

EDITORIAL

The Madariaga virus follows the footsteps of the Chikungunya and Zika viruses

El virus Madariaga le sigue los pasos a los virus Chikungunya y Zika

Viruses transmitted by arthropods are the cause of important encephalitis. Several equine encephalitis viruses belong to the family *Togaviridae* genus *Alphavirus*, besides Chikungunya and Mayaro, there are the Western encephalitis viruses (WEEV), Venezuelan equine encephalitis (VEEV) and Eastern equine encephalitis (EEEV). EEEV was previously classified into four different lineages / subtypes (I to IV) (1,2). The South American strains (SA) (lineages II-IV), which include isolates from South and Central America, are genetically different in contrast to the strains of North America (NA) that belong to lineage I (3). Due to genetic divergence and significant differences in ecology and pathogenesis, the South American isolates of EEEV were recently classified as a different species that was named Madariaga virus (1).

As mentioned before, the MADV and VEEV viruses belong to the family *Togaviridae*, genus *Alphavirus*. They are single-stranded positive-sense RNA viruses transmitted by mosquitoes. Both circulate widely in the American continent. In South and Central America (Figure 1), VEEV produces a spectrum of diseases in humans, ranging from undifferentiated fevers to deadly hemorrhagic encephalitis. However, unlike the EEEV of North America, MADV, formerly known as equine encephalitis of Eastern South America, was not associated with outbreaks in humans before 2010 when the first MADV outbreak was reported in the Darién region of Panama (Figure 1).

During this outbreak, more than 100 suspected encephalitis cases with 19 hospitalizations of MADV and VEEV were reported. The MADV was confirmed in 13 cases, the VEEV in 11 and a case of coinfection between these viruses was observed; 50 equines were also infected with MADV (2). Before the Darien outbreak, in South America only three cases of EEEV in humans had been reported in Brazil and Trinidad. Unlike the epidemiological profile in South America, between 2004 and 2013 in North America an average of eight human cases of neuroinvasive disease due to EEEV have been observed (Figure

Los virus transmitidos por artrópodos son causa de importantes encefalitis. Varios virus de las encefalitis equinas pertenecen a la familia *Togaviridae* género *Alphavirus*, además de Chikungunya y Mayaro, están los virus de la encefalitis del oeste (WEEV), encefalitis equina venezolana (VEEV) y encefalitis equina del este (EEEV). La EEEV se clasificó previamente en cuatro linajes / subtipos distintos (I - IV) (1, 2). Las cepas sudamericanas (SA) (linajes II-IV), que incluyen los aislamientos de América del Sur y Central, son genéticamente diferentes en contraste con las cepas de América del Norte (NA) que pertenecen al linaje I (3). Debido a la divergencia genética y a las diferencias significativas en la ecología y la patogénesis, los aislamientos de América del Sur de EEEV se clasificaron recientemente como una especie distinta la que se denominó virus Madariaga (MADV)(1).

Como se mencionó antes, el virus MADV y VEEV pertenecen a la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*. Son virus ARN de sentido positivo monocatenarios transmitidos por mosquitos. Ambos circulan ampliamente por el continente americano. En América del Sur y Central (Figura 1), el VEEV produce un espectro de enfermedades en los humanos, que van desde fiebres indiferenciadas hasta las encefalitis hemorrágicas mortales. Sin embargo, a diferencia del EEEV de América del Norte, el MADV, antes conocido como encefalitis equina del Este Sur Americano, no se asoció con brotes en humanos antes de 2010 cuando fue reportado el primer brote del MADV en la región del Darién en Panamá (Figura 1).

Durante este brote, MADV y VEEV se presentaron más de 100 casos sospechosos por encefalitis con 19 hospitalizaciones. El MADV se confirmó en 13 casos, el VEEV en 11 y se observó un caso de coinfección entre estos virus; 50 equinos también fueron confirmados con MADV (2). Antes del brote del Darién, en Sur América solo había tres casos notificados de EEEV en humanos en Brasil y Trinidad. A diferencia del perfil epidemiológico en América del Sur, en América del Norte se ha informado un promedio de ocho casos humanos de enfermedad neuroinvasiva por EEEV entre

1) (1). From the epidemiological perspective, it is interesting to note that when comparing MADV and VEEV epidemics and epizootics, the latter are explosive and involve equine amplification, which have resulted in 100,000 or more cases in humans and thousands of equine deaths in Latin America.

