

Coriomeningitis linfocítica

Síndrome de Armstrong

Última actualización:
18 de Marzo, 2010



the Center for
Food Security
& Public Health

IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa 50011
Phone: 515.294.7189
Fax: 515.294.8259
cfsph@iastate.edu
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University
College of Veterinary Medicine
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

Importancia

El virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) es un patógeno, normalmente llevado por los roedores, que puede causar meningitis aséptica y otros trastornos en humanos. Si bien la mayoría de las personas presentan una enfermedad relativamente leve y las infecciones mortales son poco comunes, las embarazadas pueden dar a luz recién nacidos infectados congénitamente, con anomalías graves en el cerebro y los ojos. En pocos casos, este virus se ha transmitido en órganos transplantados, causando, generalmente, una enfermedad mortal. Las infecciones del VCML en roedores son frecuentemente asintomáticas; sin embargo, en algunos animales, se pueden observar signos clínicos agudos o efectos crónicos. Algunas cepas de este virus pueden causar enfermedades potencialmente mortales en los monos del Nuevo Mundo. El VCML también constituye un arma potencial de bioterrorismo.

Etiología

El virus de coriomeningitis linfocítica es un miembro del género *Arenavirus* y pertenece a la familia *Arenaviridae*. Existen muchas cepas de este virus con patogenicidad variada.

El VCML se clasifica en el serocomplejo de arenavirus de la Lassa-linfocítica (Viejo Mundo). Dos virus recientemente descubiertos en este complejo podrían causar enfermedades similares. El virus kodoko, que fue detectado en *Mus Nannomys minutoides* (ratón pigmeo) en Guinea, África Occidental, está estrechamente relacionado con el VCML. Se desconoce su potencial para causar enfermedades en humanos. El virus fue aislado de pacientes transplantados australianos que presentaron una enfermedad febril mortal con encefalitis. El virus fue transmitido en órganos de un donante que había vuelto recientemente de un viaje a la ex Yugoslavia. El hospedador reservorio, que probablemente es un roedor, se desconoce.

Distribución geográfica

Es probable que el VCML exista a nivel mundial donde sea que esté presente su huésped natural, el ratón común (*Mus musculus*). Este roedor se ha establecido en todos los continentes, a excepción de la Antártida. A pesar de que la evidencia serológica sugiere que el VCML circula en África, las reacciones cruzadas pueden producirse con otros arenaviruses y no existen pruebas definitivas de su presencia allí.

Transmisión

Los roedores infectados pueden liberar VCML en la saliva, secreciones nasales, orina, leche, heces y semen. Este virus puede transmitirse en aerosoles, o a través de la piel o la membrana mucosa con excoriaciones. También puede transmitirse a través de la mordida. Los monos pueden infectarse después de comer un ratón infectado; la transmisión oral en el agua o los alimentos contaminados también puede ser posible en otras especies. La transmisión transplacentar puede producirse en roedores y humanos.

La persistencia viral y la excreción varían con el huésped y su edad al infectarse. Las infecciones persistentes se producen en algunos ratones (*M. musculus*) y hámsters que están expuestos *in utero* o como recién nacidos. Estos animales pueden transmitir el virus durante toda su vida. Otros ratones y hámsters infectados durante el período neonatal pueden desarrollar sólo una viremia transitoria. Los roedores infectados después de ese período normalmente se curan por completo. No se han reportado infecciones crónicas en otras especies, incluidos los humanos infectados congénitamente.

Las personas pueden infectarse por contacto directo con roedores infectados, o por contacto indirecto con el virus a través de las excreciones y secreciones de roedores (por ej., por inhalación). Las infecciones en humanos han sido documentadas después del contacto con ratones, hámsters y cobayos infectados. También es posible la transmisión zoonótica de otros roedores salvajes y domésticos, y se ha reportado seroconversión después de mordidas de primates infectados. El VCML, que es un virus no citopático, también puede contaminar algunos cultivos celulares y producir infecciones adquiridas en el laboratorio. No parece existir transmisión de persona a persona, excepto en transplantes de órganos o de madre a hijo mediante la placenta.

Se ha aislado el VCML de las pulgas, garrapatas, cucarachas y mosquitos *Culicoides* y *Aedes*. Se ha demostrado que las garrapatas, los piojos y mosquitos transmiten este virus mecánicamente en el laboratorio. Si se produce una propagación por artrópodos en la naturaleza, se cree que sólo desempeña un rol menor en la epidemiología de esta enfermedad.

Coriomeningitis linfocítica

Desinfección

El VCML es susceptible a la mayoría de los detergentes y desinfectantes, incluido el hipoclorito de sodio al 1%, etanol al 70%, formaldehído y glutaraldehído al 2%. La infectividad se pierde rápidamente por debajo de pH 5.5 y por encima de pH

8.5. El LCMV también puede inactivarse mediante el calor, la luz ultravioleta o irradiación gamma.

Infecciones en humanos

Período de incubación

Generalmente, en los humanos, los síntomas de enfermedad aguda aparecen de 5 a 13 días luego de la exposición. En los casos con meningitis, los signos en el sistema nervioso central (SNC) generalmente se desarrollan de 15 a 21 días luego de la infección. Los pacientes infectados en trasplantes de órganos han presentado síntomas dentro de unas pocas semanas posteriores al trasplante.

