

Riesgos sanitarios asociados a aves: Flavivirus

Ursula Höfle
Área de Patología Aviar
Unidad de Sanidad Animal



Instituto de Investigación
en Recursos Cinegéticos

CSIC - UCLM - JCCM



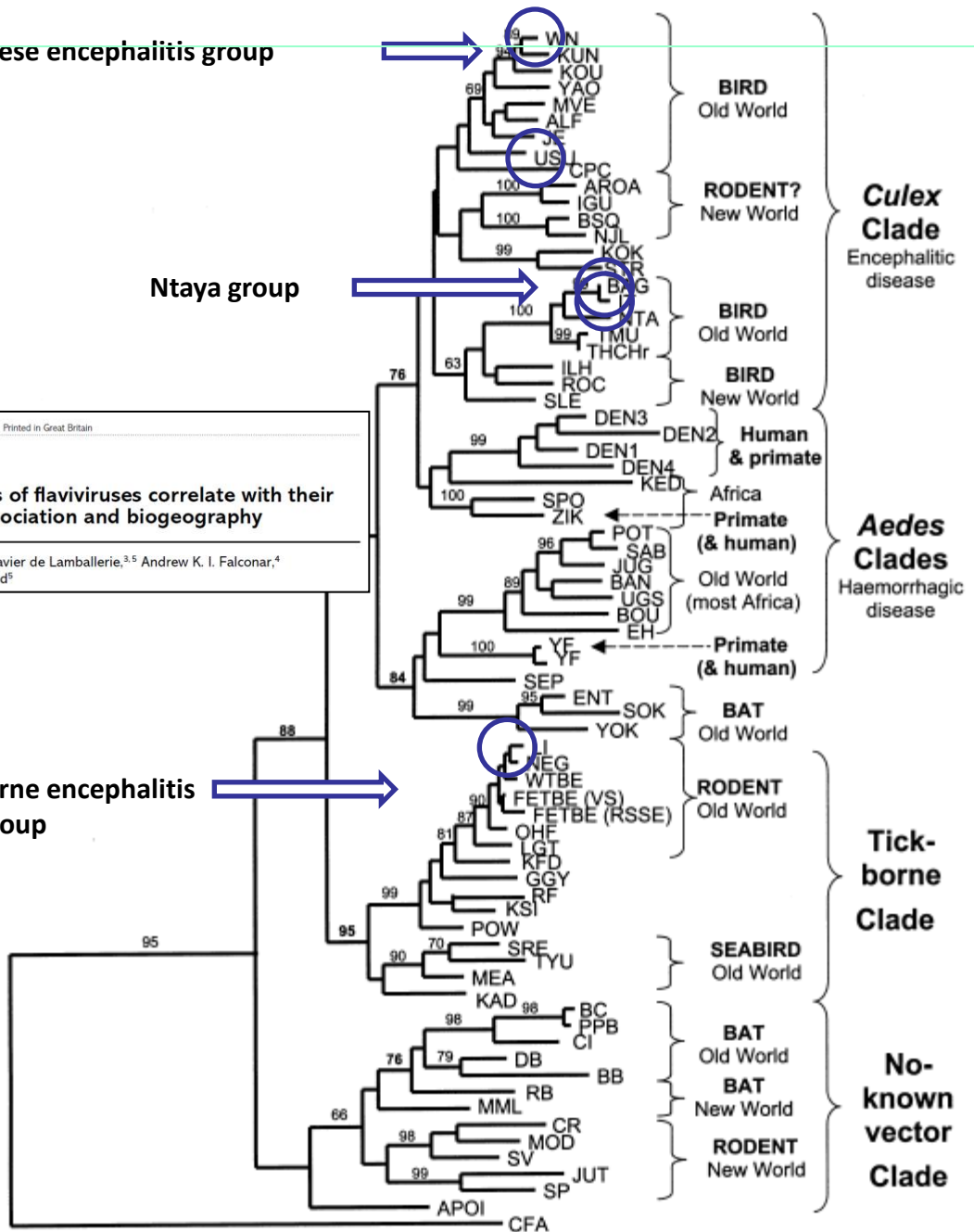
Flavivirus. Familia *Flaviviridae*
Transmisión por artrópodos



Japanese encephalitis group

Ntaya group

Tick-borne encephalitis virus group



WNV

7 linajes,
Linaje 1 y 2
asociados a
patología

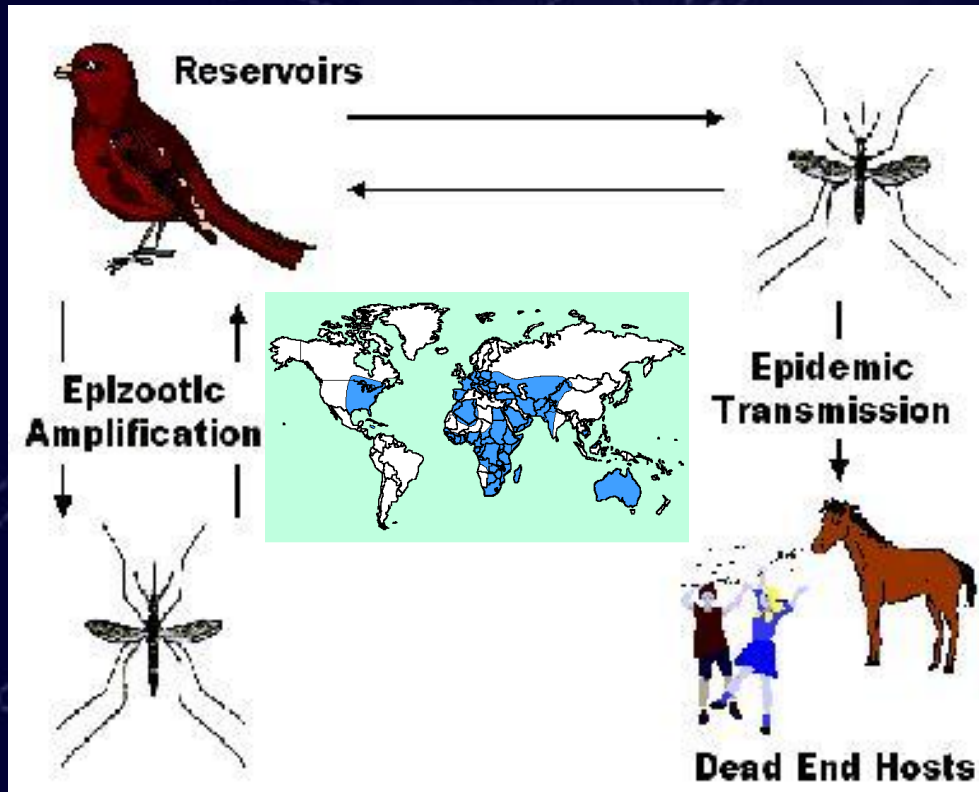
Journal of General Virology (2001), 82, 1867-1876. Printed in Great Britain

Phylogenetic relationships of flaviviruses correlate with their epidemiology, disease association and biogeography

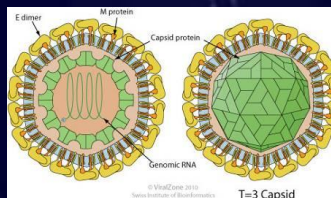
Michael W. Gaunt,^{1,5} Amadou A. Sall,^{2,5} Xavier de Lamballerie,^{3,5} Andrew K. I. Falconar,⁴ Tatyana I. Dzhanivanian⁶ and Ernest A. Gould⁵



West Nile Virus

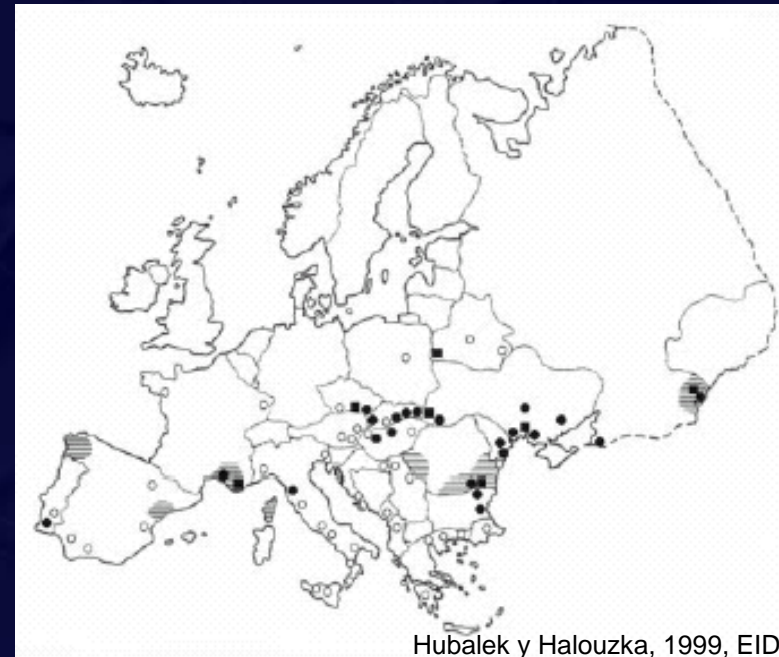


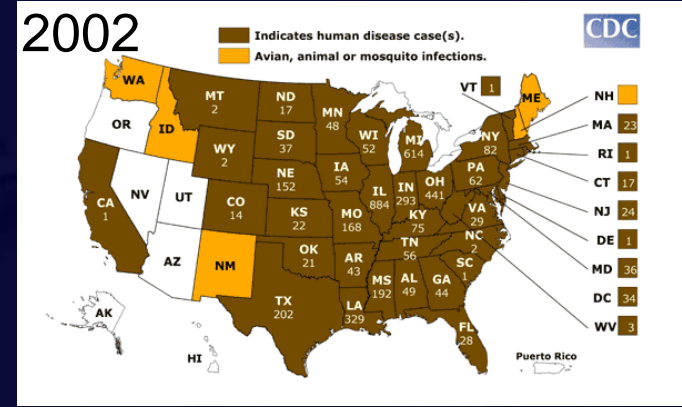
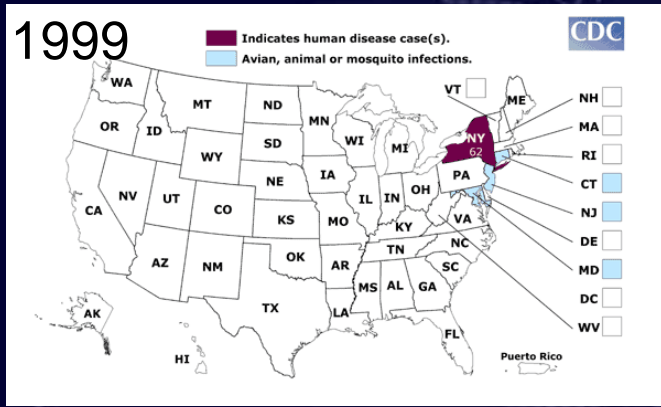
- Complejo encefalitis japonesa
- Polyedric, 50nm
- ARN de cadena única de carga positiva
- Mosquito-borne
- ciclo endémico entre mosquitos y aves