2004 y 2013 (1) (Figura 1). Desde la perspectiva epidemiológica es interesante observar que al comparar las epidemias y epizootias de MADV y VEEV estas últimas son explosivas e involucran la amplificación equina las cuales han resultado en 100.000 casos o más en humanos y miles de muertes de equinos en América Latina.

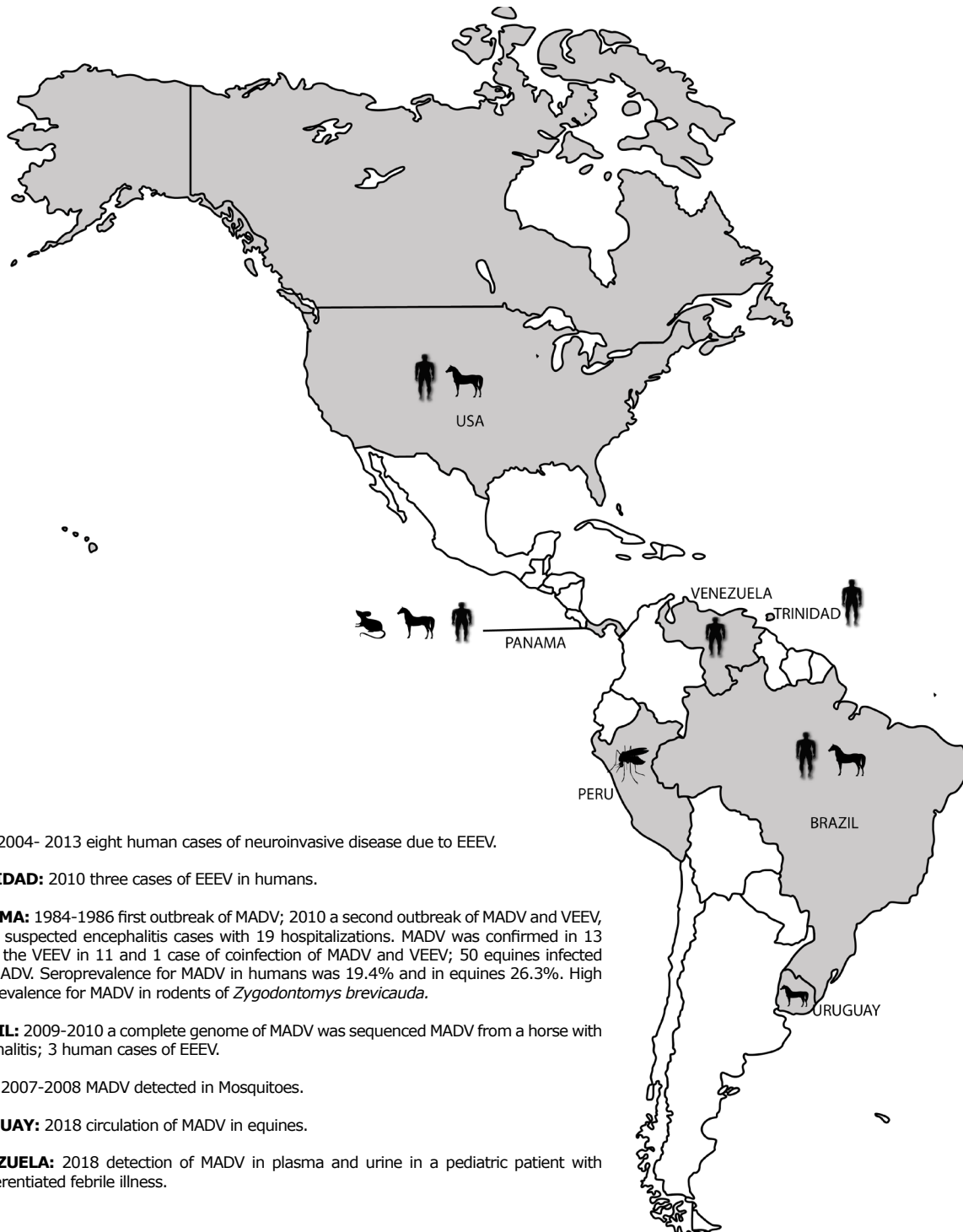


Figure 1. Studies of Madariaga virus in animals and humans in the Americas.