Signos clínicos

La mayoría de las infecciones en personas inmunocompetentes son asintomáticas o están caracterizadas por una enfermedad leve autolimitada. Los síntomas son similares a los de la gripe y pueden incluir fiebre, fatiga, malestar, cefalea, dolor de garganta, mialgia, fotofobia y signos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

A veces también se observa tos, exantemas, dolor en las articulaciones y en el pecho.

En la mayoría de los casos, los síntomas se solucionan sin tratamiento dentro de unos pocos días. Ocasionalmente, el paciente mejora por unos días, y luego sufre una recaída con meningitis aséptica, o, muy rara vez, meningoencefalitis.

Los pacientes con meningitis pueden tener rigidez de nuca, fiebre, cefalea, mialgia, náuseas y malestar. Ocasionalmente, la meningitis se presenta sin un síndrome prodrómico. La meningoencefalitis se caracteriza por signos neurológicos más profundos como confusión, somnolencia, anomalías sensoriales y signos motores. Las complicaciones que inusualmente se reportan incluyen mielitis, síndrome del tipo Guillain-Barré, parálisis de pares craneales, hidrocefalia transitoria o permanente, pérdida de audición sensoria neural, orquitis, artritis y parotiditis. Las infecciones del VCML también han estado involucradas en pancreatitis, neumonitis, miocarditis y pericarditis. Por lo general, toda la enfermedad dura de 1 a 3 semanas, y la mayoría de las personas se recuperan aun de meningitis grave sin secuelas. Sin embargo, el daño neurológico temporario o permanente es posible en todas las infecciones del SNC, especialmente en los casos de meningoencefalitis. Las muertes son poco comunes. No se han reportado infecciones crónicas en humanos.

Las infecciones prenatales pueden causar abortos, meningitis neonatales agudas o defectos congénitos graves en el feto. La madre puede o no acordarse de una enfermedad febril durante el embarazo. Los defectos comunes del SNC en el feto incluyen hidrocefalia, microcefalia, hipoplasia cerebelosa y calcificación periventricular. La coriorretinitis, que es seguida de cicatrización coriorretinal, es la lesión ocular más común. Otros defectos oculares incluyen atrofia óptica, microftalmía, uveitis, leucocoria y cataratas. La mayoría de los niños en una serie de casos tuvieron peso normal al nacer, a pesar de que el 30% tuvo bajo peso. Eventualmente, algunos niños infectados

congénitamente pueden mejorar en cierta medida, pero la mayoría ni mejora ni empeora. La neumonía por aspiración puede ser una complicación mortal. Los niños que sobreviven pueden tener defectos neurológicos graves como epilepsia, coordinación alterada, ceguera o pérdida de la visión, parálisis espástica o tetraparesia/tetraplejía, retraso en el desarrollo y retraso mental. Ocasionalmente, se han registrado casos menos graves como hipoplasia cerebelosa aislada y síntomas de ataxia y nerviosismo. También ha habido casos poco frecuentes con evidencias de coriorretinitis pero sin signos neurológicos. Los signos sistémicos parecen ser poco comunes, pero en algunos casos se ha documentado hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y hiperbilirrubinemia, y en un niño se reportó ampollas cutáneas. Aún puede desconocerse el espectro completo de la enfermedad congénita.

Los pacientes infectados en trasplantes de órganos han presentado una enfermedad grave mortal, que comenzó unas semanas posteriores al trasplante. En los casos reportados hasta el momento, los primeros síntomas incluyeron fiebre, letargo, anorexia y leucopenia, y rápidamente evolucionaron a una insuficiencia multiorgánica, insuficiencia hepática o hepatitis grave, disfunción del órgano transplantado, coagulopatía, hipoxia, bacteriemias y choque. También se observó exantema y diarrea en algunos pacientes. Casi todos los casos han sido mortales.

También se han detectado otros síndromes poco frecuentes. Las enfermedades mortales que se asemejaban a la fiebre hemorrágica viral se registraron en una persona que había realizado una necropsia de un mono infectado, y en un individuo que realizó una autopsia de la persona fallecida. El mono había sido inoculado con tejido cerebral de un paciente con encefalitis. Los casos graves de fiebre hemorrágica viral, una enfermedad que generalmente es causada por arnaviruses en vez del VCML, son caracterizados por una enfermedad multisistémica con hipotensión, edema, choque, tendencias al sangrado y signos neurológicos. (Si desea obtener una descripción completa de esta enfermedad, consulte la hoja informativa sobre fiebre hemorrágica viral.) También se observó enfermedad multisistémica mortal en tres pacientes con linfoma que no tuvieron éxito con la terapia convencional y se les administró el VCML para inducir la regresión del tumor.

Transmisión

El VCML no parece ser transmitido de persona a persona, excepto al feto *in utero* o en órganos transplantados.

