

## Virus Usutu: un riesgo para la donación de sangre

Iván Renato Zúñiga Carrasco,\* Janett Caro Lozano\*\*

\* Jefe del Departamento de Epidemiología. UMF Núm. 223, IMSS Lerma, México.

\*\* Jefa del Departamento de Epidemiología. HGZ C/MF Núm. 1 IMSS Chetumal, Quintana Roo.

### RESUMEN

El virus Usutu (VUSU) es un flavivirus que se aisló por vez primera en Sudáfrica en 1959. Los reservorios para VUSU, que son similares a los del virus del Nilo occidental (VNO), incluyen numerosas especies de aves y se transmite principalmente por mosquitos *Culex* spp. Se ha informado sobre la circulación del VUSU en varios países de África, se han identificado dos casos humanos de infección en África en los años de 1981 y 2004. Desde 1996, cuando el VUSU fue detectado por primera vez fuera de África en un mirlo en Italia, el virus ha sido identificado en mosquitos y aves en varios países de Europa. En los últimos años ha aumentado la evidencia de infección humana con VUSU y se han detectado anticuerpos VUSU y ARN del VUSU en donantes de sangre. A pesar de su identificación en 1959, el VUSU no se consideró una posible preocupación de salud pública hasta principios de la década del año 2000, cuando se produjo el primer gran brote de aves en Austria. Desde 2009, algunos trastornos neurológicos como encefalitis, meningitis y meningoencefalitis fueron encontrados asociados a la infección por VUSU en pacientes inmunocomprometidos. El VUSU es la causa de encefalitis inexplicable en Italia, lo que sugiere que los casos neurológicos asociados al VUSU pueden ser más comunes de lo que se pensaba anteriormente.

**Palabras clave:** Usutu, flavivirus, donantes de sangre, encefalitis, meningitis y meningoencefalitis.

### Usutu virus: a risk for blood donation

### ABSTRACT

*The Usutu virus is a flavivirus that was isolated for the first time in South Africa in 1959. The reservoirs for USUV, which are similar to those of West Nile virus (WNV), include numerous species of birds and are transmitted mainly by Culex spp. Mosquitoes. It has been reported on the circulation of USUV in several countries in Africa, two human cases of infection in Africa have been identified in the years of 1981 and 2004. Since 1996 when USUV was first detected outside of Africa in a blackbird in Italy. The virus has been identified in mosquitoes and birds in several European countries. In recent years, evidence of human infection with USUV has increased; USUV antibodies and USUV RNA have been detected in blood donors. Despite its identification in 1959, USUV was not considered a possible public health concern until the early 2000s, when the first large bird outbreak occurred in Austria. Since 2009, some neurological disorders such as encephalitis, meningitis and meningoencephalitis have been found to be associated with USUV infection in immunocompromised patients. USUV is the cause of unexplained encephalitis in Italy, suggesting that the associated neurological cases for USUV may be more common than previously thought.*

**Keywords:** Usutu, flavivirus, blood donors, encephalitis, meningitis and meningoencephalitis.

### INTRODUCCIÓN

El virus Usutu (VUSU) es un miembro relativamente desconocido dentro del género flavivirus, estrechamente relacionado con patógenos humanos importantes como el virus de encefalitis japonesa (VEJ), el virus de encefalitis Valle Murray (VEVM), el virus del

dengue (VDEN), el virus de la fiebre amarilla (VFA), el virus de la encefalitis de Saint Louis (VESL) y el virus del Nilo occidental (VON).<sup>1</sup>

Como otros flavivirus, la partícula VUSU está envuelta en un derivado de las membranas de la célula huésped. Infecciones en aves y experimentos con ratones han revelado que el VUSU muestra diferentes cursos de infección, dependiendo de la especie infectada.

