

FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA: COMUNICACIÓN DE DOS CASOS EN ZONA NO ENDÉMICA

MANUEL I. GARCÍA GILI, ANA ZAMPETTI, MACARENA D. ASENCIO, CINTHIA S. LEONE, MAGALÍ GUTIÉRREZ, PATRICIA E. MINDLIN

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano

Resumen Presentamos el caso de una mujer de 38 años sin antecedentes personales relevantes, residente de Ciudad Autónoma de Buenos Aires, que consultó por fiebre, cefalea retroocular, mialgias, artralgias y exantema maculopapular pruriginoso en dorso de manos y pies de 6 días de evolución. El laboratorio presentaba linfopenia, trombocitopenia grave y hepatitis anictérica. El cónyuge había cursado internación tres semanas antes por un cuadro de similares características sin diagnóstico etiológico. Posteriormente, la paciente evolucionó con metrorragia y petequias axilares asociados a fotofobia, somnolencia y temblor fino de la lengua, con líquido cefalorraquídeo normal, cumpliendo tratamiento con ceftriaxona 2 g/día intravenoso por 7 días. La tomografía computarizada de abdomen y pelvis evidenciaba un hematoma de pared abdominal izquierdo. Se derivaron muestras serológicas al Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio I. Maiztegui para virus dengue, leptospirosis y hantavirus con resultados no reactivos y RT-PCR de virus Junín que resultó positiva. Retrospectivamente se realizó el diagnóstico del cónyuge por detección de anticuerpos IgG para virus Junín por ELISA y prueba de neutralización. Ninguno de los dos casos presentaba un nexo epidemiológico claro. Nuestro objetivo es remarcar la importancia de la sospecha clínica fuera de áreas endémicas.

Palabras clave: fiebre hemorrágica argentina, transmisión interhumana, suero, vacuna, virus

Abstract *Argentine hemorrhagic fever: report of two cases in a non-endemic area.* We present the case of a 38-year-old woman with no relevant medical history, resident of the City of Buenos Aires, who was admitted in hospital for presenting fever, retroocular headache, myalgia, arthralgia, and maculopapular pruritic rash on the back of the hands and feet of 6 days of evolution. Laboratory tests revealed lymphopenia, severe thrombocytopenia, and anicteric hepatitis. Her husband had been hospitalized three weeks earlier for a condition of similar characteristics without etiological diagnosis. Subsequently, it evolved with metrorrhagia and axillary petechiae associated with photophobia, drowsiness, and fine tremor of the tongue with normal cerebrospinal fluid, treated with intravenous ceftriaxone 2 g/day for 7 days. Computed tomography of abdomen and pelvis showed a left abdominal wall hematoma. Serological samples were sent to the National Institute of Human Viral Diseases Dr. Julio I. Maiztegui for dengue virus, leptospirosis and hantavirus with non-reactive results, and RT-PCR of Junín virus that was positive. Retrospectively, the spouse was diagnosed by detection of IgG antibodies to Junín virus by ELISA and neutralization tests. Neither of the two cases had a clear epidemiological link. Our aim is to highlight the importance of clinical suspicion outside of endemic areas.

Key words: Argentine hemorrhagic fever, interhuman transmission, serum, vaccine, virus

La fiebre hemorrágica argentina (FHA) es una infección zoonótica provocada por el virus Junín (JUNV), de la familia *Arenaviridae*. El vector natural es el ratón maicero *Calomys musculinus*, siendo las principales zonas endémicas el noroeste de la provincia de Buenos Aires, sur de Santa Fe y Córdoba y noreste de La Pampa¹.

La principal vía de transmisión es a través del contacto con excretas del vector infectado, ya sea por inhalación

de aerosoles o contacto directo de piel y mucosas. Si bien es infrecuente, también está descrito el contagio interhumano¹.

La evolución de la infección se caracteriza por un período de incubación con una media de 7 a 14 días y una fase clínica con un síndrome febril inespecífico, caracterizado por fiebre, astenia, cefalea retroocular, mialgias, artralgias, náuseas y vómitos. En algunos casos se presenta un exantema con predominio de la región axilar o cara interna del brazo. La infección subclínica varía entre 1% y 4.4% de los casos. Una pequeña proporción evoluciona con cuadros graves neuro-hemorrágicos, alcanzando una mortalidad del 30%^{1,2}.

El tratamiento dentro de los 8 días de instaurado el cuadro clínico es el plasma inmune de convalecientes,

Recibido: 12-VIII-2022

Aceptado: 16-IX-2022

Dirección postal: Manuel I. García Gili, Céspedes 2442 1°A, 1426 Buenos Aires, Argentina

e-mail: manugarciagili@gmail.com

el cual disminuye la mortalidad a cerca del 1%³. Existen estudios que evalúan el tratamiento con análogos de ribavirina pasados los 8 días de iniciado el cuadro clínico, pero que no demostraron una disminución de la mortalidad⁴.

El diagnóstico etiológico se realiza por métodos directos de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) del virus Junín y confirmación con ELISA y prueba de neutralización, con una sensibilidad de 98% y una especificidad de 76%⁵.