Pruebas de diagnóstico

Generalmente, la coriomeningitis linfocítica se diagnostica en humanos mediante serología; sin embargo, también puede usarse el aislamiento del virus y otras pruebas.

Las infecciones agudas pueden ser diagnosticadas mediante la detección de IgM específica del virus o el aumento de títulos de anticuerpos. Los anticuerpos contra el VCML también pueden encontrarse en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En las infecciones congénitas, el virus generalmente se ha eliminado para cuando nace el niño; en la mayoría de los casos, tanto la madre como el niño tienen IgG específica y la IgM está ausente. Las pruebas serológicas más usadas son el fluoroinmunoanálisis (FIA) indirecto y los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzima (ELISA). Ambas pruebas pueden detectar la IgM o IgG. Es posible que la prueba ELISA para los anticuerpos contra el VCML no esté ampliamente disponible; en los EE.UU. se realiza en *Special Pathogens Branch* del Centros para el Control y la

Coriomeningitis linfocítica

Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention; CDC). La prueba de fijación del complemento es relativamente insensible.

Las pruebas de reacción de la cadena de polimerasa en transcripción reversa (RT-PCR) pueden detectar ácidos nucleicos en la sangre y en el LCR.

En la mayoría de los casos, el aislamiento del virus no se utiliza para diagnóstico. En los EE. UU., esta prueba también está disponible en el CDC. El VCML puede ser aislado de la sangre o el fluido nasofaríngeo al principio de la evolución de la enfermedad, o bien del LCR en pacientes con meningitis. En niños infectados congénitamente, el virus normalmente se ha eliminado al nacimiento. El VCML puede cultivarse en una variedad de estirpes celulares incluidas las células BHK21, L y Vero, y puede identificarse mediante inmunofluorescencia. Asimismo se puede hacer un diagnóstico mediante la inoculación intracerebral de sangre y LCR en el ratón.

El VCML no siempre puede ser detectado en donantes que han transmitido este virus a receptores del trasplante. En los EE. UU., desde 2005 hasta 2010, se han registrado tres grupos de casos asociados a trasplantes. Ninguno de los dos primeros donantes tenía antecedentes de una enfermedad infecciosa aguda, y las pruebas de RT-PCR y serología no detectaron el VCML. No obstante, en un caso, se detectó un virus genéticamente idéntico en un hámster doméstico del donante. El tercer donante murió de una enfermedad caracterizada por fiebre y signos neurológicos, y un análisis de suero ante mortem luego dio positivo para IgM e IgG específicos para el VCML.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y complementario. Con frecuencia, los niños con hidrocefalia necesitan una derivación extracraneal. La ribavirina no se usa sistemáticamente en el tratamiento de la coriomeningitis linfocítica; sin embargo, ha sido prometedora en informes anecdóticos, y se ha recomendado específicamente para pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades graves. El único sobreviviente de una infección de LCMV asociada a un trasplante fue tratado con ribavirina y disminución simultánea de los medicamentos inmunodepresores. Aún no se ha evaluado la ribavirina en investigaciones clínicas controladas. También es teratogénica.

Prevención

La mayoría de las infecciones en humanos se producen como consecuencia de la exposición a ratones infectados. Es posible disminuir el riesgo de infección de ratones silvestres asegurándose que los edificios y las zonas circundantes no sean atractivas para los roedores, y evitando que estos animales ingresen al hogar. Por ejemplo, los alimentos que pueden atraer a los roedores (incluido el alimento de mascotas y aves) debe guardarse en contenedores y los orificios por donde pueden ingresar los ratones al hogar deben sellarse con lana de acero, masilla o metal. Los ratones silvestres deben ser exterminados o eliminados, si se encuentran en el hogar. Se debe evitar el contacto directo; no se debe tocar los ratones vivos o muertos con las manos descubiertas. El CDC proporciona información acerca de cómo limpiar una zona infestada de roedores de forma segura. Es de vital importancia evitar aerosolizar el virus durante este proceso.

Las colonias de laboratorio de ratones domésticos deben ser evaluadas regularmente para detectar VCML. Las personas que trabajan con roedores capturados en el medio silvestre deben tener presente los riesgos asociados con la manipulación de los

mismos. Se debe usar equipo de protección personal (EPP) y tomar otras precauciones, según sea necesario. También se debe emplear prácticas de manipulación segura para evitar mordidas, con EPP adecuado, al manipular o realizar necropsias en primates del Nuevo Mundo. La seroconversión se produjo en dos veterinarios que trabajan en zoológicos que fueron mordidos por primates infectados o realizaron necropsias durante brotes de hepatitis de los callitrichidos. Las líneas celulares susceptibles al VCML deben ser adquiridas de proveedores comerciales confiables que suministren células examinadas.