Seis grupos (linajes genéticos) corresponden con los orígenes geográficos de las cepas (linajes genéticos África 1 a África 3 y Europa 1 a Europa 3).<sup>2</sup>

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Aislado por primera vez de mosquitos en Sudáfrica en 1959 por McIntosh, toma el nombre de un río que atraviesa Suazilandia y Mozambique. Fue aislado de *Culex neavei* (originalmente clasificado como *Culex univittatus*) por inoculación intracerebral de ratones recién nacidos.<sup>1,2</sup>

Tras la identificación del VUSU se informó en otros países africanos: República Centroafricana en 1969 y 1981, Senegal en 1974, 1993, 2007 y Túnez en 2014. Desde su introducción en África, normalmente se había aislado de mosquitos y no se había asociado a una enfermedad grave en mamíferos. De los mamíferos aislados: el primero fue en una rata africana (*Praomys* spp.), la segunda en un hombre, el cual presentó fiebre y erupción cutánea. En el año 2001, se confirmó en Europa la aparición del VUSU después de una considerable mortandad de mirlos euroasiáticos (*T. merula*) en Viena, Austria. En los años siguientes, el VUSU se detectó en varios países europeos: Hungría (2003-2006), Suiza (2006), España (2006-2009), Italia (2009), Alemania y Bélgica (2014), con aislamiento del virus en mosquitos, aves y murciélagos. La infección por VUSU también se ha demostrado serológicamente en aves en países como Inglaterra (2001-2004), República Checa (2005), España (2003-2006), Polonia (2006), Suiza (2006), Alemania (2007), Italia (2007) y Grecia (2014). Además de las aves silvestres, la prevalencia de VUSU también se ha informado en aves de los parques zoológicos de Austria y Suiza. La amplia reactividad cruzada inmunológica entre VUSU y otros flavivirus podría obstaculizar la interpretación de los resultados de estudios serológicos en aves.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Hasta ahora el VUSU ha sido aislado de diferentes especies tales como mosquitos, aves, mamíferos y humanos; la ocurrencia de este patógeno ha sido determinada en estas especies usando prueba de amplificación de ácido nucleico (por sus siglas en inglés NAAT). La mayoría de los VUSU africanos fueron aislados en especies de aves tales como *Bycanistes sharpei*, *Andropadus virens*, *Turdus libyanus* y *T. merula*; estas especies no son aves migratorias, son endémicas del continente africano. Se ha observado que estas aves son probablemente resistentes contra infecciones por VUSU y no

desarrollan síntomas. La detección de anticuerpos contra VUSU en caballos y humanos demuestra que especies de mosquitos pueden alimentarse de sangre tanto en aves como en mamíferos que pueden servir como los llamados puentes de vector.<sup>3,4</sup>

En el continente africano los dos aislamientos que han sido reportados de mamíferos, uno fue de *Praomys* spp. (ratas africanas de pelaje blando) y una de un hombre que presentó fiebre y erupción cutánea. El virus nunca ha sido asociado a enfermedades mortales en animales o humanos, y nunca antes observado fuera del África tropical y subtropical.<sup>1</sup>

El ARN del VUSU se ha detectado principalmente en *Cx. pipiens* y *Cx. perexigus* en España, en *Cx. pipiens* y *Cx. torrentium* en Alemania, y en *Ae. albopictus* y *Cx. pipiens* en Italia. El ARN del VUSU en *Cx. Perexigus*, *Cx. pipiens* y *Ae. Albopictus* también se sugiere que es transmitido por estas tres especies de mosquitos en Israel.<sup>5</sup>

Anticuerpos específicos de VUSU han sido detectados en donantes de sangre sanos, así como en pacientes con síntomas neurológicos en Italia, Alemania y Croacia. El cribado de 13.023 donaciones de sangre en el Hospital Universitario Aachen, Alemania, en 2016, durante una epidemia generalizada de VUSU en aves en Europa central y occidental reveló un flavivirus de ARN positivo en muestras con la prueba Taq Screen y se detectó VUSU.