La vacuna Candid#1 se encuentra desde el año 2007 en el Calendario Nacional de Vacunación y está indicada en mayores de 15 años que residan o trabajen en áreas endémicas. Se trata de una vacuna a virus atenuado de producción nacional con una eficacia protectora del 95.5%⁶.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 38 años sin antecedentes personales relevantes, residente de Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), que consultó por fiebre, mialgias y artralgias generalizadas, cefalea retroocular de intensidad 5/10 y episodio único diarreico no disintérico de 6 días de evolución. El cónyuge había cursado internación tres semanas antes por un síndrome febril inespecífico asociado a linfopenia, trombocitopenia y hepatitis anictérica con alta hospitalaria sin diagnóstico etiológico.

Al ingreso mostraba un exantema maculopapular eritematoso pruriginoso en dorso de manos y pies con predominio en articulaciones metacarpofalángicas y dolor abdominal generalizado sin signos de irritación peritoneal, sin otras alteraciones. Se realizó examen de laboratorio que presentaba linfopenia (367/mm³) con resto de series normal, función renal y hepatograma normales. La radiografía de tórax y ecografía abdominal no presentaron hallazgos patológicos.

Se solicitaron serologías virales (virus de la inmunodeficiencia humana, de hepatitis A, de hepatitis C) y toxoplas-

mosis, que resultaron no reactivas, infección por virus de hepatitis B curada (anticuerpo anti-core reactivo, anticuerpo anti-antígeno de superficie reactivo, antígeno de superficie negativo), IgG de citomegalovirus y virus de Epstein Barr positivos, con PCR de virus respiratorios (SARS-CoV2, Influenza A y B, RSV) negativas.

Al tercer día de internación la paciente presentó profundización de la linfopenia (170/mm³), trombocitopenia grave (30 000 /mm³), prolongación del aPTT (50 seg) y elevación de transaminasas (AST: 162 U/L; ALT:103 U/L) sin hiperbilirrubinemia. Presentó además registros febriles diarios, metrorragia y aparición de edema facial a predominio bpalpebral bilateral y de labios.

Evolucionó de forma aguda con somnolencia, fotofobia y temblor fino de la lengua, evidenciándose petequias localizadas en la axila y cara interna del brazo izquierdo (Figura 1). Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro, que no mostró alteraciones densitométricas del parénquima, y punción lumbar con examen físicoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) de características normales, panel diagnóstico para meningitis/encefalitis (*FilmArray panel*) y cultivo de LCR fueron negativos. Inició empíricamente tratamiento con ceftriaxona 2 g/día EV por 7 días con hemocultivos y urocultivo negativos.

Posteriormente desarrolló dolor abdominal agudo en flanco izquierdo con caída del hematocrito, prolongación de aPTT (105 seg) con aumento del valor del Factor V (202%) y hepatitis (AST: 2134 U/L; ALT: 699 U/L). Se realizó TAC de abdomen y pelvis con contraste endovenoso que mostró hematoma de 60 mm de espesor que abarcaba desde hipocondrio hasta fosa iliaca izquierda, limitado a la pared abdominal izquierda con fuga de contraste (Figura 2), sin conducta quirúrgica de urgencia.

Se derivaron muestras serológicas al Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio I. Maiztegui para dengue (IgM DENV), leptospirosis (IgM-IgG por MAT) y hantavirus (IgM) con resultados no reactivas y RT-PCR de JUNV que resultó positiva. Dado que la sospecha clínica fue posterior al octavo día del inicio de síntomas no recibió tratamiento con plasma de convaleciente. Presentó buena evolución, logrando el egreso hospitalario.

Fig. 1.- Petequias en axila y cara interna de brazo izquierdo



Fig. 2.– Tomografía computarizada de abdomen y pelvis con hematoma limitado a la pared abdominal izquierda con fuga de contraste



Retrospectivamente se realizó diagnóstico del cónyuge por serología (anticuerpos IgG para virus Junín) por método de ELISA y prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT).

Este trabajo fue realizado en consonancia con los principios redactados en el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki).

Ambos pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado.

Discusión

Exponemos el caso de un matrimonio con FHA fuera de área endémica lo que determinó dificultades para llegar al diagnóstico. En junio del presente año la Sociedad Argentina de Infectología reportó un aumento de casos en áreas endémicas, principalmente en la región sanitaria IV de la provincia de Buenos Aires, con 6 casos confirmados notificados en los partidos de Pergamino y San Nicolás, ninguno de los cuales presentaba antecedente de vacunación con Candid#1⁷. Los dos casos que reportamos negaban haber viajado recientemente a zonas endémicas y no presentaban antecedente de vacunación con Candid#1.

El Boletín Epidemiológico semanal, Min. Salud CABA, correspondiente a la semana epidemiológica 29 del corriente año notificó ambos casos presentados. El caso de la mujer fue reportado como caso confirmado mientras que el del cónyuge como sospechoso, presentando seroconversión serológica de anticuerpos IgG. Se destaca que se trata de los primeros casos notificados en CABA desde 2008, siendo estos los boletines publicados más antiguos⁸.

