

## **Efecto teratogénico del virus de la Encefalitis Equina Venezolana: Una revisión del problema.**

*Jorge García-Tamayo.*

Instituto Anatomopatológico, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Correos de Sabana Grande - Apartado 50.647. Caracas, Venezuela.

**Palabras claves:** EEV, teratogénesis.

**Resumen.** Se describen las características clínicas de la Encefalitis Equina Venezolana (EEV) y la capacidad teratogénica de diversos Togavirus. Se destaca la similitud entre las alteraciones intrauterinas inducidas por el virus de la EEV y el de la rubeola. Se señalan las observaciones descritas en 1967 por Wenger sobre necrosis cerebral masiva en fetos de mujeres que presumiblemente habían padecido de encefalitis y se describe el desarrollo de un modelo experimental en ratas a finales de la década de 1970-1980. La patogenia de la infección intrauterina parece relacionada con alteraciones vasculares placentarias y del sistema nervioso central en ratas sobrevivientes a la infección viral; se destaca la similitud entre estos hallazgos y lesiones vasculares cerebrales descritas en niños con síndrome de rubeola congénita. Se hace énfasis en la necesidad de estudios multidisciplinarios en las áreas endémicas de EEV como una vía para detectar secuelas del efecto del virus in utero. Finalmente se proponen algunos modelos experimentales en animales para esclarecer diversos aspectos sobre el efecto intrauterino provocado por el virus de la EEV.

*Recibido: 21-04-92. Aceptado: 07-07-92*

La Encefalitis Equina Venezolana (EEV) existe en el país desde hace muchos años (11, 18). Esta enfermedad caracterizada por brotes epizooticos y epidémicos ha sido descrita en diversos trabajos de investigación (15, 18, 19, 23). La EEV se presenta como un cuadro gripal que aparece de modo asintomático,

inicialmente con cefalea (21) y sólo ocasionalmente con manifestaciones neurológicas variables (15, 20, 22, 23). También se han publicado evidencias de alteraciones electroencefalográficas y signos de disfunción cerebral en niños provenientes de áreas endemo-epidémicas de EEV sugiriendo el

posible subregistro de lesiones cerebrales en niños y adultos jóvenes, probablemente provocados por el virus (12).

En la búsqueda de un modelo experimental para estudiar los efectos del virus de la EEV en los seres humanos nosotros hemos relacionado las manifestaciones clínicas de daño post-encefalítico (12, 15) con las secuelas neuropatológicas que experimentalmente logramos demostrar en el cerebro de ratas sobrevivientes a la infección aguda con este virus (5). En esta breve revisión discutimos algunos de los aspectos sobre la patogenia de la infección experimental con el virus de la EEV y su posible significado en la patología humana.

La capacidad de los virus para provocar efectos teratogénicos ha sido un tema de gran interés en Medicina. Se sabe que tanto determinados virus como sus vacunas son capaces de atravesar la barrera placentaria e inducir lesiones en el producto de la concepción (21). Varios agentes virales de la familia *Togaviridae* así como sus vacunas pueden tener efectos teratogénicos; las cepas TC 83 (4) y P676 del virus de la EEV (10), la vacuna del virus de la encefalitis equina del Este (14), al igual que la cepa Guajira del virus de la EEV (7, 9, 24) y el virus de la rubeola (1, 16), todos son capaces de atravesar la barrera placentaria y producir abortos, malformaciones congénitas o severas alteraciones fetales.