Los servicios de transfusión de sangre y autoridades de salud pública en países que han informado infecciones por VUSU han reportado un aumento de las detecciones de VUSU en donaciones de sangre en el este de Austria en el año 2017, en comparación con los dos años anteriores y la posibilidad de que las infecciones por VUSU pueden ser mal diagnosticadas como VON debido a las pruebas, no distinguiendo entre estos dos virus. Hay países, especialmente Bélgica, Alemania, los Países Bajos y Suiza, donde el VUSU es considerado endémico.<sup>6</sup>

La transmisión del VUSU requiere vectores competentes en clima templado, la circulación del virus de zonas se limita a algunos periodos del año, generalmente desde finales de primavera hasta principios de otoño.<sup>7</sup>

El VUSU probablemente fue introducido a la población de aves de Austria por golondrinas u otras aves migratorias. Podríamos especular que el calentamiento global u otros factores

ambientales han contribuido a la introducción y el mantenimiento del VUSU, anteriormente restringido a áreas tropicales y subtropicales, ahora en un clima más frío.<sup>1</sup>

### MANTENIMIENTO ENZOÓTICO

El virus Usutu se mantiene a través de un ciclo enzoótico que involucra a las aves como principales reservorios y especies de mosquitos ornitofílicos como vectores (en particular *Culex* spp.). Los mamíferos, incluidos los humanos, son huéspedes secundarios incidentales.<sup>8</sup>

Los mosquitos facilitan la transmisión viral a humanos, perros, verracos, caballos y roedores, que luego actúan como huéspedes incidentales. Recientemente, el VUSU también ha sido aislado de murciélagos en Alemania. La detección de VUSU en murciélagos planteó preguntas para futuras investigaciones, incluido el papel potencial de los murciélagos como reservorios en África y la transmisión por mosquitos vectores.

El VUSU se ha aislado de numerosas especies de mosquitos que incluyen *Culex pipiens*, *Cx. neavei*, *Culex perexiguus*, *Aedes albopictus*, *Aedes caspius*, *Anopheles maculipennis*, *Culex perfuscus*, *Coquillettidia aurites* y *Mansonia Africana*. De éstos, *Cx. pipiens* se considera el vector más común. Además, *Cx. neavei* es la única especie de mosquito cuya capacidad de vectores para VUSU es conocida.<sup>3,7</sup>

El VUSU se propaga en ciclos entre mosquitos ornitofílicos y aves, comparables con la epidemiología del virus del Nilo occidental (VON).<sup>2</sup>

Se ha detectado VUSU en la naturaleza en mirlos comunes (*Turdus merula*), aves acuáticas, aves rapaces, gansos de tierras bajas (*Anser anser*), ánade real (*Anas platyrhynchos*), pollos domésticos (*Gallus gallus domesticus*), canarios (*Serinus canaria* doméstica). Las aves infectadas presentan signos neurológicos severos, a menudo fatales tales como depresión, incoordinación e incapacidad para volar. Estos signos están asociados con necrosis de neuronas corticales y en tronco encefálico.<sup>9</sup>

El patrón de migración de los mirlos proviene de los países del este de Asia: Rusia, China, Taiwán, Corea y Japón; los mosquitos *Cx. pipiens* son comunes en la mayoría de los países asiáticos. Teniendo en cuenta estos factores, el VUSU podría ser una amenaza potencial para las poblaciones en Asia.<sup>3</sup>

### CLÍNICA

En el inicio de los síntomas, el paciente experimenta parestesias graduales de ambas extremidades, las cuales evolucionan a una parálisis transitoria de las superiores con duración de aproximadamente una hora. No se detecta ninguna alteración objetiva de los nervios craneales durante el examen neurológico. La sensibilidad es normal con la presencia de reflejos osteotendinosos regulares. El recuento de células sanguíneas, niveles de enzimas hepáticas y los resultados de la función renal se encuentran dentro de los rangos de referencia. No se observan síndromes inflamatorios o infecciosos.<sup>9</sup>

### PATOLOGÍA

El VUSU se ha inoculado experimentalmente en ratones mediante inyección intraperitoneal, los signos neurológicos que se observan son depresión, desorientación, paraplejía, parálisis y coma. El examen de la médula espinal mostró muerte neuronal moderada, especialmente en los cuernos ventrales y desmielinización multifocal.

El VUSU infecta astrocitos humanos, reduce la proliferación celular e induce una mayor respuesta en la actividad antiviral; asimismo infecta las células madre pluripotentes inducidas (en sus siglas en inglés iPS) y neuronas derivadas de células madre humanas (NSC) e induce la apoptosis dependiente de caspasas.