Los casos de coriomeningitis linfocítica rara vez se atribuyen a roedores domésticos. La buena higiene puede ayudar a prevenir infecciones de estos animales. Se deben lavar las manos con agua y jabón luego de manipular roedores, sus jaulas, cama o cualquier otro objeto que puede estar contaminado con excremento u orina. Las jaulas y camas deben mantenerse limpias; es recomendable limpiarlas en lugares bien ventilados o al aire libre. Se debe evitar acercarse a la cara a los roedores domésticos. Cuando manipulan roedores, los niños pequeños deben estar bajo la supervisión de un adulto para asegurarse de que apliquen las buenas prácticas de higiene. Debido a que los exámenes para detectar el VCML no son confiables en animales individuales, el CDC no recomienda muestrear a los roedores domésticos para detectar el virus.

Se debe tener especial cuidado para evitar el contacto con roedores durante el embarazo. Las embarazadas deben evitar tocar roedores silvestres o domésticos, o sus excreciones, y no deben permanecer durante períodos prolongados en habitaciones donde haya este tipo de animales. Durante todo el embarazo, los roedores domésticos deberán permanecer en un área apartada del hogar y ser cuidados por otros miembros de la familia o amigos. Otra opción sería dejar al animal temporalmente en la casa de otra persona. Las infestaciones de ratones silvestres deben ser controladas por una empresa de control de plagas profesional u otro miembro de la familia. Las embarazadas que trabajan con roedores deben usar guantes, batas y mascarillas. También se recomienda tomar precauciones para evitar infecciones de primates callitrichidos durante el embarazo.

Morbilidad y mortalidad

Rara vez se observa coriomeningitis linfocítica en humanos; sin embargo, la mayoría de las infecciones son leves y probablemente nunca se diagnostican. Estudios serológicos sugieren que aproximadamente 1 a 5% de la población de los EE. UU. y Europa tiene anticuerpos contra el VCML. La prevalencia varía con las condiciones de vida y la exposición a ratones, y puede haber sido más elevada en el pasado. El personal de laboratorio que manipula roedores o células infectadas tiene un mayor riesgo de infección.

En los climas templados, la mayoría de los casos ocurren durante el otoño o invierno, cuando los ratones se mudan a espacios cerrados. La coriomeningitis linfocítica tiende a ocurrir como casos aislados; sin embargo, unos pocos brotes han sido asociados con roedores de laboratorio infectados, líneas celulares tumorales usadas en investigación, o hámsters adquiridas de colonias infectadas. Se cree que aproximadamente 10 a 20% de los casos en personas inmunocompetentes evolucionan a enfermedades neurológicas, principalmente como meningitis aséptica. La tasa de letalidad en casos generales es menor al 1% y las personas con complicaciones, incluida la meningitis, casi siempre se recuperan por completo. También se pueden observar casos poco frecuentes de meningoencefalitis. Es probable que ocurran enfermedades más graves en personas inmunodeprimidas.

Coriomeningitis linfocítica

Se han registrado más de 50 niños con infección del VCML congénita a nivel mundial. Aún no se explica demasiado la probabilidad de que una mujer se infecte luego de estar expuesta a roedores, la frecuencia con la que el VCML atraviese la placenta, y la posibilidad de signos clínicos entre estos niños. En un estudio, se detectaron anticuerpos contra el VCML en 0.8% de niños normales, 2.7% de niños con signos neurológicos y 30% de niños con hidrocefalia. Otros investigadores observaron que sólo uno de aproximadamente 450 niños con condiciones medicas graves (por ej., prematuros, signos del SNC, defecto congénito y otros síndromes) se había infectado con este virus. En Argentina, no se registró ninguna infección del VCML congénita en 288 madres sanas y sus niños. Sin embargo, un estudio descubrió que dos de 95 niños en un hogar para personas con discapacidades mentales graves podrían haber estado infectados con este virus. El pronóstico para niños gravemente afectados parece ser malo. En una serie, el 35% de los niños diagnosticados con infecciones congénitas habían muerto a la edad de 21 meses. La mayoría de los demás niños tuvieron defectos neurológicos permanentes graves. En algunos otros niños los síntomas fueron moderadamente graves, y en unos pocos fueron normales. Sin embargo, cabe destacar que es probable que bebés asintomáticos o afectados en menor medida no sean reconocidos ya que los estudios para detectar el VCML no se realizan de rutina.

La coriomeningitis linfocítica adquirida por trasplante parece tener un índice de morbilidad y mortalidad muy alto. En los tres grupos registrados en los EE. UU. desde 2005 hasta 2010, murieron nueve de diez receptores infectados. Un donante había sido infectado por un hámster doméstico recientemente adquirido; se desconocen las fuentes del virus en los demás casos.

Infecciones en animales

Especies afectadas

El ratón común (*Mus musculus*) es el reservorio natural para el VCML. Este virus o una variante también pueden producirse en el ratón de campo (*Apodemus sylvaticus*) y el ratón leonado (*Apodemus flavicollis*). Las poblaciones de hámsters pueden actuar como reservorios naturales. Otros roedores, incluidos los cobayos, las ratas y las chinchillas, pueden estar infectados pero no parecen mantener el virus. El VCML puede enfermar a primates del Nuevo Mundo como los macacos, monos tití y tamarinos. También se han observado infecciones en conejos, perros y cerdos.