MADV is transmitted by mosquitoes and little is known about its epidemiology and its transmission cycle. The *Culex* species of the *melanoconion* subgenus have been incriminated as enzootic vectors in Latin America for MADV and VEEV. It is believed that both viruses are maintained in stable enzootic cycles between epizootics and epidemics. Current evidence suggests that rodents are the main hosts in the VEEV enzootic cycles, while definitive evidence is lacking for MADV enzootic hosts in Latin America (2).

In a study conducted in Panama, the authors investigated possible host animals for MADV and compared the findings with VEEV, a genetically similar endemic virus. They found that *Zygodontomys brevicauda*, a wild short-tailed mouse, had the highest seroprevalence for MADV (Figure 1). This rodent is most frequently found in pastures and agricultural lands, including Colombia (4). In the study, the authors found that the risk factors for humans to MADV were the tasks associated with agriculture and livestock. Regarding the VEEV, the animal with the highest seroprevalence was the long-legged rice rat *Transandinomys bolivaris*, which is commonly found in forests and the epidemiological risk factors were similar to those of MADV. Interestingly, having antibodies against any of both viruses, decreased the risk of being positive for the other. An increase in prevalence was observed with age for VEEV, which confirmed that Venezuelan equine encephalitis is endemic in the Panama region as well as in Colombia and Venezuela. This association was absent for MADV, suggesting that this virus recently emerged infecting humans (2).

In the outbreak of Panama in 2010, serum samples from family relatives of confirmed cases were analyzed, as well as cases of equines that presented neurological signs. Samples were analyzed using the haemagglutination inhibition test and neutralization plaque reduction test. The results showed that seroprevalence for MADV in humans was 19.4% (Figure 1), VEEV 33.3% and Mayaro virus 1.4%. Compared with individuals aged 2 to 20 years, older people (21≥41 years old) were five times more likely to have antibodies against VEEV, while the prevalence rate of MADV was independent of age. The general seroprevalence of MADV in equines was 26.3%, VEEV 29.4%, West Nile virus (WNV) 2.6% and St. Louis encephalitis virus (SLEV) 63%. The work showed that multiple arboviruses are circulating in human and equine populations in Panama. The low seroprevalence found in young patients is thought to be related to a recent MADV exposure of the resident population in that region (3).

El MADV es transmitido por mosquitos y poco se conoce de su epidemiología y su ciclo de transmisión. Las especies *Culex* del subgénero *melanoconion* han sido incriminadas como vectores enzooticos en América Latina para MADV y VEEV. Se cree que ambos virus se mantienen en ciclos enzooticos estables entre epizootias y epidemias. La evidencia actual sugiere que los roedores son los principales hospederos en los ciclos enzooticos del VEEV, mientras que hace falta evidencia definitiva de los hospederos enzooticos del MADV en América Latina (2).

En un trabajo realizado en Panamá, los autores investigaron posibles animales hospedadores del MADV y compararon los hallazgos con el VEEV, un virus endémico genéticamente similar. Encontraron que *Zygodontomys brevicauda*, un ratón silvestre de cola corta, tuvo la mayor seroprevalencia para MADV (Figura 1). Este roedor se encuentra con mayor frecuencia en pastizales y tierras agrícolas, incluido Colombia (4). En el estudio, los autores hallaron que los factores de riesgo para los humanos al MADV fueron las labores asociadas a la agricultura y a la ganadería. Con respecto al VEEV, el animal con mayor seroprevalencia fue la rata del arroz de patas largas *Transandinomys bolivaris*, la cual se encuentra comúnmente en los bosques y los factores de riesgo epidemiológicos fueron similares a los del MADV. Curiosamente, el tener anticuerpos contra cualquiera de los dos virus, disminuyó el riesgo de ser positivo para el otro. Se observó un aumento de la prevalencia con la edad para VEEV, lo que confirmó que la encefalitis equina Venezuela VEEV es endémica en la región de Panamá al igual que en Colombia y Venezuela. Esta asociación estuvo ausente para MADV, lo que sugiere que este virus surgió recientemente infectando a los humanos (2).