El VUSU es capaz de infectar de manera eficiente una amplia gama de células neuronales *ex vivo* (neuronas maduras, astrocitos, microglia e iPS y NSC), así como neuronas maduras, microglia, precursores neuronales humanos y astrocitos humanos primarios. La infección por VUSU puede provocar encefalitis y/o meningoencefalitis a través de la destrucción neuronal y la respuesta inflamatoria.<sup>9</sup>

### DIAGNÓSTICO

La infección por VUSU se puede diagnosticar mediante la prueba de anticuerpos y/o aislamiento del virus en cultivo celular o identificando el genoma viral usando NAT.

La seroconversión proporciona evidencia de infección por VUSU con una IgM específica para el virus e IgG, con aumento de cuatro veces en anticuerpos en dos muestras tomadas en un intervalo de 10 días. El estándar de oro para la confirmación de anticuerpos

específicos VUSU y por lo tanto, la exclusión de anticuerpos contra otros flavivirus es el PRNT. Debe tomarse en cuenta que la determinación de anticuerpos IgM podría causar una tasa comparativamente alta de resultados falsos positivos.<sup>4</sup>

## IMAGENOLÓGÍA

Las imágenes de resonancia magnética del cerebro muestran resultados poco notables: no hay trastornos isquémicos en las imágenes ponderadas por difusión y sin realce con gadolinio en el tronco del encéfalo y los nervios craneales.<sup>8</sup>

## TRATAMIENTO

Hasta ahora sólo algunas infecciones sintomáticas por VUSU se han observado en humanos, de modo que todavía no hay experiencia con respecto al tratamiento de la enfermedad. Como en otras infecciones por flavivirus, no está disponible ningún tratamiento antiviral específico. Hasta ahora, no hay tampoco información sobre el desarrollo de vacunas para humanos o animales, incluidas las aves.<sup>4</sup>

En los casos reportados de infección por VUSU, los pacientes recibieron corticoides, valaciclovir así como gotas oftálmicas para prevenir la queratitis.<sup>8</sup>

Debido a que el VUSU es miembro del serogruppo VEJ, la vacuna para encefalitis japonesa podría ser un enfoque alternativo para controlar la infección por VUSU.<sup>3</sup>

## REFERENCIAS

1. Weissenböck H, Kolodziejek J, Url A, Lussy H et al. Emergence of usutu virus, an african mosquito-borne flavivirus of the japanese encephalitis virus group, Central Europe. *Emer Infect Dis*. 2002; 8 (7): 652-656.
2. Bakonyi T, Erdélyi K, Brunthaler R, Dán A, Weissenböck H et al. Usutu virus, Austria and Hungary, 2010-2016. *Emer Microbes Infect*. 2017; 6: 1-7.
3. Ashraf U, Ye J, Ruan X, Wan S, Zhu B et al. Usutu virus: an emerging flavivirus in Europe. *Viruses*. 2015; 7: 219-238.
4. Arbeitskreis Blut A, Untergruppe. Bewertung blutassoziierter krankheitserreger. Usutu virus. *Transfus Med Hemother*. 2014; 41: 73-82.
5. Mannasse B, Mendelson E, Orshan L, Mor O, Shalom U et al. Usutu virus RNA in mosquitoes, Israel, 2014–2015. *Emer Infect Dis*. 2017; 23 (10): 1699-1702
6. Bakonyi T, Jungbauer C, Aberle S, Kolodziejek J, Dimmel K et al. Usutu virus infections among blood donors, Austria, July and August 2017-Raising awareness for diagnostic challenges. *Euro Surveill*. 2017; 22 (41): 1-6.
7. Grottola A, Marcacci M, Tagliazucchi S, Gennari W, Di Gennaro A et al. Usutu virus infections in humans: a retrospective analysis in the municipality of Modena, Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23: 33-37.
8. Simonin Y, Sillam O, Carles M, Gutierrez S, Gil P et al. Human usutu virus infection with atypical neurologic presentation, Montpellier, France, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24 (5): 875-878.
9. Salinas S, Constant O, Desmetz C, Barthelemy J, Lemaitre J et al. Deleterious effect of Usutu virus on human neural cells. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 5: 1-21.

*Correspondencia:*

**Iván Renato Zúñiga Carrasco**

E-mail: ivan\_abdel\_raman@hotmail.com