

## EDITORIAL

### **The puzzle of new etiological agents in the Americas: Punta del Toro virus another piece?**

#### **El rompecabezas de los nuevos agentes etiológicos en las Américas: ¿Virus Punta del Toro, otra pieza?**

In a recent study of undifferentiated tropical fevers in an endemic area of Colombia, it was shown that not all acute fevers are caused by the dengue virus (1). The complex clinical-epidemiological panorama of tropical fevers has become a puzzle of difficult resolution due to the appearance of new etiological agents in the Americas such as Chikungunya and Zika. For the differential diagnosis Hantavirus, Arenavirus, Orupuche, tick thrombocytopenic virus, Heartland virus, leptospira and malaria should be considered.

Recently in Panama, 4,852 serum samples from patients suspected of having dengue were analyzed. However, of these samples, 1,667 (34%) were negative for dengue (2). Of the negative samples, 201 of them were analyzed by amplifying the gene L (long), highly conserved for Phelobovirus RNA (family Bunyaviridae). The gene L detects the viruses Toscana, Naples, Sicilian, Avocado, Punta del Toro and Rift Valley. Phylogenetic analyzes demonstrated the presence of the Punta del Toro virus (PTV), which is closely related to the Cocle, Capira, Campana, Buenaventura and Leticia viruses, the latter detected in Colombia in 1964 and 1987 in Valle del Cauca and Amazonas respectively (2-6).

The Buenaventura virus was cultivated from *Lutzomyia* sp species collected in the forests of the Colombian Pacific coast, near the city of Buenaventura. Those arboviruses studies were carried out

En un estudio reciente sobre fiebres tropicales indeferenciadas en una área endémica de Colombia, se demostró que no todas las fiebres agudas son causadas por el virus del dengue (1). El complejo panorama clínico-epidemiológico de las fiebres tropicales se ha convertido en un rompecabezas de difícil resolución debido a la aparición de nuevos agentes etiológicos en las Américas como Chikungunya y Zika. Para el diagnóstico diferencial se deben considerar Hantavirus, Arenavirus, Orupuche, virus trombocitopénico de las garrapatas, virus de Heartland, leptospira y malaria.

Recientemente en Panamá se analizaron 4.852 muestras de suero de pacientes sospechosos de padecer dengue. Sin embargo, de esas muestras, 1.667 (34%) fueron negativas para dengue (2). De las muestras negativas, 201 de ellas fueron analizadas amplificando el gen L (largo); altamente conservado para los ARN Phelobovirus (familia *Bunyaviridae*). El gen L, detecta los virus Toscana, Naples, Sicilian, Aguacate, Punta del Toro y Valle del Rift. Los análisis filogenéticos demostraron la presencia del virus Punta del Toro (PTV) el cual está relacionado cercanamente con los virus Cocle, Capira, Campana, Buenaventura y Leticia, estos últimos detectados en Colombia en 1964 y 1987 en el Valle del Cauca y Amazonas respectivamente (2-6).

El virus de Buenaventura fue cultivado a partir de especies *Lutzomyia* sp recolectadas en los bosques de la costa pacífica colombiana, cerca de la ciudad de Buenaventura. Esto

between 1964 and 1984 by the CDC (4) (<https://wwwn.cdc.gov/arbocat/default.aspx>) and Tesh et al (5). Leticia virus was obtained as a single isolate from specimens of *Lutzomyia* sp collected near the city of Leticia, in the Colombian Amazonas area (4,5). In contrast, attempts to cultivate and isolate PTV in Panama were unsuccessful (2). These Bunyaviruses are transmitted by sandfly mosquitoes, although some are transmitted by ticks, but their role in human and animal pathogenesis is still unknown.

Sandflies are reportedly implicated in the transmission of PTV in Panama. *Lutzomyia* sp develops in humid tropical places, such as caves, animal burrows and tree barks (3). Panama, Brazil and Colombia share borders with high frequency of passengers and their tropical habitats are in fact equal. These countries also share the problem of logging and the disappearance of natural habitats of some species. The vectors appear to have adapted to these modifications, contributing to the propagation of some diseases transmitted by vectors not yet discovered (7). *Lutzomyia* sp seems to adapt to urban or semi-rural areas, and for the case of PTV, Rift Valley virus, other mosquitoes such as *Culex* and *Aedes* sp must be studied for the presence of Bunyaviridae.

From the clinical point of view, it is important to analyze that the symptoms of PTV are similar to those of the tropical acute fevers prevalent in tropical America (1,2). Fever, headache, retroorbital pain, myalgia, leukopenia and low back pain are common among PTV symptoms, except for the rash that in the Panamanian study was more frequent in patients with dengue than in PTV (22% vs 54%; Ratio 0.23, 95% CI 0.08-0.66,  $p=0.01$ ) (2). In the cases of patients infected by PTV in Panama, none showed hemorrhagic syndrome or shock (2).

estudios de arbovirus fueron llevados a cabo entre 1964 y 1984 por el CDC (4) (<https://wwwn.cdc.gov/arbocat/default.aspx>) y Tesh et al (5). El virus de Leticia se obtuvo como un único aislado a partir de especímenes de *Lutzomyia* sp recolectadas cerca de la ciudad de Leticia, en el Amazonas colombiano (4,5). En contraste, intentos para cultivar y aislar el PTV en Panamá fueron infructuosos (2). Estos Bunyavirus son transmitidos por mosquitos flebótomos, aunque existen algunos transmitidos por garrapatas, pero aún se desconoce su papel en la patogénesis humana y animal.