Si bien se desconoce la fuente de exposición de ambos, resulta de interés el contagio secuencial que presentó la pareja, coincidiendo el período de convalecencia del hombre con el período de incubación de la mujer, lo que nos permite plantearnos la posibilidad de transmisión interhumana.

En un estudio retrospectivo de Maiztegui y col. que analizó 24 matrimonios con diagnóstico de FHA en ambos cónyuges se evidenció que en 96% de los casos el primer miembro que enfermó fue el hombre. Seis de las veinticuatro mujeres no tuvieron ningún tipo de contacto rural y una de ellas estuvo fuera de área endémica. Estos resultados indican que la FHA puede transmitirse manteniendo contacto íntimo con el enfermo, representando

esta una forma de adquisición de la enfermedad en áreas urbanas⁹. En otro trabajo realizado por Maiztegui et al. se comprobó la posibilidad del contagio interhumano por medio de un estudio prospectivo de 26 matrimonios con un cónyuge previamente internado por FHA. Se realizaron serologías en la fase aguda y a los 30, 60 y 90 días y se demostró seroconversión en la pareja del cónyuge infectado en 2 de las 26 parejas¹⁰.

Existen otros agentes causantes de fiebres hemorrágicas que comparten estructura antigénica y formas de transmisión con el JUNV. La fiebre hemorrágica boliviana (FHB) es causada por dos arenavirus: virus Machupo (MACV) o Chapare (CHAPV). El MACV tiene como reservorio natural al roedor *Calomys callosus* y es antigénicamente similar al virus Junín¹¹. El CHAPV se cree que tiene como huésped natural al roedor *Oligoryzomys microtis*. Se detectó ARN tanto de MACV como de CHAPV en muestras de sangre, orina y líquido seminal. En ambos casos, está descrita la transmisión interhumana, ligada al contacto íntimo con pacientes convalecientes^{11, 12}.

Otro arenavirus causante de fiebre hemorrágica es el virus de Lassa (LSAV), descrito en Nigeria en 1969. Tiene al ratón *Mastomys natalensis* como reservorio natural, y puede transmitirse entre personas por contacto directo de secreciones. Se han reportado además casos de transmisión sexual con pacientes recuperados¹³.

Como conclusión, remarcamos la importancia de la sospecha del contagio interhumano ante la presencia de casos de FHA fuera de área endémica a pesar de que esta forma de contagio es poco frecuente.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano por la contribución en la recolección de información epidemiológica.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Maiztegui JI. Clinical and epidemiological patterns of Argentine haemorrhagic fever. *Bull World Health Organ* 1975; 52: 567-75.
2. Weissenbacher MC, Sabattini MS, Avila MM, et al. Junin virus activity in two rural populations of the Argentine hemorrhagic fever (AHF) endemic area. *J Med Virol* 1983; 12: 273-80.
3. Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Damilano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet* 1979; 2: 1216-7.
4. Enria DA, Briggiler AM, Levis S, Vallejos D, Maiztegui JI, Canonico PG. Tolerance and antiviral effect of ribavirin in patients with Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 1987; 7: 353-9.
5. Lozano ME, Enria D, Maiztegui JI, Grau O, Romanowski V. Rapid diagnosis of Argentine hemorrhagic fever by reverse transcriptase PCR-based assay. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1327-32.
6. Maiztegui JI, McKee KT Jr, Barrera Oro JG, et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. AHF Study Group. *J Infect Dis* 1998; 177: 277-83.
7. Sociedad Argentina de Infectología. Fiebre Hemorrágica Argentina: un viejo conocido que sigue vigente. SADI. Comisión de Emergentes y Enfermedades Endémicas. En: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1547-fiebre-hemorragica-argentina-un-viejo-conocido-que-sigue-vigente.html> redactado en 2022; consultado junio 2022.
8. Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires, Gerencia Operativa de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal. Agosto 2022. N° 311. Año 7. En: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/bes_311_vf.pdf; consultado junio 2022.
9. Briggiler AM, Enria DA, Feuillade MR, Maiztegui JI. Contagio interhumano e infección clínica con virus Junín en matrimonios residentes en el área endémica de fiebre hemorrágica argentina. *Medicina (B Aires)* 1987; 47: 565.
10. Briggiler AM, Enria DA, Feuillade MR, Maiztegui JI. Contagio interhumano e infección inaparente con virus Junín en matrimonios del área endémica de fiebre hemorrágica argentina. *Medicina (B Aires)* 1987; 47: 565.
11. Silva-Ramos CR, Faccini-Martínez AA, Calixto OJ, Hidalgo M. Bolivian hemorrhagic fever: a narrative review. *Travel Med Infect Dis* 2021; 40: 102001.
12. Loayza Mafayle R, Morales-Betoulle ME, Romero C, et al. Chapare hemorrhagic fever and virus detection in Rodents in Bolivia in 2019. *N Engl J Med* 2022; 386: 2283-94.
13. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2019; 33: 1027-43.