Período de incubación

Luego de la inoculación experimental, el período de incubación en ratones adultos es de 5 a 6 días. Los ratones y hámsters infectados congénita o neonatalmente no son sintomáticos por varios meses o más.

Signos clínicos

Ratones

En ratones, los signos clínicos varían según la resistencia y la edad de infección del huésped, así como la cepa del virus. Los ratones infectados in utero o durante los primeros días de vida pueden infectarse persistentemente y excretar el virus de por vida. Estos ratones pueden padecer retraso de crecimiento, especialmente durante las primeras tres semanas; de lo contrario, permanecen asintomáticos por varios meses. Luego de 5 a 12

meses, los ratones infectados persistentemente pueden sufrir glomerulonefritis acompañada de pérdida de peso, emaciación, pelo hirsuto, postura encorvada y ascitis. La esperanza de vida puede disminuir en unos pocos meses. Además, el performance reproductivo puede verse afectado, y las hembras infectadas pueden parir crías malformadas.

En ratones de más de unos días de edad, el VCML se reconoce como extraño. Algunos ratones infectados permanecen asintomáticos y eliminan el virus. Otros se enferman gravemente; los signos clínicos pueden incluir blefaritis, debilidad, convulsiones, temblores, fotofobia, retraso de crecimiento y un manto de pelo áspero. Los ratones con enfermedades graves mueren en pocos días o semanas o se recuperan por completo. Estos ratones no se infectan crónicamente. En algunas cepas de ratones, la infección del VCML está asociada con una mayor incidencia de linfoma. También puede existir inmunosupresión generalizada.

La coriomeningoencefalitis normalmente se observa sólo después de la inoculación intracerebral experimental.

Hámsters

En algunos hámsters infectados persistentemente, se ha observado enanismo, tamaños de cría reducidos, glomerulonefritis y vasculitis generalizada crónica. Es posible observar letargo, anorexia y pelaje hirsuto en las primeras etapas. Luego, puede haber pérdida de peso, postura encorvada y blefaritis. Los ratones afectados pueden morir. Los hámsters infectados luego del período neonatal se vuelven virémicos y pueden excretar el virus por un tiempo, pero aparentemente permanecen asintomáticos.

Ratas

La infección intracerebral experimental de ratas lactantes produce microcefalia, retinitis y la destrucción de distintas regiones del cerebro, lo que genera defectos permanentes de movimiento, coordinación, visión y comportamiento.

Primates

El VCML causa hepatitis de los callitrichidos en primates del Nuevo Mundo. Los primeros signos son inespecíficos y pueden incluir fiebre, anorexia, disnea, debilidad y letargo. La ictericia es característica y se puede producir hemorragias petequiales. Estos signos generalmente son seguidos de prostración y muerte.

Transmisión

En roedores, el VCML se excreta en orina, saliva, heces, leche y semen. Los ratones infectados in utero o durante el período neonatal pueden transmitir el virus de por vida. Algunos hámsters infectados persistentemente también excretan el virus por al menos ocho meses, mientras que otros parecen eliminar el virus en aproximadamente tres meses de edad. Los hámsters infectados luego del período neonatal pueden excretar el virus por 3 a 6 meses. También se ha observado transmisión materno-filial en ratones y hámsters.

Lesiones post mortem

Roedores

Las lesiones macroscópicas observadas en ratones incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, riñones inflamados o encogidos debido a la glomerulonefritis. Los hallazgos histológicos en ratones infectados persistentemente generalmente incluyen glomerulonefritis crónica. En estos ratones, también puede existir vasculitis e infiltrados linfocíticos

Coriomeningitis linfocítica

en muchos órganos y tejidos como hígado, bazo, pulmón, riñón, páncreas, vasos sanguíneos, meninges y cerebro.

Se ha observado glomerulonefritis crónica y vasculitis generalizada crónica en hámsters infectados persistentemente.

Primates

Las lesiones en una necropsia en primates con hepatitis de callitrichidos pueden incluir ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y hemorragias subcutáneas e intramusculares. Es posible observar derrames pleurales y pericárdicos, y a veces sanguíneos. En lo que respecta a histología, generalmente se encuentra necrosis multifocal con cuerpos acidofílicos e infiltrados inflamatorios en el hígado. También se pueden afectar otros órganos como el bazo, los ganglios linfáticos, las glándulas suprarrenales, los intestinos, el páncreas y el sistema nervioso central.

Pruebas de diagnóstico

Roedores

En roedores, la coriomeningitis linfocítica puede diagnosticarse mediante aislamiento del virus, detección de antígenos virales o serología.

El VCML puede aislarse en una variedad de líneas celulares incluidas las células BHK21, L y Vero; el virus puede identificarse mediante inmunofluorescencia. La inoculación animal en ratones también puede usarse para recuperar este virus. La inmunocoloración puede detectar antígenos virales en tejidos incluido el hígado, y la RT-PCR puede detectar ARN viral.