Los flebótomos al parecer son los implicados en la transmisión del PTV en Panamá. *Lutzomyia* sp se desarrolla en lugares tropicales húmedos, como cuevas, madrigueras de animales y cortezas de árboles (3). Panamá, Brasil y Colombia comparten fronteras con alta frecuencia de pasajeros y sus habitats tropicales son de hecho iguales. Estos países también comparten el problema de la tala de los bosques y la desaparición de habitats naturales de algunas especies. Los vectores parecen haberse adaptado a estas modificaciones, contribuyendo con la propagación de algunas enfermedades transmitidas por vectores aun no descubiertas (7). *Lutzomyia* sp parece adaptarse a zona urbanas o semirurales, y para el caso de PTV, virus del valle del Rift, otros mosquitos como *Culex* y *Aedes* sp deben ser estudiados para detectar la presencia de *Bunyaviridae*.

Desde el punto de vista clínico es importante analizar que los síntomas del PTV son similares a los de las fiebres agudas tropicales prevalentes en la América tropical (1,2). Fiebre, dolor de cabeza, dolor retroorbital, mialgia, leucopenia y lumbalgia, son frecuentes entre los síntomas del PTV, con excepción del exantema que en el estudio Panameño resultó más frecuente en pacientes con dengue que con PTV (22% vs 54%; odds ratio 0.23, 95% CI 0.08-0.66;  $p=0.01$ ) (2). En los casos de los pacientes infectados por PTV en Panamá, ninguno mostró síndrome hemorrágico ni shock (2).

In late editorials, the possibility of the arrival of new etiological agents to take into account in the differential diagnosis of acute tropical fevers such as Chikungunya (alphavirus), Zika (flavivirus), Oropuche (Bunyaviridae), Heartland (Bunyaviridae). The PTV (Bunyaviridae) seems to be in several tropical areas of Colombia, and it is therefore urgent to establish an epidemiological surveillance of vectors and compatible cases. Finally, the phylogenetic proximity of the Buenaventura and Leticia viruses to the PTV suggests that in Colombia, strains of Bunyaviridae with pathogenic capacity, such as PTV, that produce clinical cases compatible with arbovirus infections could be circulated.

En editoriales pasados se advirtió sobre la posibilidad de la llegada de nuevos agentes etiológicos para tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las fiebres tropicales agudas inderenciadas, como Chikungunya (alfavirus), Zika (flavivirus), Oropuche (*Bunyaviridae*), Heartland (*Bunyaviridae*). El PTV (*Bunyaviridae*), parece que podría estar en diversas zonas tropicales de Colombia, por lo que urge establecer una vigilancia epidemiológica de los vectores y de casos compatibles. Finalmente, la cercanía filogenética de los virus Buenaventura y Leticia con el PTV, sugiere que en Colombia podrían circular cepas de *Bunyaviridae* con capacidad patógena como el PTV que produzcan casos clínicos compatibles con infecciones por arbovirus.

**Salim Mattar V. Ph.D.**

**Marco González T. M.Sc.**

## REFERENCES

1. Mattar S, Tique V, Miranda J, Montes E, Garzon D. Undifferentiated tropical febrile illness in Cordoba, Colombia: Not everything is dengue. *J Infect Public Health* 2017; S1876-0341(16)30153-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2016.09.014>
2. Gundacker ND, Carrera J, Castillo M, Díaz Y, Valenzuela J, Tamhane A, et al. Clinical Manifestations of Punta Toro Virus Species Complex Infections, Panama, 2009. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(5):872-874. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2305.161925>.
3. Palacios G, Wiley MR, Travassos da Rosa APA, Guzman H, Quiroz E, Savji N, et al. Characterization of the Punta Toro species complex (genus Phlebovirus, family Bunyaviridae). *J Gen Virol* 2015; 96(8):2079-85. doi: <https://dx.doi.org/10.1099/vir.0.000170>
4. CDC. Arbovirus Catalog. [en línea] Centers for Disease Control and Prevention. 2015. URL Disponible en: <https://wwwn.cdc.gov/arbocat/>
5. Tesh RB, Chaniotis BN, Peralta PH, Johnson KM. Ecology of viruses isolated from Panamanian phlebotomine sandflies. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23(2):258-269.
6. Valderrama A, Garcia Tavares M, Andrade Filho JD. Anthropogenic influence on the distribution, abundance and diversity of sandfly species (Diptera: Phlebotominae: Psychodidae), vectors of cutaneous leishmaniasis in Panama. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106(8):1024-1031.
7. Salim Mattar V., Marco González T. ¿Adaptación de los vectores a los microorganismos o adaptación de los microorganismos a los vectores? *Rev MVZ Cordoba* 2016; 21(3):5477-5479.