Estudios seroepidemiológicos del brote del 2010 en Panamá con muestras de suero de familiares de los casos confirmados, así como de los casos de equinos que presentaron signos neurológicos, fueron analizadas utilizando el test de inhibición de la hemaglutinación y neutralización por reducción de placa. Los resultados indicaron que la seroprevalencia para MADV en humanos fue del 19.4% (Figura 1), VEEV del 33.3% y el virus Mayaro del 1.4%. En comparación con los individuos de 2 a 20 años, las personas de mayor edad (21≥41 años) tuvieron cinco veces más probabilidades de tener anticuerpos contra VEEV, mientras que la tasa de prevalencia de MADV fue independiente de la edad. La seroprevalencia general de MADV en équidos fue del 26.3%, VEEV 29.4%, virus del Nilo Occidental (WNV) del 2.6% y virus de la encefalitis de San Louis (SLEV) del 63%. El trabajo demostró que múltiples arbovirus están circulando en poblaciones humanas y equinas en Panamá. La baja seroprevalencia encontrada en pacientes jóvenes, se cree que está relacionada con una exposición reciente al MADV de la población residente en esa región (3).

On the other hand, there is an important divergence between equine encephalitis of eastern of North America and MADV, which means that there could be differences in the transmission cycles and the virulence of the strains. Studies in Peru revealed that although MADV isolation of mosquitoes that feed on humans was common (Figure 1), MADV was not isolated in patients with acute fever and the overall seroprevalence was very low (2). In 1973 an equine outbreak of MADV in Panama was investigated and it was found that none of the 1700 human analyzed in the region were seropositive for MADV. The phylogenetic analysis of MADV strains isolated in the 2010 outbreak revealed that the circulating virus was very similar to the 1984 and 1986 from Panama isolates and associated with outbreaks in horses and therefore was not a recently imported strain.

The mechanism of enzootic circulation and the factors of the emergence or perhaps reemergence of MADV as a human pathogen remains unknown (2). In 2009 in the state of Paraíba, Brazil, MADV was isolated from a horse with encephalitis and the complete genome was sequenced. In Uruguay, although the seroprevalence was low, the circulation of MADV in equines was also detected (5); confirming that MADV could be a reemerging pathogen in the Americas (1).

On the other hand, Eastern equine encephalitis and currently MADV, is not diagnosed due to the lack of diagnostic tools, as well as the wide overlap of signs and symptoms with dengue, Chikungunya, Zika and other acute febrile infectious diseases. Up to 10% of clinical cases of dengue in neo-tropical regions in Latin America can be VEEV (2). In that sense, recently in Venezuela, the identification of the Madariaga virus (MADV) was reported in plasma and urine samples of a child with acute, undifferentiated febrile disease. The clinical history data suggest a mild infection without encephalitis, but it has symptoms similar to those observed with other arbovirus infections such as dengue and Zika (6).

In Colombia we do know little about MADV, we do little know its vectors, and its reservoirs, or it has circulated in humans or equines. As MADV is not reported, we have neglected its surveillance and may be the virus is dormant and preparing to jump to the scene of emerging viruses as happened recently with Chikungunya and Zika viruses.

De otro lado, existe una importante divergencia entre la encefalitis equina del este de América del Norte y el MADV, lo que significa que podrían existir diferencias en los ciclos de transmisión y la virulencia de las cepas. Los estudios en Perú revelaron que si bien el aislamiento de MADV de mosquitos que se alimentan de humanos era común (Figura 1), no se aisló MADV en pacientes con fiebre aguda y la seroprevalencia general fue muy baja (2). En 1973 se investigó un brote equino de MADV en Panamá y se encontró que ninguno de los 1700 humanos analizados de la región fue seropositivo para MADV. El análisis filogenético de cepas de MADV aisladas en el brote de 2010 reveló que el virus circulante fue muy similar a los aislamientos de Panamá de 1984 y 1986 asociados con brotes en equinos y por lo tanto no era una cepa recientemente importada.

