

EDITORIAL

Heartland virus: a novel and emerging tick-borne encephalitis

Virus Heartland: una nueva y emergente encefalitis transmitida por garrapatas

Heartland virus (HRTV) is a *Bunyaviridae*, phlebovirus that it has recently emerged as the causative agent of human disease characterized by thrombocytopenia and leukopenia in the United States and China. It seems to be the HRTV has been also reported in China, Japan and Korea. Recently the first fatal case of HRTV disease in an 80-year-old Tennessee resident was reported (1).

Amblyomma americanum and *Dermacentor variabilis* ticks have been involved as a vector of HRTV in USA. The vertebrates amplification hosts associated with enzootic maintenance of the HRTV have been studied in Missouri. Neutralizing antibodies to HRTV in raccoons (42.6%), horses (17.4%), white-tailed deer (14.3%), dogs (7.7%) and opossums (3.8%) were identified. No antibodies were found in birds. The high seroprevalence associated with local abundance of white-tailed deer and raccoons demonstrated these species may be an amplification hosts. Virus isolation experiments from sera and ticks to detect HRTV virus were unsuccessful (2).

In 2012 in Missouri farms, 56.428 ticks of *Amblyomma americanum* and *Dermacentor variabilis* were collected. By using RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction), several nymphs pools of *A. americanum* were positive, 8 pools yielded viable viruses. Sequence data from the nonstructural protein of the small segment demonstrates that tick strains and human strains are very similar, $\geq 97.6\%$ sequence identity (3).

This was the first study to isolate HRTV from ticks and they seem to be implicating as potential vectors. *Amblyomma americanum* possible to becomes infected by feeding on viremic hosts during the larval stage, and transmission to humans occurs during the spring and early summer when nymphs are abundant and actively host seeking (3).

El Virus Heartland (HRTV) es un *Bunyaviridae*, Phlebovirus que ha surgido recientemente en los Estados Unidos y China como el agente causal de una enfermedad humana caracterizada por trombocitopenia y leucopenia. Parece ser que el HRTV ha sido reportado en China, Japón y Corea. Recientemente se reportó el primer caso fatal de la enfermedad HRTV en un residente de 80 años de edad de Tennessee (1).

Las garrapatas *Amblyomma americanum* y *Dermacentor variabilis* han sido implicadas como vectores de HRTV in EEUU. La amplificación de huéspedes vertebrados asociados con el mantenimiento enzootico del HRTV ha sido estudiada en Missouri. Se identificaron anticuerpos neutralizantes a HRTV en mapaches (42.6%), caballos (17.4%), venado cola blanca (14.3%), perros (7.7%) y zarigüeyas (3.8%). No se encontraron anticuerpos en aves. La alta seroprevalencia asociada con abundancia local de venados cola blanca y mapaches demostró que estas especies pueden ser huéspedes amplificadores. Experimentos para aislar el HRTV a partir de sueros y garrapatas no han sido exitosos (2).

En 2012, en fincas de Missouri, se recolectaron 56.428 garrapatas *Amblyomma americanum* y *Dermacentor variabilis*. Mediante el uso de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa inversa), varios grupos de ninfas de *A. americanum* fueron positivos, en 8 grupos se detectaron virus viables. Datos de la secuencia de la proteína no estructural del segmento pequeño demostró que las cepas de garrapatas y cepas humanas son muy similares, con un $\geq 97.6\%$ de identidad en las secuencias (3).

Este fue el primer estudio para aislar HRTV de las garrapatas y al parecer están implicadas como vectores potenciales. *Amblyomma americanum* es posible que se infecte al alimentarse de los huéspedes virémicos durante la etapa larval y la transmisión a los seres humanos se produce durante la primavera y principios del verano cuando las ninfas son abundantes y están activas buscando un huésped (3).

A seroprevalence survey performed in Minnesota, USA, tested blood samples from domestic animals to determine antibodies to HRTV. Antibodies against virus nucleoproteins in 10%-18% of samples from cattle, sheep, goats, deer, and elk in Minnesota counties were found (4).