Las pruebas serológicas, incluida la inmunofluorescencia (IFA), la prueba de reducción en placas para anticuerpos neutralizantes, y ELISA, han sido utilizadas en roedores. Si bien se ha empleado la prueba de fijación del complemento, es relativamente insensible. La serología es útil en colonias de roedores, pero no es completamente confiable para identificar infecciones en roedores individuales.

Primates

En monos, los antígenos virales o ácidos nucleicos pueden detectarse mediante la inmunocoloración o la hibridización *in situ* del hígado. También se puede utilizar el aislamiento del virus, las pruebas serológicas y la RT-PCR.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la coriomeningitis linfocítica. Generalmente, las colonias de hámsters y ratones infectados se destruyen. El tratamiento en primates no humanos es sintomático y complementario.

Prevención

Los roedores silvestres no deben estar en contacto con los roedores domésticos, las colonias de cría, los roedores de laboratorio ni los monos del Nuevo Mundo. Las precauciones como guardar alimentos en contenedores sellados pueden hacer que las instalaciones sean menos atractivas para estos animales. Se debe exterminar a los ratones y las ratas que ingresan a los edificios. Los primates no deben alimentarse de ratones que pueden tener VCML. Las colonias de ratones y hámsters cautivos deben provenir de poblaciones libres del VCML. Estos animales deben ser evaluados periódicamente para confirmar que siguen libres del virus. La buena higiene y desinfección pueden ayudar a prevenir la transmisión entre roedores cautivos, así como de roedores silvestres a roedores cautivos, a través de fomites. La funda de jaulas con filtro puede reducir latransmisión

por aerosol. Es necesario controlar los artrópodos.

Al traer un nuevo roedor doméstico al hogar, es difícil estar seguro de que no tenga el VCML, ya que muchas infecciones son asintomáticas. En general, sólo se debe elegir los animales activos, alertas, sin signos obvios de enfermedad (ya sea en el animal individual o en compañeros de jaula o roedores cercanos). Si es posible, se debe seleccionar a las mascotas, de una tienda de mascotas u otra fuente que cuente con un programa de vigilancia de la salud. Se debe limpiar y desinfectar las jaulas u otros equipos usados previamente para roedores antes de volver a usarlos.

Las pruebas serológicas no son confiables para garantizar que un roedor individual no tiene el VCML; el CDC no recomienda las pruebas de mascotas. Los roedores domésticos que mueren deben ser manipulados con guantes y colocados en bolsas dobles, y su jaula debe ser limpiada y desinfectada. Si un animal muere poco tiempo después de haber sido llevado al hogar, se debe informar a la tienda de mascotas, ya que el animal podría haber muerto de una enfermedad infecciosa que ha afectado a otros animales de la tienda.

Las colonias infectadas de animales de investigación generalmente son sacrificadas. Los brotes en roedores domésticos han sido controlados mediante la destrucción de stocks de cría y la desinfección de las instalaciones. Si existen cuestiones de bioseguridad que permiten la transmisión de ratones silvestres, también deben corregirse. Ciertos estados individuales han permitido que algunos animales (por ej., los hámsters) obtenidos de un distribuidor infectado sean vendidos o adoptados con un folleto informativo o consentimiento previo; en otros casos, se prohibió la venta de todos los animales que podrían haber estado expuestos. Las infecciones del VCML deben ser informadas por los veterinarios en algunos estados.

Morbilidad y mortalidad

Las infecciones del VCML son focales; este virus comúnmente es transportado en una población de roedores sin afectar a otras. Se estima que la prevalencia en las poblaciones de ratones silvestres varía de 0% a 60% con un promedio de 9%. Se desconoce la incidencia del VCML en roedores domésticos; sin embargo, muy pocos casos en humanos han sido asociados con la exposición a mascotas. En los EE. UU., cuando se encontraron hámsters domésticos infectados, todos los animales fueron rastreados a una sola colonia de cría. En los casos asociados con trasplantes vinculados a un hámster doméstico en 2005, otros dos hámsters y un cobayo de la tienda de mascotas, y aproximadamente el 4% de los hámsters del distribuidor, también estaban infectados.

Los índices de morbilidad y mortalidad varían según la especie animal y la edad de infección, así como la cepa del virus y la ruta de exposición. Los ratones infectados neonatal y congénitamente permanecen asintomáticos por muchos meses, pero el comienzo de glomerulonefritis reduce en general la esperanza de vida. Se desconoce el índice de morbilidad en ratones infectados naturalmente durante el período post-neonatal; sin embargo, la enfermedad subclínica es probablemente la forma más común, ya que se han observado algunos brotes naturales.

En hámsters, aproximadamente la mitad de todos los animales infectados congénitamente eliminan el virus cuando tienen casi tres meses de edad y permanecen sanos; los demás animales contraen enfermedades crónicas. Los hámsters infectados como adultos generalmente permanecen asintomáticos.

Coriomeningitis linfocítica

Se ha observado que la hepatitis de los callitrichidos es altamente mortal en los monos tíes y tamarinos infectados naturalmente en zoológicos. Desde 1980, se han registrado 12 brotes con 57 muertes en los EE. UU. En macacos rhesus infectados experimentalmente, tres de cuatro animales se enfermaron de forma terminal cuando se realizó la inoculación por vía intravenosa. Al contrario, la inoculación por vía intragástrica generalmente produjo infecciones asintomáticas, con algunas muertes y enfermedades ocasionales.