Los estudios iniciales sobre la infección en humanos con el virus de la rubeola (13, 16) demostraron que la multiplicación del virus en la pla-

centa era crucial para explicar la patogenia del daño fetal, no obstante en las mujeres infectadas por el virus de la rubeola, no era fácil el poder demostrar las lesiones fetales durante el primer trimestre del embarazo (1). Hallazgos similares fueron descritos por nosotros en ratas Sprague Dawley inoculadas con el virus de la EEV (6, 7, 9). Se ha señalado que las alteraciones morfológicas son difíciles de precisar en la mezcla de tejidos fetoplacentarios obtenidos en los curetajes uterinos de mujeres que abortan por rubeola durante el primer trimestre del embarazo (1) y es prácticamente imposible examinar los abortos espontáneos en la primera y segunda semana de gestación en las ratas inoculadas experimentalmente con el virus de la EEV (6, 7, 9). El planteamiento de un modelo experimental para buscar lesiones inducidas *in vitro* por el virus de la EEV surge de las observaciones descritas por Wenger en fetos de madres provenientes de las áreas epidémicas de la Guajira quienes se presumía habían sido infectadas en el curso de su embarazo (25). La similitud entre la patogenia de estas dos infecciones intrauterinas, rubeola y EEV, con dos especies diferentes de *Togavirus* ha sido destacada por nosotros en varios trabajos previos (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Los estudios sobre el efecto intrauterino provocado por el virus de la rubeola en humanos, han destacado la importancia del compromiso vascular en las lesiones del sistema nervioso central (SNC), con reducción del calibre de la luz vascular hasta la obliteración por trombo-

sis con necrosis de la media y fibrosis de la adventicia (17); estos cambios son determinantes en la explicación de los mecanismos que provocan la necrosis cerebral del feto como consecuencia de un compromiso circulatorio. Las lesiones del SNC descritas por nosotros en las ratas Sprague Dawley, que sobreviven a la inoculación experimental con el virus de la EEV (5) pueden compararse con los cambios isquémicos en el SNC de niños con el síndrome de rubeola congénita (17); ambas alteraciones representan evidencias morfológicas del daño del SNC provocado por estos agentes virales a través del compromiso circulatorio y apoyan la hipótesis de mecanismos comunes con alteraciones vasculares placentarias como el factor principal en la patogenia de las lesiones intrauterinas producidas por ambos Togavirus. A pesar de que los virus de la rubeola y EEV son de la familia Togaviridae tienen un modo de transmisión diferente pues en EEV hay un zancudo vector y en rubeola no; no obstante, parece existir gran similitud en cuanto a los mecanismos para provocar las alteraciones intrauterinas (7, 9, 16).

En las áreas endémicas de EEV en Venezuela y concretamente en la Guajira se han hecho algunas investigaciones serológicas sobre la presencia de anticuerpos contra el virus de la EEV (18, 19, 23), sin embargo no se ha planteado una investigación sistemática en busca de signos neurológicos o electroencefalográficos en la población infantil ni se ha descrito la realización de pruebas psicométricas que pudiesen detectar

alguna posible disfunción cerebral en jóvenes o en niños. Tampoco se ha examinado la relación entre los antecedentes perinatales y de la primera infancia de los niños de éstas áreas y las posibles complicaciones infecciosas obstétricas de sus madres. En base a nuestras observaciones experimentales pensamos que la comparación entre todos estos parámetros obtenidos al estudiar las áreas endemoepidémicas en diversos sectores del país, podría arrojar resultados de interés epidemiológico sobre la EEV y otras arbovirosis en Venezuela. Por otra parte, las condiciones socioeconómicas, culturales y las particularidades etnográficas y ecológicas de las regiones donde la EEV ha hecho brotes epidémicos son muy especiales y pudieran ser fuente de futuras investigaciones de carácter multidisciplinario para examinar diversos aspectos clinico-epidemiológicos sobre los probables efectos del virus de la EEV in útero.