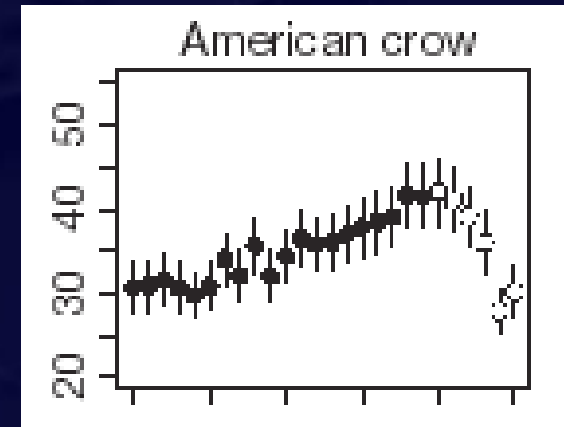
EPIDEMIOLOGÍA WNV EUROPA

- Desde 1994 incremento de brotes en frecuencia y gravedad en el este de Europa, Francia, Italia, Israel etc.
- Rumania 400 casos humanos, 40 fallecimientos
- Enfermedad y fallecimientos también en aves (Malkinson et al., 2002, Bakonyi et al., 2006)
- También incremento de vigilancia (Francia, Alemania, UK Seroprevalencia)
- Italia: 2008, 2009, 2010, 2011
- Grecia: 2010, 2011





- Introducción en 1999 a los EEUU
- Vía desconocida
- Extensión a todo el continente en 4 años
- Alta patogenicidad para aves nativas
- Morbilidad y Mortalidad en personas y caballos, ocasionalmente otros mamíferos
- Declive de especies nativas debido al impacto de WNV
- 2006 detección en Argentina (Morales et al., 2006)



EPIDEMIOLOGÍA WNV EEUU



- Datos sobre córvidos muertos se utilizan en prevención y control
- Mosquitos, garrapatas, aves, y posiblemente algún mamífero involucrado en persistencia, amplificación y dispersión
- Transmisión directo presa-depredador
- Persistencia en mosquitos

West Nile virus en España

1960-1980
Antibodies in humans
Valencia, Galicia, Huelva.

1980
Antibodies in rodents
Cantabria.

2001
Antibodies humans
Cataluña.

2003-2008
Antibodies in migrant and resident birds in Doñana National Park

2004
First human case Badajoz.

2006
Usutu virus, mosquito Cataluña

2001-2005
WNV Imperial eagle Toledo

2007
First WNV isolation Golden Eagle Central Spain

2009
WNV in mosquito Doñana National Park

2010 y 2011
WNV outbreak horses and human cases Cádiz.



Lozano y Filipe, 1998. *Rev. Esp. De Salud Pública*
 Chastel, et al., 1980. *Bull. Soc.Patol. Exot.*
 Bofill et al., 2006. *Emerg. Inf. Dis.*
 Kaptoul et al, 2007. *J. Inf. Dis.*
 Jiménez et al, 2008. *Emerg. Inf. Dis*
 Höfle et al., 2008. *Vet. Microbiol.*
 Vazquéz et al, 2010. *Emerg. Inf. Dis*
 Eurosurveillance, 2010.