Recursos de internet

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lcmv/qa.htm>
- Medical Microbiology
<http://www.gsbs.utmb.edu/microbook>
- Public Health Agency of Canada.
Material Safety Data Sheets
<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index-eng.php>
- The Merck Manual
<http://www.merck.com/pubs/mmanual/>
- The Merck Veterinary Manual
<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>

Referencias

- Acha PN, Szyfres B (Pan American Health Organization [PAHO]). Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals. Volume 3. Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Lymphocytic choriomeningitis; p.193-200.
- Amman BR, Pavlin BI, Albariño CG, Comer JA, Erickson BR, Oliver JB, Sealy TK, Vincent MJ, Nichol ST, Paddock CD, Tumpsey AJ, Wagoner KD, Glauer RD, Smith KA, Wimpinger KA, Parsely MS, Wyrick P, Hannafin CH, Bandy U, Zaki S, Rollin PE, Ksiazek TG. Pet rodents and fatal lymphocytic choriomeningitis in transplant patients. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(5):719-25.
- Asper M, Hofmann P, Osmann C, Funk J, Metzger C, Bruns M, Kaup FJ, Schmitz H, Gunther S. First outbreak of callitrichid hepatitis in Germany: genetic characterization of the causative lymphocytic choriomeningitis virus strains. *Virology.* 2001;284(2):203-13.
- Baker DG. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(2): 231-266.
- Barton LL, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: decade of rediscovery. *Clin Infect Dis.* 2001;33(3):370-4.
- Beers MH, Berkow R, editors. The Merck manual [monograph online]. 17th edition. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co.;1999. Lymphocytic choriomeningitis. Available at: <http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/section13/chapter162/162e.jsp>. * Accessed 12 March 2006
- Bonthius DJ. Lymphocytic choriomeningitis virus: a prenatal and postnatal threat. *Adv Pediatr.* 2009;56(1):75-86.
- Bonthius DJ, Mahoney J, Buchmeier MJ, Karacay B, Taggard D. Critical role for glial cells in the propagation and spread of lymphocytic choriomeningitis virus in the developing rat brain. *J Virol.* 2002;76(13):6618-35.
- Bonthius DJ, Nichols B, Harb H, Mahoney J, Karacay B. Lymphocytic choriomeningitis virus infection of the developing brain: critical role of host age. *Ann Neurol.* 2007;62(4):356-74.
- Bonthius DJ, Wright R, Tseng B, Barton L, Marco E, Karacay B, Larsen PD. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: spectrum of disease. *Ann Neurol.* 2007;62(4):347-55.
- Brezin AP, Thulliez P, Cisneros B, Mets MB, Saron MF. Lymphocytic choriomeningitis virus chorioretinitis mimicking ocular toxoplasmosis in two otherwise normal children. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(2):245-7.
- Ceianu C, Tatulescu D, Muntean M, Molnar GB, Emmerich P, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Lymphocytic choriomeningitis in a pet store worker in Romania. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(11):1749.
- Centers for Disease Control and Prevention. Brief report: Lymphocytic choriomeningitis virus transmitted through solid organ transplantation--Massachusetts, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(29):799-801.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for minimizing risk for human lymphocytic choriomeningitis virus infection associated with rodents. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(30):747-9.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Lymphocytic choriomeningitis [online]. 2007 Oct. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lcmv/qa.htm>. Accessed 9 Feb 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention. Lymphocytic choriomeningitis virus infection in organ transplant recipients--Massachusetts, Rhode Island, 2005. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(21):537-9.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) and pregnancy facts and prevention [online]. 2005 Oct. Available at: <http://www.cdc.gov/ncbddd/bd/lcmv.htm>. * Accessed 9 March 2006.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Lymphocytic choriomeningitis virus from pet rodents [online]. 2007 June. Available at: http://www.cdc.gov/healthypets/lcmv_rodents.htm. Accessed 9 Feb 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Update: interim guidance for minimizing risk for human lymphocytic choriomeningitis virus infection associated with pet rodents. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(32):799-801.
- Charrel RN, de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral Res.* 2003;57(1-2):89-100.