El mecanismo de la circulación enzoótica y los factores de la emergencia o quizás reemergencia del MADV como patógeno humano siguen siendo desconocidos (2). En el estado de Paraíba (Brasil) en 2009 se aisló el MADV de un caballo con encefalitis y se logró secuenciar el genoma completo. En Uruguay aunque la seroprevalencia fue baja, también se detectó la circulación de MADV en equinos (5); lo que confirma que el MADV podría ser un patógeno reemergente en las Américas (1).

De otra parte, las encefalitis equinas del Este y actualmente el MADV, no se diagnostica debido a la falta de herramientas de diagnóstico, así como a la amplia superposición de signos y síntomas con el dengue, Chikungunya, Zika y otras enfermedades infecciosas febriles agudas. Hasta el 10% de los casos clínicos de dengue en regiones neotropicales en América Latina pueden ser VEEV (2). En ese sentido, recientemente en Venezuela se reportó la identificación del virus Madariaga (MADV) en muestras de plasma y orina de un niño con enfermedad febril aguda no diferenciada. Los datos de la historia clínica sugieren una leve infección sin encefalitis, pero cursó con síntomas similares a los observados con otras infecciones por arbovirus como el dengue y el Zika (6).

En Colombia sabemos poco del MADV, conocemos pocos sus vectores y sus reservorios o si ha circulado en humanos o equinos. Al no estar reportado hemos descuidado su vigilancia y quizás pueda estar latente y preparándose para saltar a la escena de los virus emergentes tal como sucedió hace poco tiempo con los virus del Chikungunya y del Zika.

The recent appearance in Colombia of measles and polio as a result of the dramatic migration of Venezuelans could be the trigger for the introduction of MADV to Colombia. Do not be surprised; we must remember how the emergence of Chikungunya and Zika viruses happened in South America. Sometimes we forget that we have borders with Panama where the MADV seems to be reactivating, Will the Darien region be the natural geographical barrier that will contain the expansion of the virus? Or is it very naive to think this?

La reciente aparición en Colombia del sarampión y del polio producto de la dramática migración de venezolanos podría ser el detonante de la introducción del MADV a Colombia. Para no sorprenderse hay que recordar la forma como sucedió la emergencia de los virus Chikungunya y Zika en Sur América. Algunas veces olvidamos que tenemos fronteras con Panamá en donde el MADV parece estar reactivándose. ¿Será la región del Darién la barrera geográfica natural la que contendrá la expansión del virus? ¿O es muy ingenuo pensar esto?

Salim Mattar V¹ Ph.D.

Marco González T¹ M.Sc.

¹Universidad de Córdoba, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Montería, Colombia

REFERENCES

1. Silva MLCR, Auguste AJ, Terzian ACB, Vedovello D, Riet-Correa F, Macário VMK, et al. Isolation and Characterization of Madariaga Virus from a Horse in Paraíba State, Brazil. *Transbound Emerg Dis.* 2017; 64(3):990-993. DOI: 10.1111/tbed.12441.
2. Vittor AY, Armien B, Gonzalez P, Carrera J, Dominguez C, Valderrama A, et al. Epidemiology of Emergent Madariaga Encephalitis in a Region with Endemic Venezuelan Equine Encephalitis: Initial Host Studies and Human Cross-Sectional Study in Darien, Panama. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(4):e0004554. doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004554>
3. Carrera JP, Bagamian KH, Travassos AP, Wang E, Beltran D, Gundaker ND, et al. Human and Equine Infection with Alphaviruses and Flaviviruses in Panamá during 2010: A Cross-Sectional Study of Household Contacts during an Encephalitis Outbreak. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98(6):1798-1804. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0679>
4. Mattar VS, Guzmán TC, Calderón RA, González TM. Infecciones por arenavirus. *Rev MVZ Cordoba.* 2017; 22(Supl):6089-6100. DOI: <http://dx.doi.org/10.21897/rmvz.1078>
5. Burgueño A, Frabasile S, Díaz LA, Cabrera A, Pisano MB, Rivarola ME, et al. Genomic Characterization and Seroprevalence Studies on Alphaviruses in Uruguay. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98(6):1811-1818. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0980>
6. Blohm GM, Lednicky JA, White SK, Mavian CN, Márquez MC, González-García KP. Madariaga Virus: Identification of a Lineage III Strain in a Venezuelan Child With Acute Undifferentiated Febrile Illness, in the Setting of a Possible Equine Epizootic. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(4):619-621. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy224>.