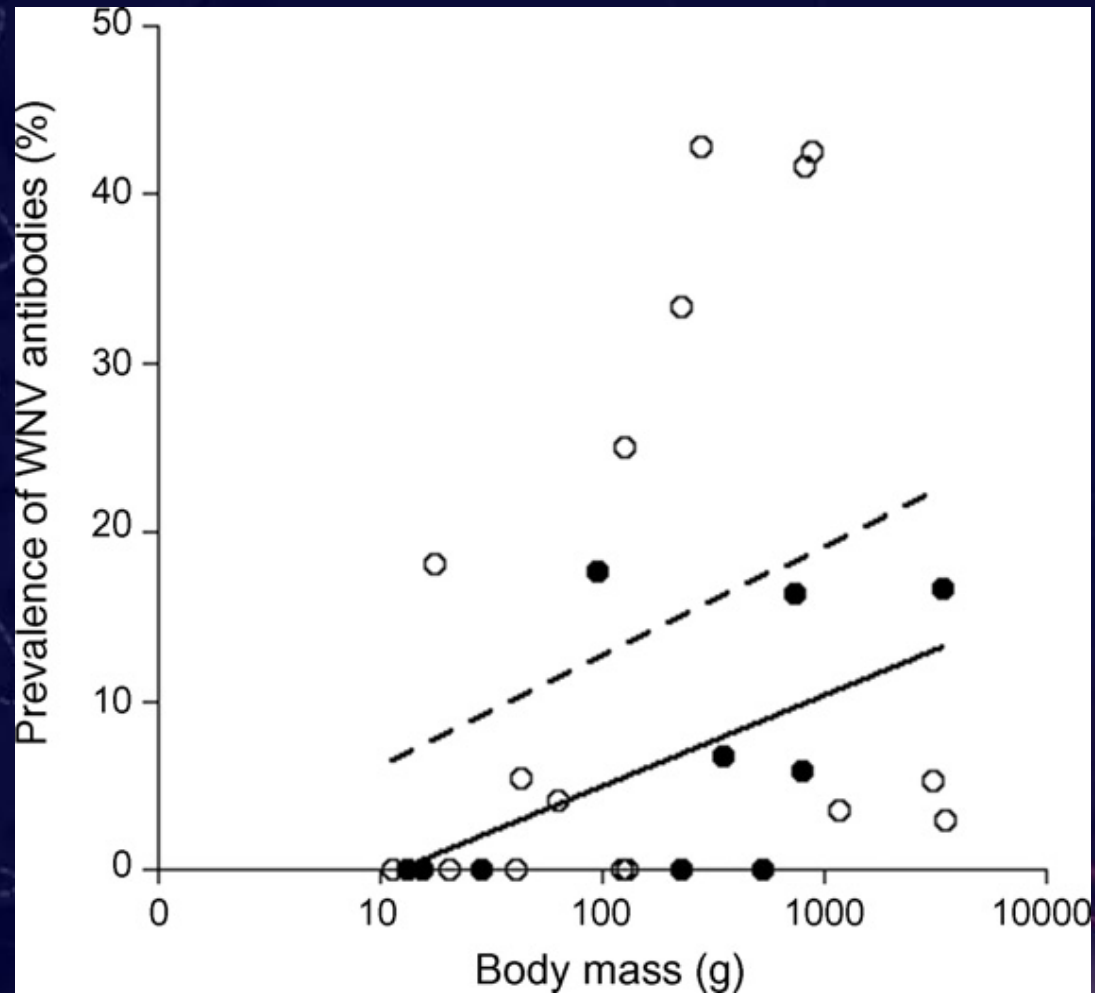
EPIDEMIOLOGÍA WNV: ESPAÑA

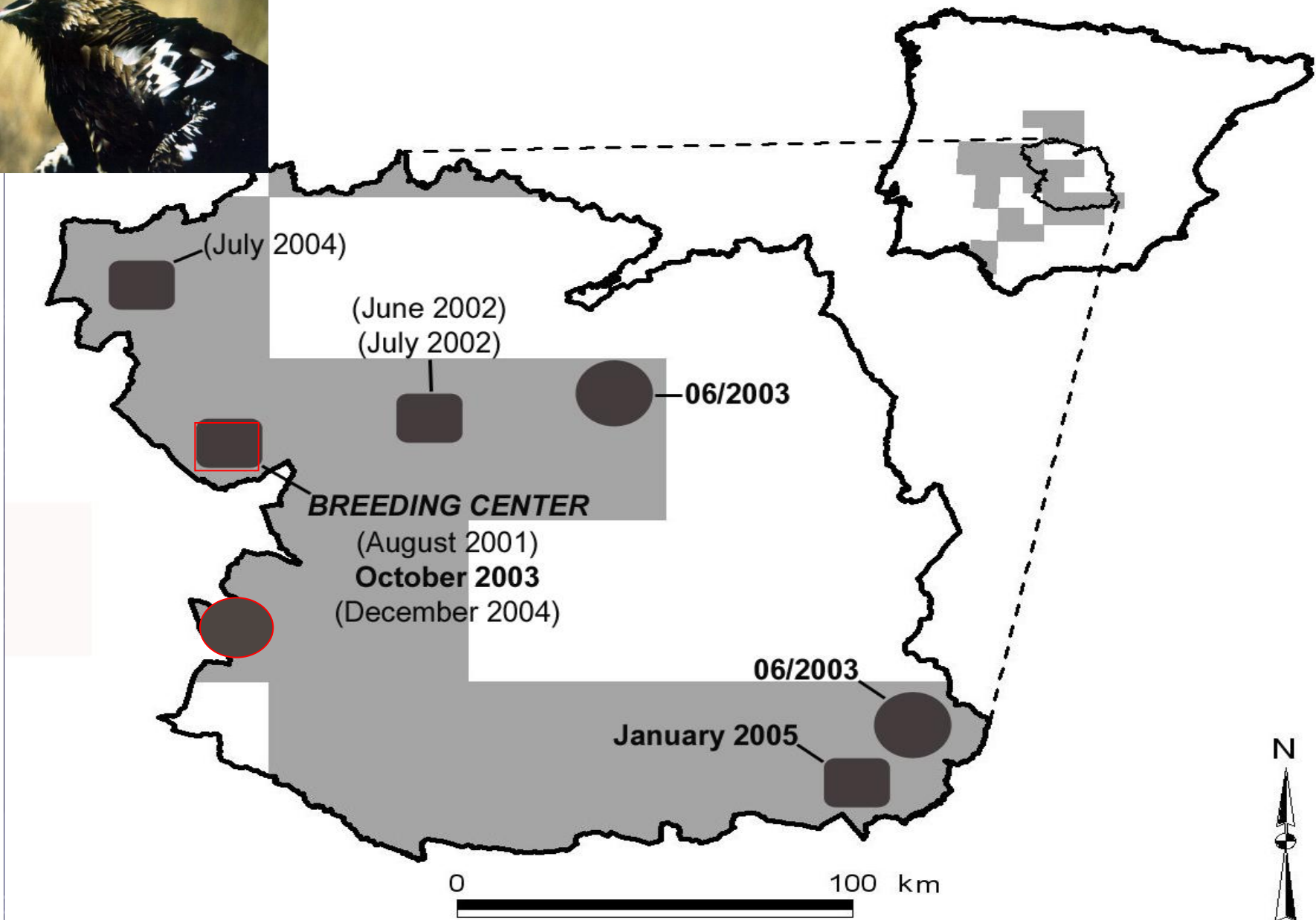
- En España: Ac y clínica en humanos
- Circulación en aves acuáticas, paseriformes, vacas y caballos en PN de Doñana
- Plan de vigilancia RASVE desde 2007
- Resultados negativos en epidemiovigilancia en mosquitos (Red EVITAR)
- Detección Flavivirus de mosquitos,
- WNV en mosquito 2009 (Doñana)
- Cataluña: Usutuvirus en mosquito



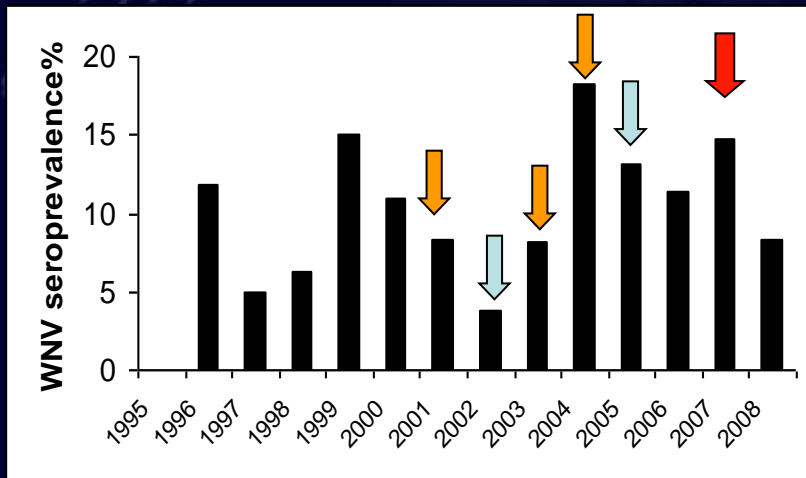
WNV en España: ECOLOGÍA HOSPEDADOR

- Seroconversión especies residentes (fochas): circulación local
- Comportamiento (migración) y tamaño influyen exposición a WNV (y/o vector)
- Seroprevalencia mas alta en paseriformes migradoras transsaharianas

