

## **El virus de la Coriomeningitis Leucocitaria: Un Patógeno Teratogénico no reconocido**

Virus de la Coriomeningitis linfocitaria (LCMV), el primer miembro de la familia arenavirus en ser aislado, es el agente causante de una zoonosis adquirida de ratones o hamster crónicamente virémicos (1). El espectro clínico de la infección humana adquirida de LCMV se extiende desde inaparente y asintomático a, en raros ejemplos, una enfermedad severa sintomática, sistémica, fatal del sistema nervioso central (SNC). La infección intrauterina de LCMV ha resultado en muerte fetal o neonatal, así como también hidrocefalo y corioretinitis en infantes (2-6). Nosotros hemos diagnosticado infección a LCMV congénita en tres infantes (7) y hemos organizado datos inéditos y publicados sobre tres infantes afectados más (8, G.R. Istre, com. pers.). Este informe resume brevemente los aspectos salientes de la infección en cinco de estos seis infantes Estadounidense y plantea las similitudes entre éstos y los aspectos observados anteriormente temprano en Europa. Nosotros sugerimos que LCMV es una causa más frecuente de enfermedad del SNC en recién nacidos que lo anteriormente reconocido.

La infección congénita de LCMV fue primero reconocida en Gran Bretaña en un infante que murió a los 12 días de edad (3). Subsecuentemente, la infección fetal con aborto espontáneo (2) y la infección congénita en infantes nacidos vivos con hidrocefalia y corioretinitis fueron documentados en Alemania (4), Francia (6), y Lituania (5). Nosotros hemos documentado recientemente la infección congénita a LCMV en tres infantes de Arizona (7) y se ha obtenido información que muestra tres neonatos adicionales desde Arizona, Nebraska (8), y Tejas (G.R. Istre, com. pers.). Los datos clínicos y de laboratorio detallados están disponibles para cinco de los seis infantes. Todos mostraron hidrocefalo no obstructivo con calcificaciones periventriculares, corioretinitis, y retardo psicomotor. Uno de los cinco infantes tuvieron sordera sensorineural. Ninguno de los infantes tenía anomalías cardíacas. Dos infantes habían tenido seguimiento de exámenes oftalmológicos y audiológicos que no han mostrado progresión de corioretinitis ni el desarrollo de déficits auditivos nuevos. Fueron excluidas las infecciones de *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus, *Herpes simplex* virus, rubéola, enterovirus, y *Treponema pallidum* por cultivo o serología en todos los infantes. El diagnóstico de infección LCMV congénita fue confirmada en todos de infantes por anticuerpo inmunofluorescente (IFA) y enzima inmuno ensayos (ELISA). Además, suero, LCR, orina, y los es-

pecímenes de lavado de garganta de dos infantes fueron inyectados en célula Vero en monocapas. No fueron detectados ni efecto citopático ni antígenos LCMV después de la incubación. Debido a que el aislamiento de virus fue sólo intentado después que la enfermedad fuera el primero diagnosticado cuando los niños tenían 10 meses de edad, falló el aislamiento de LCMV.

El diagnóstico de laboratorio de la infección de LCMV fue hecha generalmente por técnicas serológicas. La IFA es un método diagnóstico más sensible que la fijación de complemento o las técnicas de anticuerpo neutralizante (9,10). Los ELISAs más nuevos están ahora siendo usado para evaluar infantes congénitamente infectados. El análisis de los sueros y LCR de los niños y de muestras de sueros obtenidas simultáneamente de la madre brinda importante información si fue hecha tan pronto como sea posible después de el nacimiento.

Las madres de cuatro de los cinco infantes en este informe tuvieron una historia de enfermedad febril durante el embarazo, en contraste a una minoría de madres de infantes afectados anteriormente informada. La típica infección de LCMV en adultos es una enfermedad bifásica con fiebre, debilidad, mialgias, anorexia, náusea, vomito, faringitis, tos, y adenopatía seguida por defervescencia y una segunda fase de enfermedad del SNC. Sin embargo, los síntomas del SNC pueden aparecer sin ningún prodrome o puede no desarrollar nunca. La meningitis y meningoencefalitis son las más frecuentes manifestaciones neurológicas de enfermedad, aunque la mielitis, el síndrome de Guillain-Barré, y la sordera sensorineural han sido informadas (11). Entre 1941 y 1958, 8% a 11% de los síndromes virales del SNC en pacientes hospitalizados en Washington, D.C., el centro médico fue etiológicamente asociado con LCMV (12). La artritis, parotiditis, orquitis, miocarditis, y el salpullido también han sido notados (13). El interés clínico en LCMV, sin embargo, no ha sido mantenido, y la enfermedad es considerada rara vez a pesar de los mejores métodos serodiagnósticos.

Aunque una historia de contacto con roedores y su excreta es de utilidad diagnóstica, no está universalmente presente. Una historia de exposición maternal a roedores fue obtenida en tres de nuestros cinco infantes. Los ratones silvestres (*Mus musculus*) y los hamster infectados in útero con LCMV durante la viremia maternal desarrollan tanto viremia como viruria persistente. El virus se transmite a humanos por contacto animal directo; por contacto con la saliva infectante del

roedor, secreciones nasales, orina, excretas, es-  
perma, y leche; y por aerosoles infecciosos (1).  
La transmisión humano-humano no se ha docu-  
mentado. La distribución de LCMV es altamente  
variable dentro de las poblaciones de ratones.  
Las variaciones cíclicas, anuales, y estacionales  
en la infección y densidad de roedores ha sido  
postulada pero permanece inadecuadamente es-  
tudiada (14). El LCMV se difunde al humano en  
sitios rurales o cuando los hábitats humanos son  
subnormales.