Coriomeningitis linfocítica

- Charrel RN, de Lamballerie X. Zoonotic aspects of arenavirus infections. *Vet Microbiol*. 2009 Aug 28. [Epub ahead of print]
- Charrel RN, de Lamballerie X, Emonet S. Phylogeny of the genus *Arenavirus*. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11(4):362-8.
- Drosten C, Kümmerer BM, Schmitz H, Günther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res*. 2003;57(1-2):61-87.
- Emonet SF, de la Torre JC, Domingo E, Sevilla N. Arenavirus genetic diversity and its biological implications. *Infect Genet Evol*. 2009;9(4):417-29.
- Emonet S, Lemasson JJ, Gonzalez JP, de Lamballerie X, Charrel RN. Phylogeny and evolution of old world arenaviruses. *Virology*. 2006;350(2):251-7.
- Gilden DH. Arenaviruses: a neurological problem at any age. *Ann Neurol*. 2007;62(4):309-11.
- Harkness JE, Wagner JE. The biology and medicine of rabbits and rodents. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1983. Lymphocytic choriomeningitis; p. 127-129.
- Hoey J. Lymphocytic choriomeningitis virus. *CMAJ*. 2005;173(9):1033.
- Institute for Laboratory Animal Research (ILAR), National Research Council. Infectious diseases of mice and rats. Washington DC: National Academy Press; 1991. Lymphocytic choriomeningitis virus; p.199-205.
- Institute for Laboratory Animal Research (ILAR), National Research Council. Occupational health and safety in the care and use of nonhuman primates. Washington DC: National Academy Press; 2003. Lymphocytic choriomeningitis virus; p. 36-37.
- Jamieson DJ, Kourtis AP, Bell M, Rasmussen SA. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(6):1532-6.
- Jay MT, Glaser C, Fulhorst CF. The arenaviruses. *J Am Vet Med Assoc*. 2005;227(6):904-915
- Kahn CM, Line S, editors. Lymphocytic choriomeningitis virus infection (LCMV, Arenavirus). In: The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/171547.htm>. Accessed 8 Feb 2010.
- Lecompte E, ter Meulen J, Emonet S, Daffis S, Charrel RN. Genetic identification of Kodoko virus, a novel arenavirus of the African pigmy mouse (*Mus Nannomys minutoides*) in West Africa. *Virology*. 2007;364(1):178-83.
- Ledesma J, Fedele CG, Carro F, Lledó L, Sánchez-Seco MP, Tenorio A, Soriguer RC, Saz JV, Domínguez G, Rosas MF, Barandika JF, Gegúndez MI. Independent lineage of lymphocytic choriomeningitis virus in wood mice (*Apodemus sylvaticus*), Spain. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(10):1677-80.
- Lukashevich IS, Djavani M, Rodas JD, Zapata JC, Osborne A, Emerson C, Mitchen J, Jahrling PB, Salvato MS. Hemorrhagic fever occurs after intravenous, but not after intragastric, inoculation of rhesus macaques with lymphocytic choriomeningitis virus. *J Med Virol*. 2002;67(2):171-86.
- Lukashevich IS, Tikhonov I, Rodas JD, Zapata JC, Yang Y, Djavani M, Salvato MS. Arenavirus-mediated liver pathology: acute lymphocytic choriomeningitis virus infection of rhesus macaques is characterized by high-level interleukin-6 expression and hepatocyte proliferation. *J Virol*. 2003;77(3):1727-37.
- Lutwick LI. Arenaviruses [online]. eMedicine; 2009 May. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/212356-overview>. Accessed 13 Feb 2010.
- Montali RJ, Scanga CA, Pernikoff D, Wessner DR, Ward R, Holmes KV. A common-source outbreak of callitrichid hepatitis in captive tamarins and marmosets. *J Infect Dis*. 1993;167(4):946-50.
- Montali RJ, Connolly BM, Armstrong DL, Scanga CA, Holmes KV. Pathology and immunohistochemistry of callitrichid hepatitis, an emerging disease of captive New World primates caused by lymphocytic choriomeningitis virus. *Am J Pathol*. 1995;147(5):1441-9.
- Palacios G, Druce J, Du L, Tran T, Birch C, Briese T, Conlan S, Quan PL, Hui J, Marshall J, Simons JF, Egholm M, Paddock CD, Shieh WJ, Goldsmith CS, Zaki SR, Catton M, Lipkin WI. A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N Engl J Med*. 2008;358(10):991-8.
- Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis virus--an old enemy up to new tricks. *N Engl J Med*. 2006;354(21):2208-11.
- Pfau CJ. Arenaviruses [monograph online]. In: Baron S, ed. *Medical Microbiology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch057.htm>. Accessed 7 March 2006.
- Public Health Agency of Canada, Office of Laboratory Security. Material Safety Data Sheet: Lymphocytic choriomeningitis virus [online]. Office of Laboratory Security; 2001 March. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds97e.html>. Accessed 26 Feb 2006.
- Sosa LE, Gupta S, Juthani-Mehta M, Hadler JL. Meningitis in a college student in Connecticut, 2007. *J Am Coll Health*. 2009;58(1):12-4.
- Stephensen CB, Jacob JR, Montali RJ, Holmes KV, Muchmore E, Compans RW, Arms ED, Buchmeier MJ, Lanford RE. Isolation of an arenavirus from a marmoset with callitrichid hepatitis and its serologic association with disease. *J Virol*. 1991;65(8):3995-4000.
- Wright R, Johnson D, Neumann M, Ksiazek TG, Rollin P, Keech RV, Bonthius DJ, Hitchon P, Grose CF, Bell WE, Bale JF Jr. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome: a disease that mimics congenital toxoplasmosis or cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1997;100(1):E9.