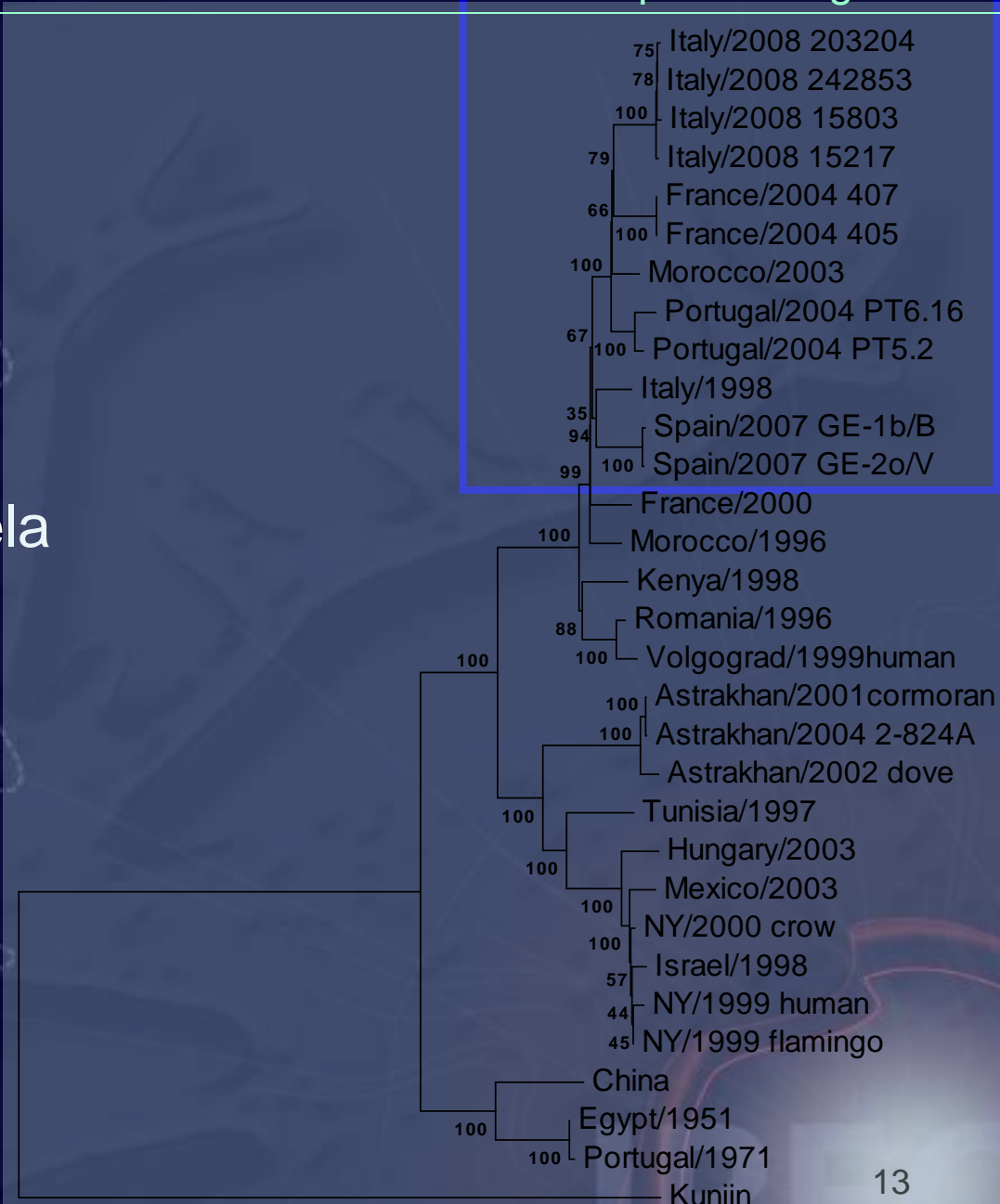




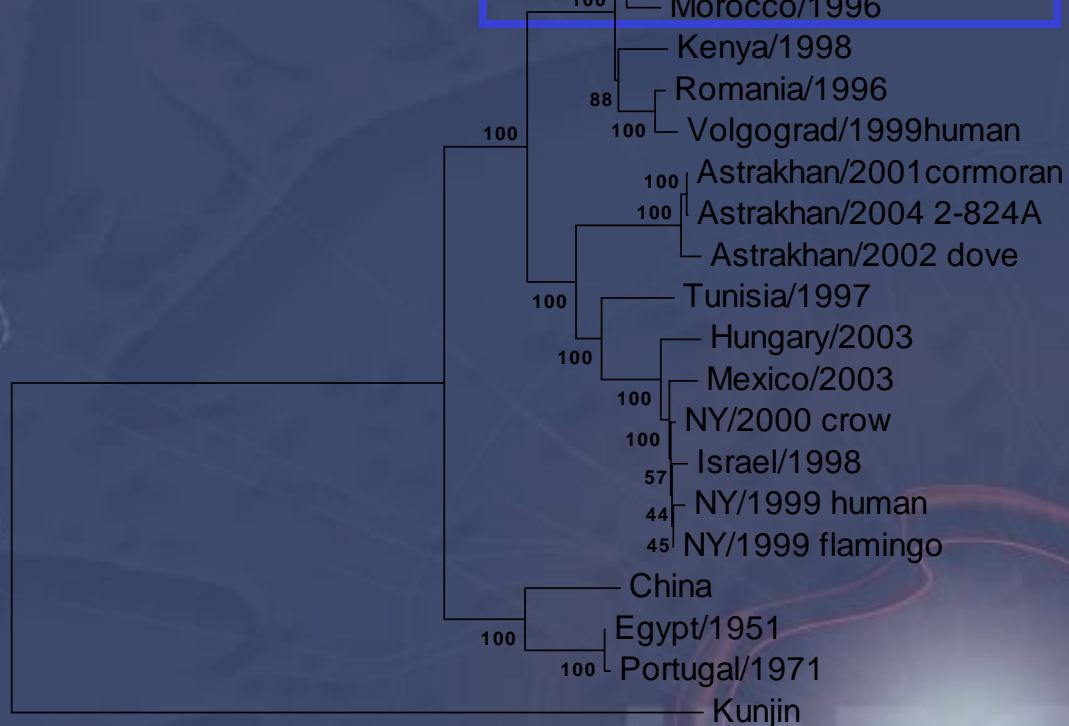
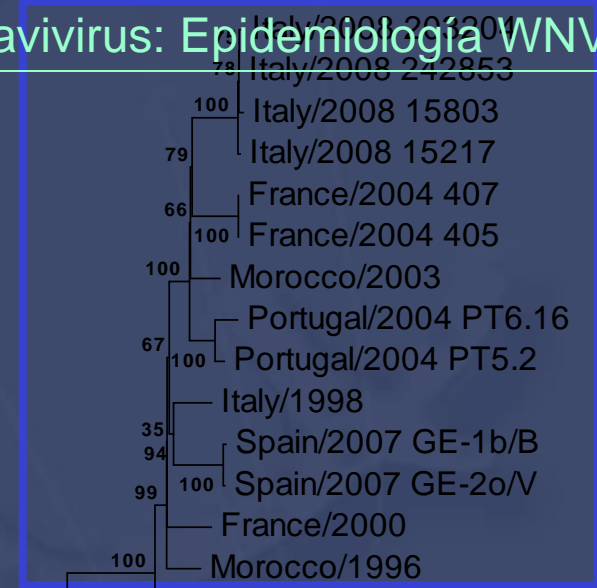
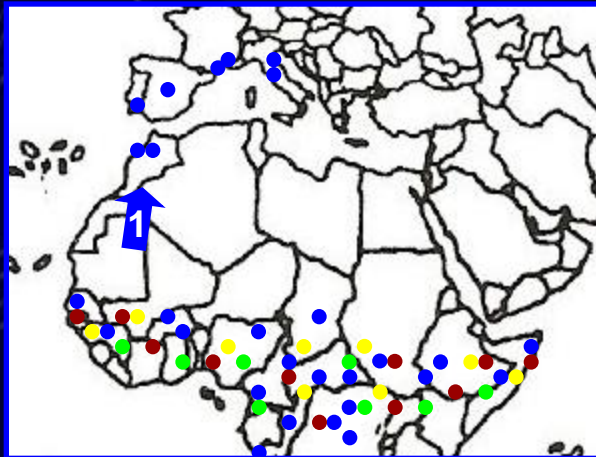
PRIMERA ISLAMIENTO DE WNV EN ESPAÑA: AGUILA REAL (AQUILA CHRYSAETOS) 2007



Sequenciación completa y estudio comparativo de secuencias de aislados mediterráneos de WNV revela que forman un grupo monophyletico



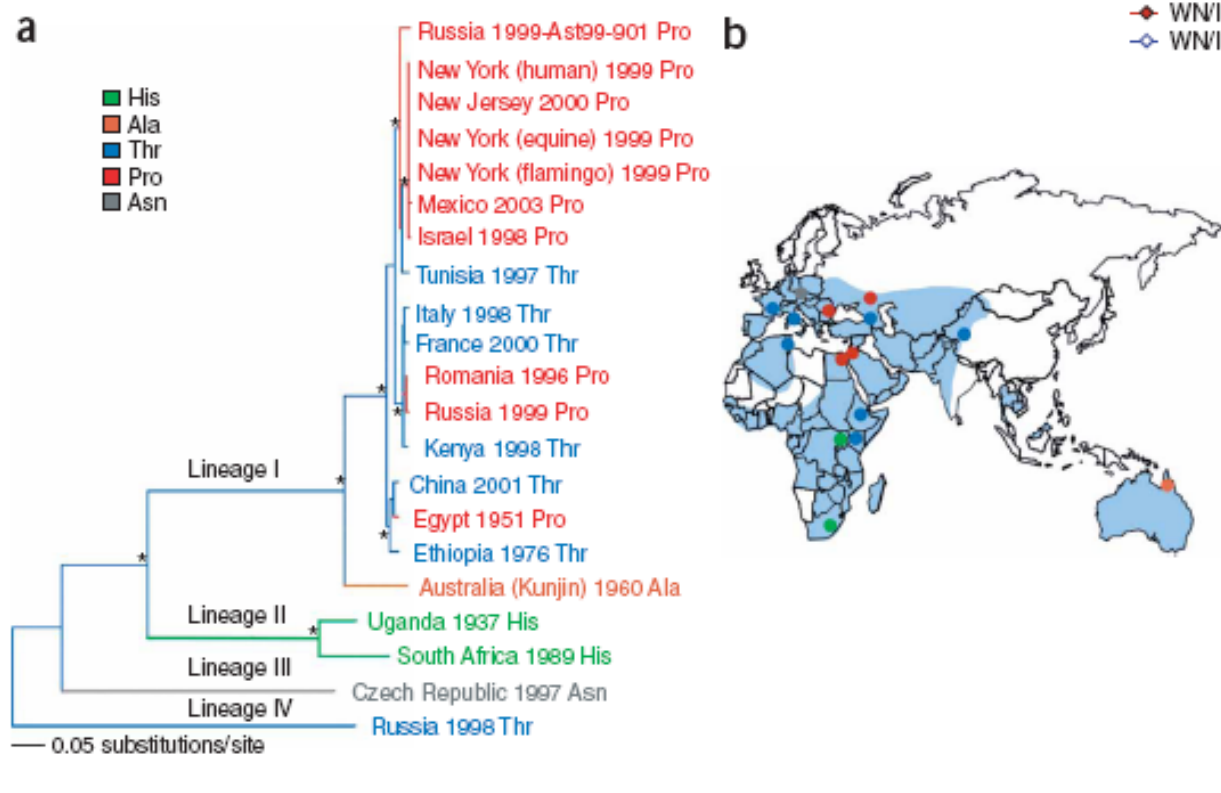
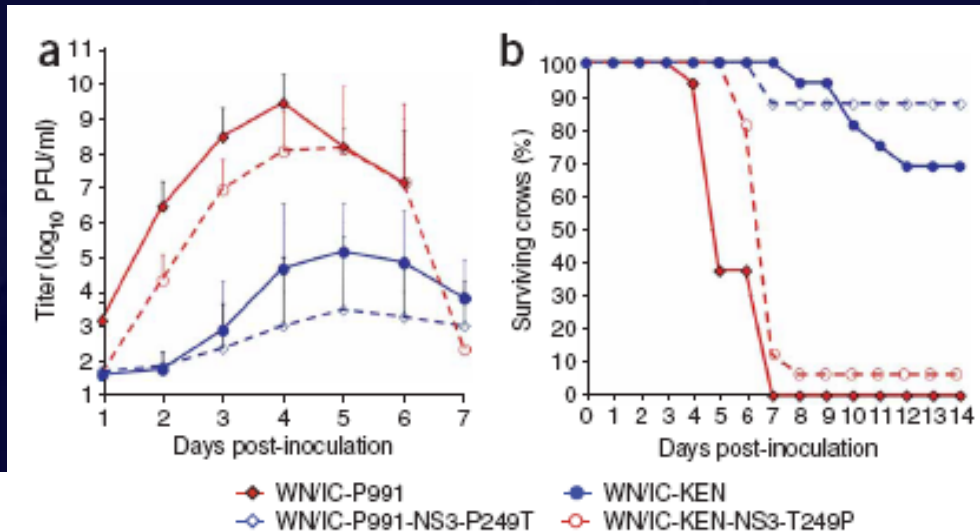
Esto indica endemismo desde al menos 1996 y evolución y dispersión (aviar) regional

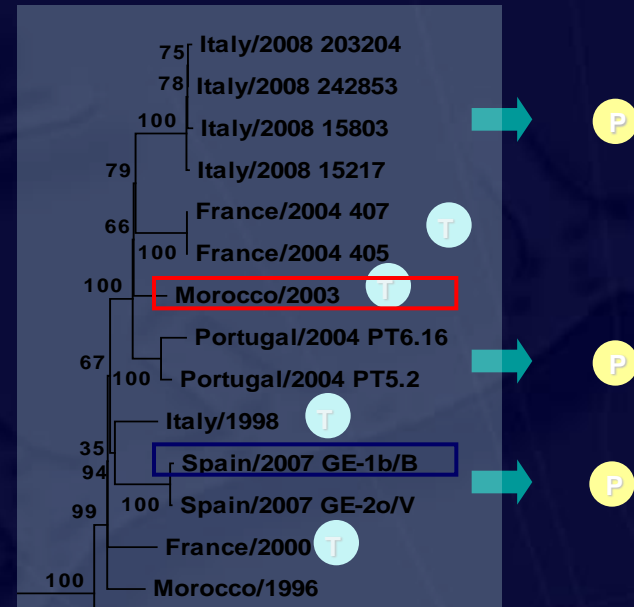
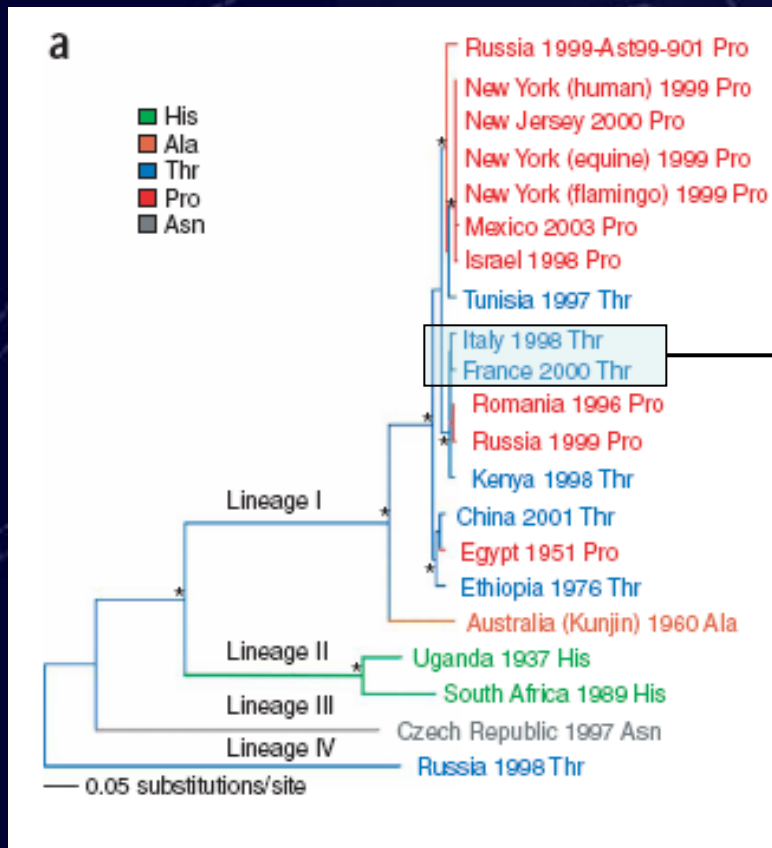