Los roedores de laboratorio y mascotas  
infectados también han sido asociados con en-  
fermedad en humanos (1). Las encuestas seroló-  
gicas y los estudios clínicos han documentado  
tanto la infección humana epidémica y endémi-  
ca en Europa y en América. En Baltimore, 9,0%  
de los ratones de casa y 4,7% de los residentes  
han tenido anticuerpos medibles a LCMV (15, 16).

Nosotros hipotizamos que la infección  
LCMV congénita es generalmente subdiagnosti-  
cada y puede ser responsable de hidrocefalo con  
microcefalia o macrocefalia inexplicada, sorde-  
ra, ceguera, y retardado mental (tres de los cinco  
infantes en este informe fueron referidos para  
consulta de enfermedad infecciosa por genetis-  
tas pediátricos, y dos fueron referidos por neuró-  
logos pediátricos). No están disponibles datos pre-  
cisos que muestren la prevalencia y la persisten-  
cia de anticuerpos LCMV en infantes, niños, y  
adultos no seleccionados en diversas zonas geo-  
gráficas o en niños con deficiencia visual y/o  
auditivo inexplicado, microcefalia, y retardado.  
El aumento de actividades recreativas en ambien-  
tes rurales, rehabilitación y habitación en domi-  
cilios antiguamente infectados por roedores, y  
adquisición de roedores sin estudiar para uso de  
laboratorio o animales que ponen en un riesgos  
indefinido de LCMV de infección al feto, niños, y  
adultos. La necesidad de investigaciones adicio-  
nales para definir la frecuencia de infección de  
LCMV en humanos y poblaciones animales es cla-  
ra. La infección de LCMV puede ser mejor preve-  
nida por educación a los profesionales médicos  
y el público sobre los peligros de contacto con  
roedores infectos.

**Leslie L. Barton, M.D., \* C.J. Peters,  
M.D., + T.G. Ksiazek,**

\* University of Arizona Health Sciences  
Center, Department of Pediatrics and Steele  
Memorial Childrens Research Center, Tucson,  
Arizona, USA; +National Center for Infectious  
Diseases, Centers for Disease Control and  
Prevention, Atlanta, Georgia, USA

### **Agradecimientos:**

Agradecemos Drs. Jane Wilson, Gregory Istre,  
Stephen Chartrand, y Laurie Seaver por la informa-  
ción de pacientes; Dr. Matafija Seinbergas por su apo-  
yo entusiástico; y Ms. Amy Sites por el apoyo técnico.

### **Referencias**

1. Jahrling PB, Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis: a neglected pathogen of man. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:486-8.
2. Ackermann R, Stammer A, Armbruster B. Isolierung von Virus der lymphozytaren Choriomeningitis aus Abrasionsmaterial nach Kontakt der Schwangeren mit einem Syrischen Goldhamster (*Mesocricetus auratus*). *Infection* 1975;3:47-9.
3. Komrower GM, Williams BL, Stones PB. Lymphocytic choriomen- ingitis in the newborn: probable transplacental infection. *Lancet* 1955;1:697-8.
4. Ackermann R, Korver G, Turss R, Wonne R, Hochgesand P. Prenatal infection with the lymphocytic choriomeningitis virus. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;13:629-32.
5. Seinbergas MM. Hydrocephalus due to prenatal infection with the lymphocytic choriomeningitis virus. *Infection* 1976;4:185-91.
6. Chastel C, Bosshard S, Le Goff F, Quillien MC, Gilly R, Aymard M. Infection transplacentaire par le virus de la choriomeningite lymphocytaire: resultats d'une enquete serologique retrospective en France. *Nouv Press Med* 1978;7:1089-92.
7. Barton LL, Budd SC, Morfitt WS, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection in twins. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:942-6.
8. Larsen PD, Chartrand SA, Tomashek KY, Hauser LG, Ksiazek TG. Hydrocephalus complicating lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:528-31.
9. Lewis VJ, Walter PD, Thacker WL, Winkler WG. Comparison of three tests for the serological diagnosis of lymphocytic choriomeningitis virus infection. *J Clin Microbiol* 1975;2:193-7.
10. Lehmann-Grube F, Kallay M, Ibscher B, Schwartz R. Serologic diagnosis of human infections with lymphocytic choriomeningitis virus: comparative evaluation of seven methods. *J Med Virol* 1979;4:125-36.
11. Lehmann-Grube F. Diseases of the nervous system caused by lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses. In: *Handbook of clinical neurology*. New York: Elsevier, 1989;12:355-81.
12. Meyer HM, Johnson RT, Crawford, IP, Dascomb HE, Rogers NG. Central nervous system syndromes of «viral» etiology: a study of 713 cases. *Am J Med* 1960;33:4-47.
13. Lewis JM, Utz JP. Orchitis, parotitis and meningoencephalitis due to lymphocytic-choriomeningitis virus. *N Engl J Med* 1961;265:776-80.
14. Childs JE, Peters CJ. Ecology and epidemiology of arenaviruses and their hosts. In: *The Arenaviridae*. New York: Plenum, 1993:331-84.
15. Childs JE, Glass GE, Korch GW, Ksiazek TG, Leduc JW. Lymphocytic choriomeningitis virus infection and house mouse (*Mus musculus*) distribution in urban Baltimore. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:27-34.
16. Childs JE, Glass GE, Ksiazek TG, Rossi CA, Barrera Oro JG, Leduc JW. Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an intercity population. *Am J Trop Med Hyg* 1991;44:117-21.