Hemos enfatizado la necesidad de desarrollar proyectos de investigación virológicos, inmunológicos y de patología experimental para examinar en detalle el efecto intrauterino del virus de la EEV (9). En ese sentido hemos propuesto modelos animales para este tipo de investigación (8) utilizando cepas atenuadas del virus de la EEV, como es la vacuna TC 83, en los cuales el virus atraviesa la barrera placentaria sin provocar daño irreparable en el feto y no produce siempre el aborto del producto de la concepción (4). El estudio histológico, inmunohistoquímico y ultraestructural de los fetos y la evaluación virológica de

los mismos es crucial para dilucidar algunas de las preguntas planteadas sobre la patogenia. Un modelo animal que podría aportar información sobre el efecto directo del virus o el daño provocado directamente por la respuesta inmune durante el desarrollo del sistema nervioso en el embrión y el feto, sería el uso del marsupial *Didelphus didelphi* (Opusum) conocido entre nosotros como rabipelado. La posibilidad de manipular los embriones fuera del vientre materno facilitaría la evaluación de las lesiones y permitiría examinar experimentalmente la patogenia de la infección con el virus de la EEV. En la actualidad estamos intentando desarrollar investigaciones inmunohistológicas y ultraestructurales sobre este modelo experimental con la colaboración de la Sección de Virología del Instituto de Medicina Tropical de la UCV y los resultados de estos estudios serán objeto de una futura comunicación.

#### ABSTRACT

**The teratogenic effect of Venezuelan Equine Encephalitis virus: A review of the problem.** García-Tamayo, J. (Instituto Anatomopatológico, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Correos de Sabana Grande - Apartado 50.647. Caracas, Venezuela). *Invest Clín* 33(2): 81 - 86, 1992.

Clinical findings on Venezuelan Equine Encephalitis virus infection and the teratogenic effects of several Togaviruses are described. Similarities between the intrauterine alterations induced by Venezuelan

Equine Encephalitis virus and rubella virus are pointed out. Findings described by Wenger in 1967 were those of massive cerebral necrosis in fetuses of women presumably suffering of encephalitis and they are commented along with the development of an animal experimental model at the end of 1970- 1980. Pathogenesis of the intrauterine infection seemed to be related to changes in the placental vessels, vascular changes in the central nervous system were also described in rats surviving Venezuelan Equine Encephalitis experimental infection; similar changes were described in the brain of children with post rubella syndrome. The need for multidisciplinary studies in the endemic areas of Venezuelan Equine Encephalitis in order to detect secuelae of the viral effects in utero is emphasized. Finally, some experimental animal models are proposed to examine diverse aspects on intrauterine effect of Venezuelan Equine Encephalitis virus.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ALFORD C.A., NEVA F.A., WELLER T.H.: Virologic and Serologic Studies of Human products of conception after maternal rubella. *New Engl J Med* 271:1275-1281, 1984.
- 2- AVILAN J.: El brote de encefalitis equina Venezolana al Norte del Estado Zulia a fines de 1962. *Rev Ven S.A.S.* 29:231-321, 1964.
- 3- CASTILLO C.R.: Informe sobre una reciente epidemia de encefalitis equina Venezolana en la zona sur del Estado Zulia. *Rev Ven S.A.S.* 29:325-353, 1964.
- 4- FREITES F., GARCES L., GARCIA-TAMAYO J.: Alteraciones fetoplacentarias inducidas en ratos por