0.02

PATOGENICIDAD DE WNV PARA AVES

Cuervo Americano:
Mutación NS3 T249P regula patogenicidad





NS3 T249P mutation también en el Mediterráneo

NS3 T249P mutation también en WNV linaje 2

Modelo ratón

Strain	NS3 ₂₄₉	LD ₅₀ (PFU)	Average survival time \pm SD (days)
SP`07	Pro	17,78	9,38 \pm 1,51
M0`03	Thr	1,78	9,93 \pm 1,86
NY`99	Pro	2,31	8,83 \pm 1,17
B956	His	39,32	10,55 \pm 1,5

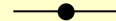


- Algunas cepas mediterráneas son igual de patógenas que la cepa americana y otras menos.
- El intercambio de *Thr* por *Pro* en posición NS3₂₄₉ no es necesariamente sinonimo de virulencia incrementada

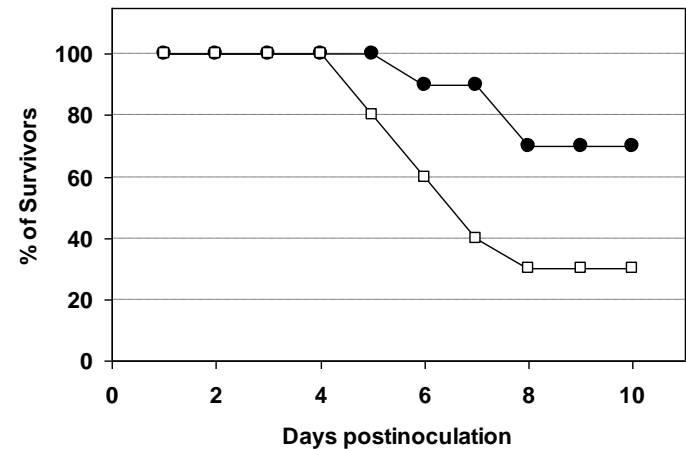
Empleando un modelo aviar de una especie nativa: La Perdiz roja (*Alectoris rufa*)



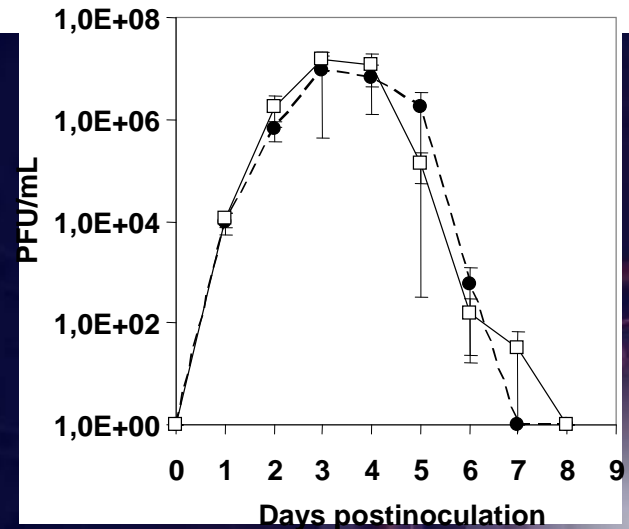
WNV SPA/2007
(NS3₂₄₉Pro)

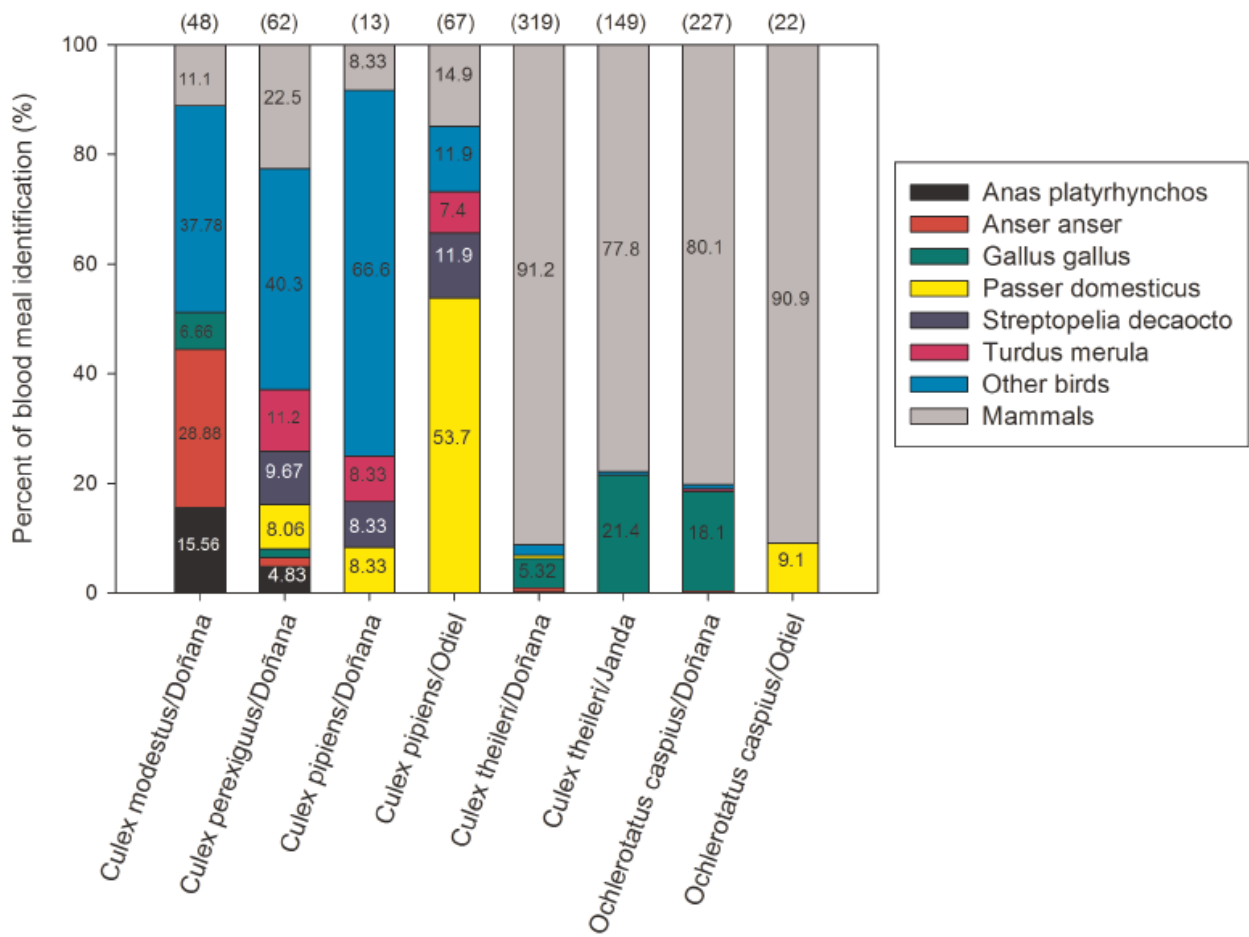


WNV Mor/2003
(NS3₂₄₉Thr)



- Las dos cepas Mediterráneas son patógenas.
- Morocco/2003 (NS3₂₄₉Thr) es mas patógena que Spain/2007 (NS3₂₄₉Pro).
- Hay 13 sustituciones de Aminoácidos en total..





Patrones de alimentación de vectores mosquitos:

Importancia para la transmisión

Reservorio aviar?

