin (Barc). 2004;122:420-2.
- Echevarría JM, De Ory F, Guisasola ME, Sánchez-Seco MP, Tenorio A, Lozano A, et al. Acute meningitis due to Toscana virus infection among patients from both the Spanish Mediterranean region and the region of Madrid. J Clin Virol. 2003;26:79-84.
- Sanbonmatsu-Gámez S, Pérez-Ruiz M, Collao X, Sánchez-Seco MP, Morillas-Márquez F, De la Rosa-Fraile M, et al. Toscana virus in Spain. Emerg Infect Dis. 2005;11:1701-7.
- De Ory-Manchón F, Sanz-Moreno JC, Aranguez-Ruiz E, Ramírez-Fernández R. Seroprevalencia edad dependiente frente al virus Toscana en la Comunidad de Madrid: años 1993-1994 y 1999-2000. Enferm Infect Microbiol Clin. 2007;25:187-9.
- Sánchez-Seco MP, Echevarría JM, Hernández L, Estévez D, Navarro-Mari JM, Tenorio A. Detection and identification of Toscana and other phleboviruses by RT-nested-PCR assays with degenerated primers. J Med Virol. 2003;71:140-9.
- Centers For Disease Control And Prevention. Epidemic/epizootic West Nile virus in the United States: Guidelines for surveillance, prevention, and control. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2003.
- Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. Ann NY Acad Sci. 2001;951:117-26.
- González MT, Filipe AR. Antibodies to arboviruses in northwestern Spain. Am J Trop Med Hyg. 1977;4:792-7.
- Bofill D, Domingo C, Cardeñosa N, Zaragoza J, Ory F, Minguez S, et al. Human West Nile virus infection, Catalonia, Spain. Emerg Infect Dis. 2006;12:1163-4.
- Bernabeu-Wittel M, Pérez-Ruiz-Pipáñ M, Del Toro MD, Aznar J, Muniaín, De Ory F, et al. West Nile virus past infections in the general population of Southern Spain. Enferm Infect Microbiol Clin. En prensa.
- Kaptoul D, Viladrich PF, Domingo C, Niubó J, Martínez-Yélamos S, De Ory F, et al. West Nile virus in Spain: report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. Scand J Infect Dis. 39:70-1.
- Nicoletti L, Verani P, Caciolli S, Ciufolini MG, Renzi A, Bartolozzi D, et al. Central nervous system involvement during infection by Phlebovirus Toscana of residents in natural foci in central Italy (1977-1988). Am J Trop Med Hyg. 1991; 45:429-34.
- Dionisio D, Valassina M, Ciufolini MG, Vivarelli A, Esperti F, Cusi MG, et al. Encephalitis without meningitis due to sandfly fever virus serotype Toscana. Clin Infect Dis. 2001;32:1241-3.
- Baldelli F, Ciufolini MG, Francisci D, Marchi A, Venturi G, Fiorentini C, et al. Unusual presentation of life-threatening toscana virus meningoencephalitis. Clin Infect Dis. 2004;38:515-20.
- Peterson LR, Marfin A. A West Nile virus: a primer for the clinician. Ann Intern Med. 2002;137:173-9.
- Marfin AA, Gubler DJ. West Nile encephalitis: an emerging disease in United States. Clin Infect Dis. 2001;33:1713-9.
- Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan C, Phillips M, Bresnitz E, et al. Clinical Findings of West Nile Virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. Emerg Infect Dis. 2001;7:654-8.
- Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler D. West Nile virus. Lancet. 2002;2:519-29.
- Valassina M, Cusi MG, Valensin PE. Rapid identification of Toscana virus by nested PCR during an outbreak in the Siena area of Italy. J Clin Microbiol. 1996;34:2500-2.
- Soldateschi D, Dal Maso GM, Valassina M, Santini L, Bianchi S, Cusi MG. Laboratory diagnosis of Toscana virus infection by enzyme immunoassay with recombinant viral nucleoprotein. J Clin Microbiol. 1999;37:649-52.
- Prince HE, Lape-Nixon M, Moore RJ, Hogrefe WR. Utility of the focus technologies West Nile virus immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assay for testing cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol. 2004;42:12-5.
- Morre JD, Smee DF, Sidwell RW, Tseng C. Identification of active antiviral compounds against a New York isolate of West Nile virus. Antiviral Res. 2002;55:107-16.
- Pantelic L, Sivakumar H, Urosevic N. Differential induction of antiviral effects against West Nile virus in primary mouse macrophages derived from flavivirus-susceptible and congenic resistant mice by alpha/beta interferon and poly (I-C). J Virol. 2005;79:1753-64.

Bibliografía recomendada

Mendoza-Montero J, Gámez-Rueda MI, Navarro-Marí JM, De la Rosa-Fraile M, Oyonarte-Gómez S. Infections due to sandfly fever virus serotype Toscana in Spain. Clin Infect Dis. 1998;27:434-6.

Se comunican por primera vez en España casos de meningitis por virus Toscana (VTOS) con aislamiento del virus en cultivo celular a partir de líquido cefalorraquídeo. Presentan un estudio de seroprevalencia frente a VTOS con muestras de suero procedentes de diferentes zonas del país. La tasa de seroprevalencia global es alta, en torno al 20%.

Navarro JM, Fernández-Roldán C, Pérez-Ruiz M, Sanbonmatsu S, De la Rosa M, Sánchez-Seco MP. Meningitis por virus Toscana en España: descripción clínica de 17 casos. Med Clin (Barc). 2004;122:420-2.

Descripción clínica de los primeros 17 casos de meningitis por VTOS en España. Se trata en general de un cuadro autolimitado, que cura sin secuelas y se da preferentemente durante los meses de verano y en zonas rurales. Afecta sobre todo a niños mayores y adultos jóvenes.

Sánchez-Seco MP, Echevarría JM, Hernández L, Estévez D, Navarro-Marí JM, Tenorio A. Detection and identification of Toscana and other Phleboviruses by RT-Nested-PCR assays with degenerated primers. J Med Virol. 2003;71:140-9.

Los autores proponen un método de RT-PCR genérica para detección de cualquier Phlebovirus, incluidas las cepas aisladas en España de VTOS, que no son detectadas con RT-PCR específica para la variante italiana de VTOS.

Braito A, Corbisiero R, Corradini S, Fiorenti C, Cuifolini MG. Toscana virus infection of the central nervous system in children: A report of 14 cases. J Pediatr. 1998;132:144-8.

Tras la investigación de agentes virales productores de meningitis linfocitaria en población pediátrica, concluyen, que si bien VTOS, es el segundo agente implicado tras enterovirus, si el análisis se restringe a los meses de verano, más del 80% de los cuadros son debidos a infección por VTOS.

Sanbonmatsu-Gámez S, Pérez-Ruiz M, Collao X, Sánchez-Seco MP, Morillas-Márquez F, De la Rosa-Fraile M, et al. Toscana virus in Spain. Emerg Infect Dis. 2005;11:1701-7.

Se aísla por primera vez en España VTOS a partir de Phlebotomus perniciosus. Estas cepas son similares a las detectadas en humanos y filogenéticamente distintas hasta en un 20% en la secuencia de nucleótidos analizados, con respecto a la variante italiana de VTOS.