- la cepa TC 83 del Virus de la encefalitis equina Venezolana. *Invest Clin* 77:25-48, 1986.
- 5- GARCIA-TAMAYO J., CARREÑO G., ESPARZA J.: Central Nervous System Alterations as sequelae of Venezuelan equine encephalomyelitis virus infection in the rat. *J Pathol* 128:87-91, 1979.
  - 6- GARCIA-TAMAYO J.: Encefalitis equina Venezolana experimental. Estudio citológico, histoquímico y ultraestructural. *Invest Clin* 21:277-371, 1980.
  - 7- GARCIA-TAMAYO J., ESPARZA J., MARTINEZ J.: Placental and fetal alterations due to Venezuelan Equine Encephalitis virus in rats. *Infect & Immunity* 32:213-821, 1981.
  - 8- GARCIA-TAMAYO J., ESPARZA J.: Venezuelan equine encephalitis. *Comp Path Bull. (AFIP, USA)* 13: 1981.
  - 9- GARCIA-TAMAYO J., GARCIA, S. de., ESPARZA, J.: Alteraciones iniciales inducidas en los vasos placentarios de la rata por el virus de la encefalitis equina venezolana. *Invest Clin* 24:3-15, 1983.
  - 10- JUSTINES G., SUCRE H., ALVAREZ O.: Transplacental transmission of VEE in horses. *Am J Trop Med Hyg* 29:653-656, 1980.
  - 11- KUBES V.: Venezuelan type Equine encephalomyelitis virus in Trinidad. *Science* 99:44-42, 1944.
  - 12- LEON L.A., JARAMILLO R., MARTINEZ S., FERNANDEZ F., TELLER H., LASSO B., GUZMAN R. de.: Sequelae of venezuelan equine encephalomyelitis in humans: a four year follow-up *Int J Epidemiol* 14:131-140, 1975.
  - 13- MONIF G.R., SEVER J.R., SCHIFF G.M., TRAUB R.C.: Isolation of Rubella virus from products of coception. *Am J. Obst Gynecol* 91:1143-1148, 1965.
  - 14- MORELAND A.F., SCHIMPF R.D., GASKIN S.M.: Fetal malformations associated with experimental infection of Western equine encephalomyelitis vaccine virus in Rhesus monkeys (Macaca Mulatta). *Teratology* 20:85-74, 1979.
  - 15- NEGRETTE A., MOSQUERA J.: Encephalitis epidemic during 1959 in Maracaibo (San Francisco) Zulia State, Venezuela. Clinical manifestations and antibiotic therapeutics. *Invest Clin* 15:11-44, 1974.
  - 16- ORNOY A., SEGAL S., SISHIMI M., SINDRA A., POLISENKS W.: Fetal and placental pathology in gestational rubella. *Am J Obst Gynecol* 116:949-956, 1973.
  - 17- RORKE L.B., SPIRO A.J.: Cerebral lesions in congenital rubella syndrome. *J Pediatrics* 70:243-255, 1957.
  - 18- RYDER S.: Encefalitis equina venezolana. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad entre 1962 y 1971 en la Guajira Venezolana. *Invest Clin* 12:7-63, 1971.
  - 19- RYDER S., FINOL L.T., SOTO-ESCALONA A.: Encefalitis equina venezolana. Comentarios acerca de la epidemia ocurrida en el Estado Zulia, Venezuela, a fines de 1969 en la Guajira Venezolana. *Invest Clin* 13(3):91-141, 1972.
  - 20- SAN MARTIN-BARBERI C., GROOT H., OSORNO E.: Human epidemic in Colombia caused by The Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Am J Trop Med Hyg* 3:283-293, 1954.
  - 21- SEVER J.R., LONDON W.T.: Viruses and embryos. *Teratology* 2:39-46, 1989.
  - 22- SCHERER W.F., CAMPILLO-SAINZ C., MUCHA-MACIAS J., DICKERMAN R.W., WONG-CHIA C., ZARATE W.L.: Ecologic Studies of Venezuelan Equine Encephalitis virus in southeastern Mexico. VII. Infection in man. *Am J Trop Med Hyg* 21:79-85, 1971.
  - 23- SOTO-ESCALONA A., FINOL T., RYDER S.: Estudio de un brote de encefalitis equina venezolana en el Distrito Páez. Estado Zulia en Oc-

- tubre de 1968. Invest Clin 10(31)45-57, 1969.
- 24-SPERTZEL R.O., CRABBS Ch., VAUGHN R.E.: Transplacental transmision of Venezuelan equine encephalomyelitis virus in mice. Infect Immun 6:339-343, 1972.
- 25-WENGER F.: Necrosis cerebral masiva del feto en caso de encefalitis equina venezolana. Invest Clin 21:13-31, 1967.