Recrudescimiento de brotes por WNV

Europa

2010: Brotes en Italia, Rusia, Grecia, España, Marruecos, Rumania, Bulgaria, Hungría e Israel:
342 casos clínicos 41 muertes

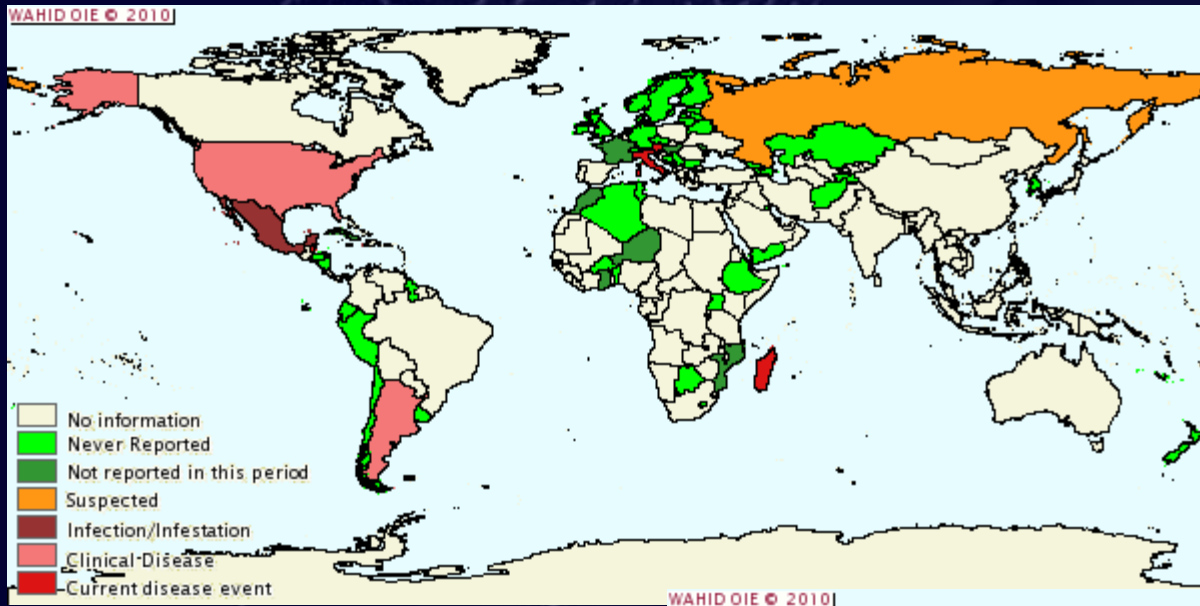
2011: Brotes en Grecia, España, Italia y Rusia

2012: Brotes en Grecia

EEUU (Promed 14 sept 2012)

- Aumento marcado de casos en 2012
- 2636 casos de enfermedad por WNV confirmada en personas, 1405 de ellos neuroinvasivos,
- 118 muertes

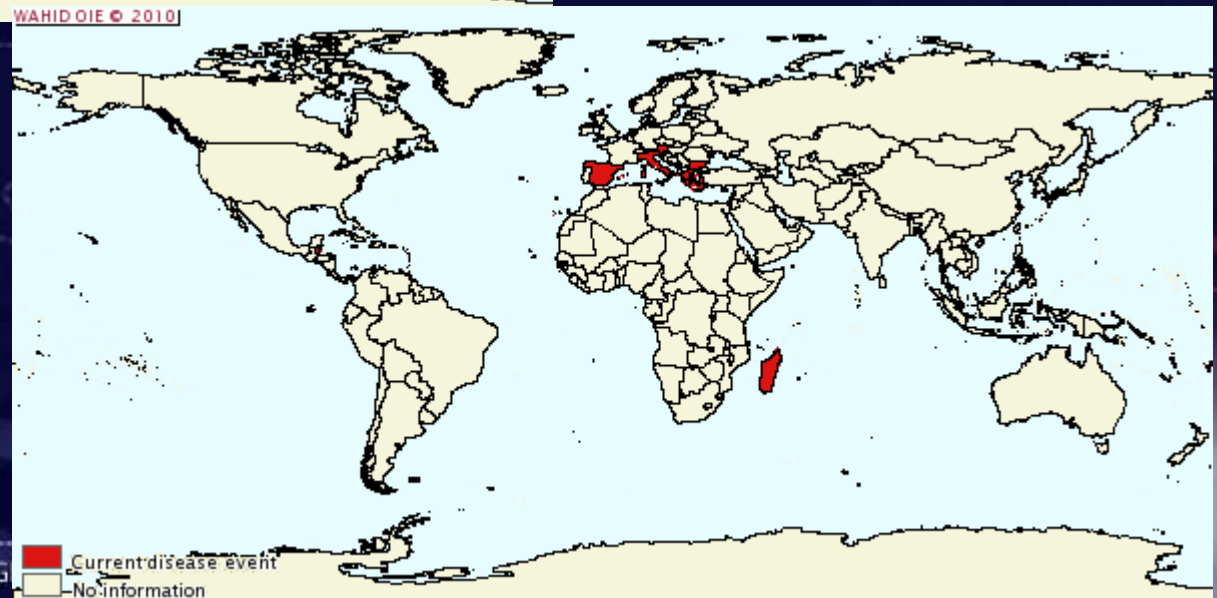
Epidemiología WNV 2010



❖ Expansión hacia el norte por calor en verano

❖ Alta actividad en Cuenca mediterranea

❖ Cocirculación de diferentes Flavivirus?



Re-emergencia de WNV: Factores?

- Viroológicos (ej. Nuevo genotipo EEUU 2002, sustitución *Thr/Pro*)
- Reservorio aviar (patrones migración, diversidad especies)
- Vectores (composición y abundancia de poblaciones, coinfecciones)
- Clima (aumento virogenesis en vectores, aumento tiempo de transmisión)
- Co-circulación Flavivirus: Italia, Hungría, España,



Usutu virus (USUV)

Usutu virus

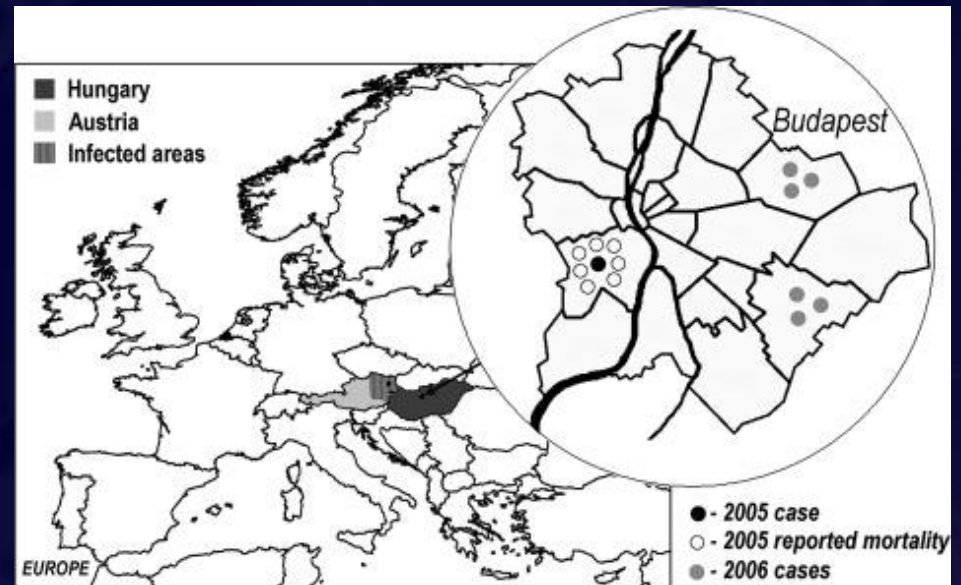
Japanese Encephalitis virus
serocomplex

Primer aislamiento 1959 de
Culex nawei en centro-Africa



Emergencia de Usutu

- Primera aparición de Usutu 2001 en Austria
- Mirlos silvestres, Carabao lapón cautivo
- 2005 detección en mirlo hallado muerto en Hungría
- Casos en aves también en Italia (2009), Suiza (2011) Alemania 2011, 2012



Usutu virus: Alemania 2011



Order	Common name	Scientific name	Migration pattern*	Housing	USUV RNA positive
Passeriformes	Blackbird	<i>Turdus merula</i>	R, P	Wild	72/148 (48%)
	Common Starling	<i>Sturnus vulgaris</i>	R, P, S	Wild	3/17 (17%)
	Canary	<i>Serinus canaria domestica</i>	-	Captive	2/5 (40%)
	House Sparrow	<i>Passer domesticus</i>	R	Wild	1/1 (100%)
	European Greenfinch	<i>Carduelis chloris</i>	R, P, M	Wild	0/10
	Fieldfare	<i>Turdus pilaris</i>	S	Wild	0/6
	Blackcap	<i>Sylvia atricapilla</i>	M	Wild	0/6
	Song Thrush	<i>Turdus philomelos</i>	M	Wild	0/6
	European Robin	<i>Erithacus rubecula</i>	P	Wild	0/4
	Eurasian Jay	<i>Garrulus glandarius</i>	R, P	Wild	0/3
	Blue Tit	<i>Parus caeruleus</i>	R	Wild	0/2
	Yellowhammer	<i>Emberiza citrinella</i>	R, P, S	Wild	0/1
	Carion Crow	<i>Corvus corone</i>	R, P	Wild	0/1
	Nightingale	<i>Luscinia megarhynchos</i>	L	Wild	0/1
	Galliformes	Grey Partridge	<i>Perdix perdix</i>	R	Wild
Piciformes	Green Woodpecker	<i>Picus viridis</i>	R	Wild	0/1
Strigiformes	Great Grey Owl	<i>Strix nebulosa</i>	-	Captive	6/6 (100%)
Coraciiformes	Common Kingfisher	<i>Alcedo atthis</i>	R, P, M	Wild	2/2 (100%)
Sphenisciformes	Humboldt Penguin	<i>Spheniscus humboldti</i>	-	Captive	0/1
TOTAL					86/223 (38%)

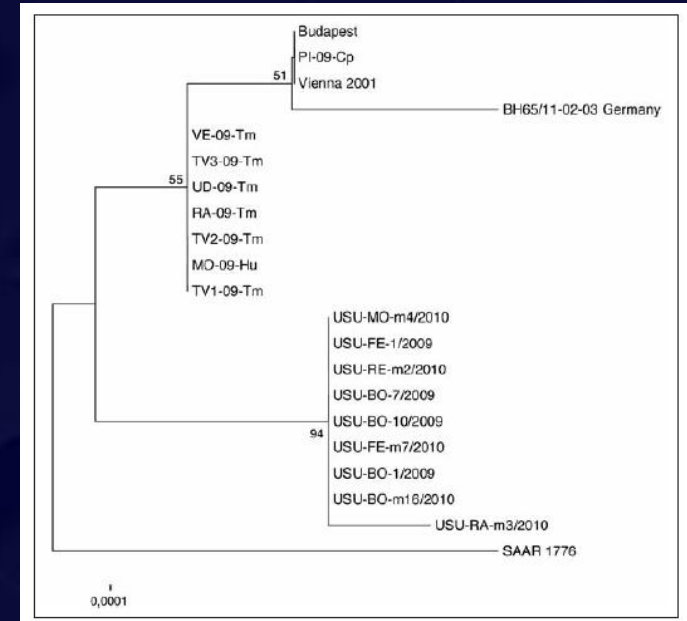
Usutu: Epidemiología

- Seroprevalencia en aves detectada en Inglaterra (2001), República checa (2005), Alemania (2007), Polonia (2006), Suiza (2006) y España.
- En España detección en mosquitos (2006 y 2009), sin mortalidad aviar asociada
 - Dos casos de enfermedad neuroinvasiva en Italia (2009)
 - Primer detección en humana en Alemania en donante de sangre sano (2012)
 - Recurrencia y secuencias sugieren introducción singular en 2001

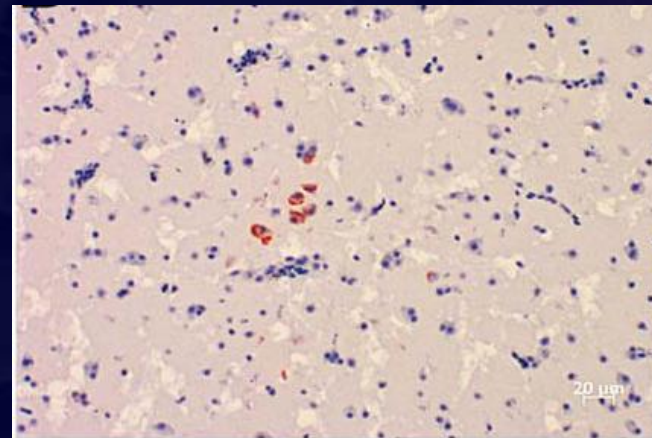


Pero...

Estudio pormenorizado de secuencias sugiere cocirculación de 3 cepas de Usutu en Italia (2008-2011)



Datos recientes documentan circulación de Usutu en Italia al menos desde 1996 (detección en material fijado de mirlos)

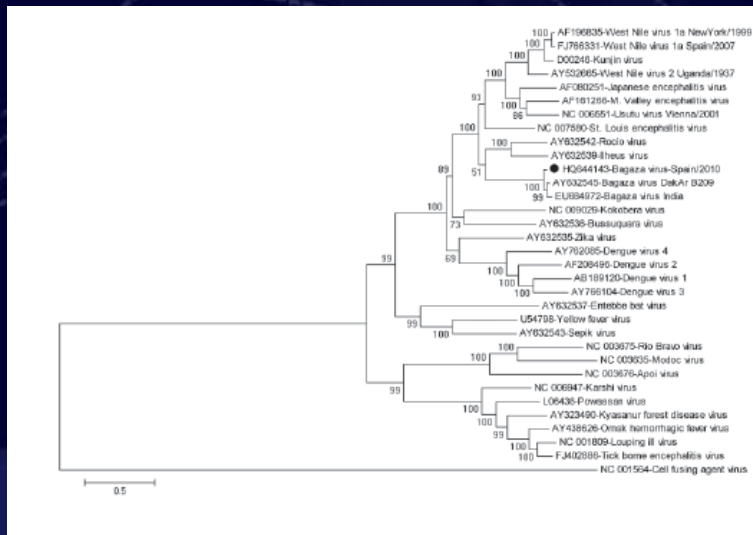




Bagaza virus (BAGV)

BAGAZA VIRUS

- Flavivirus, **Grupo Ntaya**.
- Aislado por primera vez en mosquitos *Culex spp.* en 1966, en Bagaza (República Centroafricana).
- **Nunca** antes detectado en Europa.

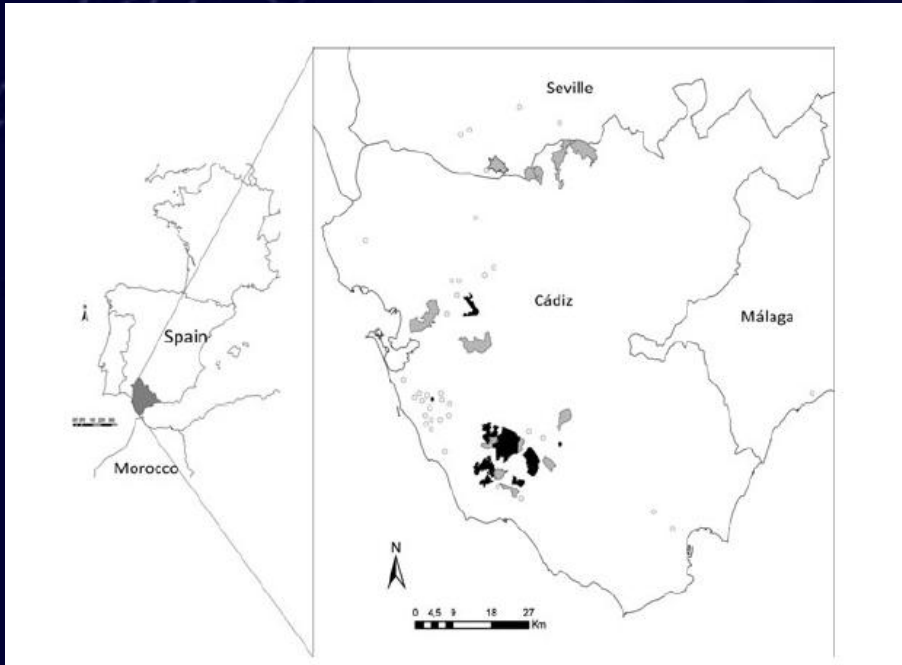


BAGAZA VIRUS

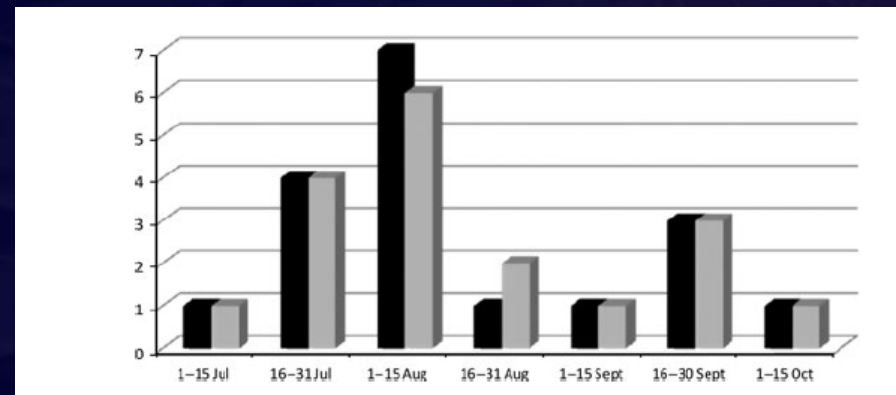
Características generales

- Familia *Flaviviridae*, grupo Ntaya.
- Aislado en mosquitos del género *Culex*, *Aedes* y *Mimomyia*, en el oeste de África y en India.
- Muy relacionado filogenéticamente con el complejo Encefalitis Japonesa (West Nile Virus).
- Probablemente sinonimo con el virus de la meningoencefalitis del pavo (ITV).
- Anticuerpos en humanos en India: ¿agente zoonótico?

BAGAZA VIRUS



No cotos afectados/quincena



BAGAZA VIRUS

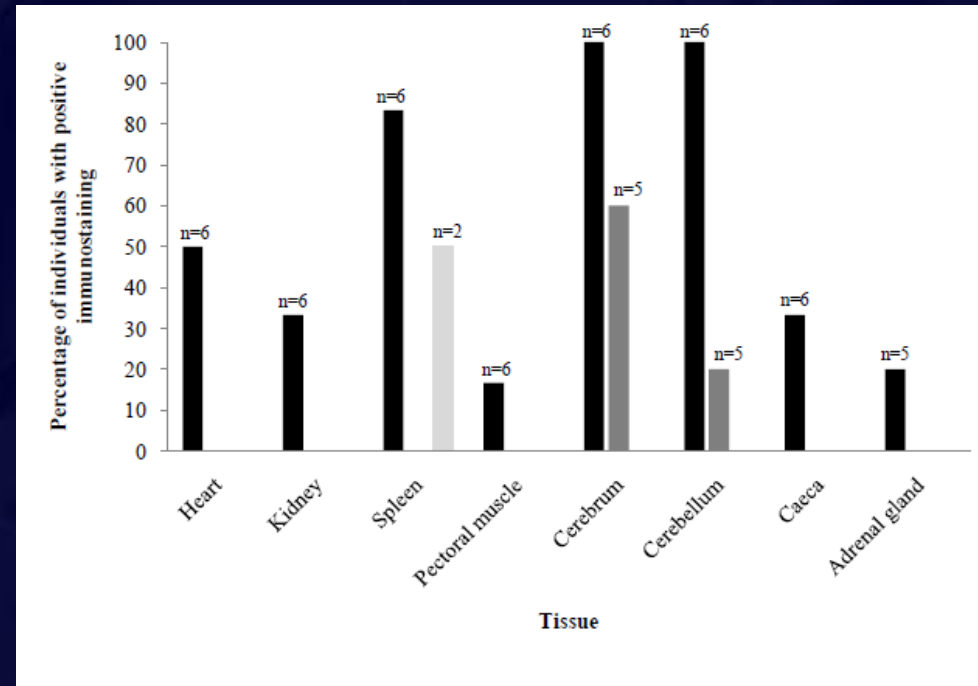


Lesión	Perdiz	Faisán
Emaciación	2/6	1/3
Hepatomegalia	2/6	0/3
Inyección vasos encefálicos	3/6	0/3
Palidez músculo pectoral	4/6	1/3
Palidez del páncreas	4/6	0/3
Contracción del miocardio	3/6	0/3
Inyección vasos epicárdicos	4/6	0/3
Palidez del miocardio	3/6	1/3
Engrosamiento del pericardio	1/6	2/3
Esplenomegalia	1/6	0/3
Palidez del bazo	0/6	1/3

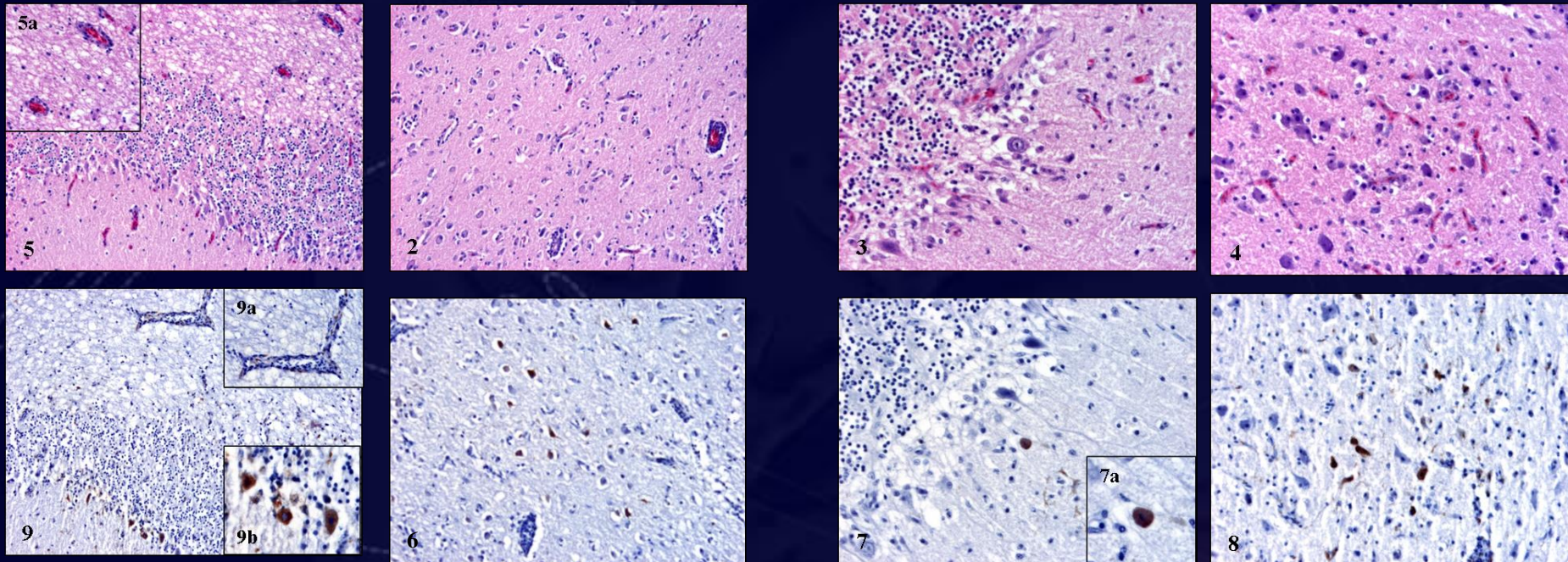


Tejido/Lesión	Perdiz	Faisán
Cerebro		
Neuronofagocitosis	2/6	0/3
Satelitosis	3/6	0/3
Gliosis	6/6	3/3
Manguitos perivasculares	5/6	3/3
Cerebelo		
Gliosis	0/6	2/3
Manguitos perivasculares	2/6	2/3
Necrosis células de Purkinje	2/6	3/3
Desaparición células de Purkinje	5/6	3/3
Bazo		
Engrosamiento capsular	5/6	2/3
Hemosiderosis	6/6	0/3
Infiltración de granulocitos	3/6	2/3
Hígado		
Infiltración inflamatoria (mixta)	2/6	0/3
Hemosiderosis	5/6	0/3
Necrosis	2/6	0/3
Riñón		
Infiltración inflamatoria (monon)	5/6	2/3
Necrosis tubular	2/6	2/3
Corazón		
Infiltración inflamatoria (monon)	2/6	0/3
Degeneración/necrosis miofibrilar	2/6	0/3
Pulmón		
Infiltración inflamatoria (monon)	1/6	2/3
Necrosis	1/6	2/3
Piel		
Infiltración inflamatoria (mixta)	3/6	0/3

BAGAZA VIRUS

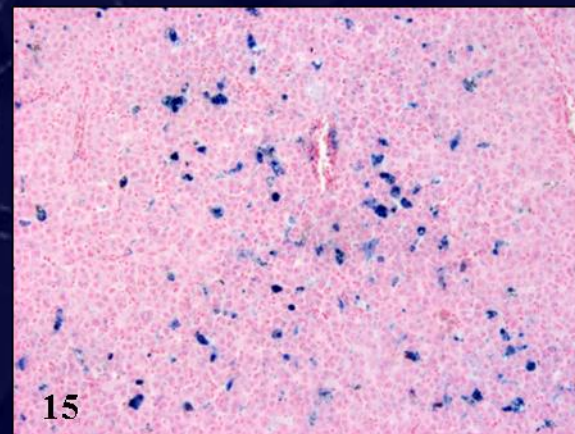
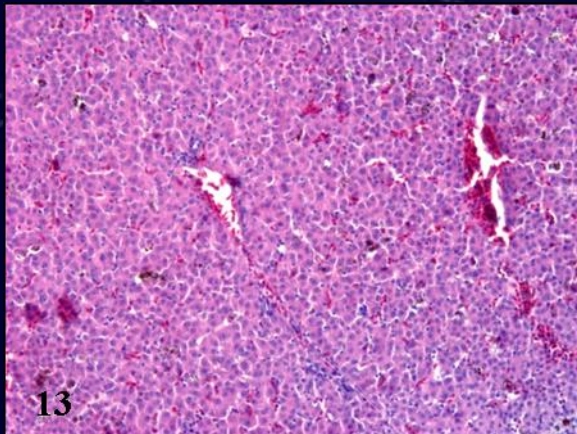
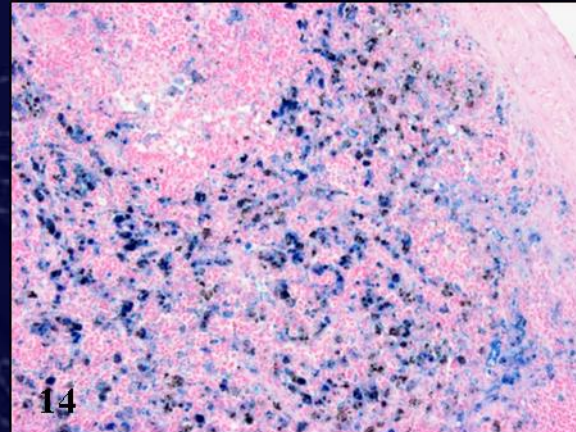
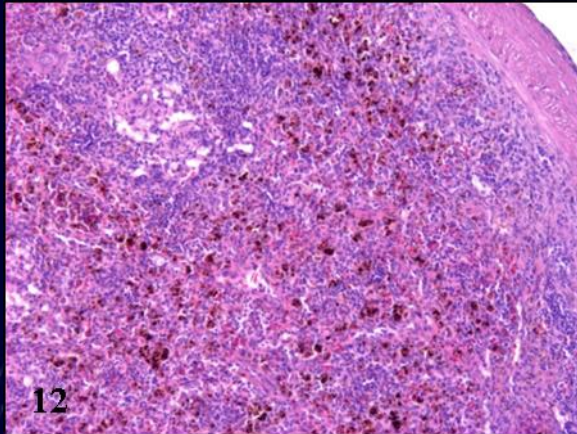


BAGAZA VIRUS



Diferente tropismo del virus en faisán y perdiz

BAGAZA VIRUS



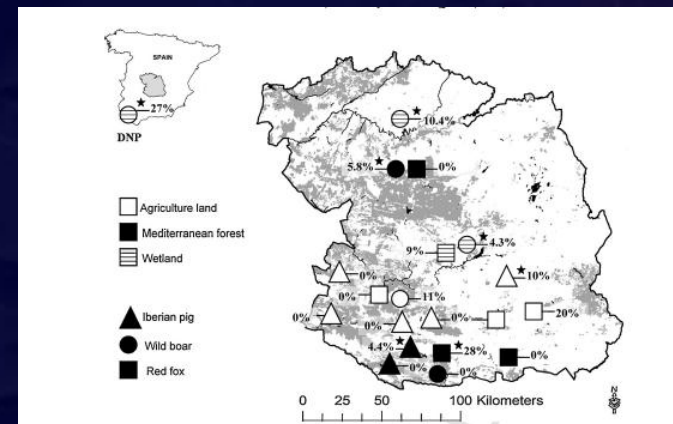
Hemosiderosis
severa
causada por
BAGV en
perdiz roja

BAGAZA VIRUS

- Primera vez que se detecta en Europa.
- Primera vez que se detecta en aves.
- BAGV patógeno tanto para perdiz como para faisán; mortalidad mayor en la primera (80% vs 30%).
- Ausencia de mortalidad en otras especies aviar?
- Vía de entrada del virus: desconocida.
- BAGV gran tropismo por el SNC de las aves que infecta.
- Diferencias en presencia y severidad de lesiones entre perdices, faisanes y paloma torcaz podría explicar la diferente patogenicidad.

Flavivirus: Vigilancia

- Epidemiovigilancia aves (Centros de recuperación, córvidos, aves cinegéticas?)
- Vigilancia vectores (No. de capturas)
- Mamíferos?



Boadella et al., 2011, Vector Borne Zoon. Dis., Gutierrez Guzman et al., 2012, Vet Micro, Garcia-Bocanegra et al., 2012, Vet J.; Randall et al., 2012, J. Wildl. Dis.