Most patients with HRTV show fever, thrombocytopenia, leukopenia fatigue, anorexia, headache, nausea, myalgia, or arthralgia. A clinically compatible disease have been defined as fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), leukopenia (white blood cell count < 4.500 cells/ mm^3 ; normal range = 4.500–12.000 cells/ mm^3), and thrombocytopenia (platelet count < 150.000 / mm^3 ; normal range = 150.000–400.000/ mm^3) without a more probably clinical explanation. Physicians in Colombia and Latin America should recognize Heartland virus testing in patients who show fever, leukopenia, and thrombocytopenia without more likely evidence and who have tested negative for *Ehrlichia*, *Anaplasma* and *Babesia* infection or have not responded to doxycycline therapy (5).

Recently, there was a report of the first fatal case of HRTV disease in an 80-year-old Tennessee resident. The patient was admitted at the clinic with fever, confusion, leukopenia, and thrombocytopenia and developed multiorgan failure and hemorrhage. The patient died on hospital day 15, and autopsy specimens were tested for various pathogens as part of an unexplained death evaluation. HRTV antigens were detected in postmortem spleen and lymph nodes by immunohistochemistry, and HRTV was detected in premortem blood by RT-PCR and the virus was isolated in cell culture (6).

Because HRTV is an emerging virus, laboratory diagnosis is incipient yet, the diagnosis in Colombia and Latin America is extremely difficult. However, detection of viral RNA by RT-PCR on blood or tissue can be carry out, hence a ≥ 4 -fold rise antibody titers by PRNT in acute and convalescent serum specimens can be carry out (5).

Like other viruses, no vaccine or medication is available to prevent or treat Heartland virus disease. Because the virus possible is transmitted through infected ticks or other arthropods, prevention depends on using insect repellents, wearing long sleeves and pants and performing tick checks after spending time outdoors (5).

In Colombia especially in the tropics, there are strong evidence of *Amblyomma* sp and *Dermacentor* ticks thus, it is likely that HRTV is circulating. The fatal cases in USA demonstrate

En una encuesta de seroprevalencia realizada en Minnesota, EE.UU, en muestras de sangre de animales domésticos para determinar anticuerpos para HRTV. Los anticuerpos contra nucleoproteínas del virus fueron encontrados en un 10% -18% de las muestras provenientes de ganado, ovejas, cabras, ciervos y alces en el condado de Minnesota (4).

La mayoría de los pacientes con HRTV presentan fiebre, trombocitopenia, leucopenia fatiga, anorexia, dolor de cabeza, náuseas, mialgia y artralgia. Una enfermedad clínicamente compatible con HRTV ha sido definida con fiebre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), leucopenia (glóbulos blancos recuento < 4.500 células/ mm^3 ; rango normal = 4.500–12.000 células/ mm^3) y trombocitopenia (recuento de plaquetas < 150.000 / mm^3 ; rango normal = 150.000–400.000/ mm^3) y sin una explicación clínica diferente a HRTV. Los médicos en Colombia y Latinoamérica deben reconocer el virus de Heartland en pacientes que presentan fiebre, leucopenia y trombocitopenia y que han resultado negativos para la infecciones por *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Babesia* o no han respondido a la terapia con doxiciclina (5).

Recientemente hubo un informe del primer caso fatal de la enfermedad HRTV en un residente de Tennessee de 80-años de edad. El paciente fue ingresado a la clínica con fiebre, confusión, leucopenia, trombocitopenia, hemorragia y desarrollo de insuficiencia multiorgánica. El paciente falleció en el hospital 15 días después y muestras provenientes de la autopsia fueron probadas para diversos agentes patógenos como parte de una evaluación de una muerte inexplicable. Se detectaron antígenos HRTV post mortem en el bazo y los ganglios linfáticos por inmunohistoquímica y HRTV se detectó en la sangre pre mortem por RT-PCR y el virus se aisló en cultivo celular (6).

Debido HRTV es un virus emergente, el diagnóstico de laboratorio todavía es incipiente, sin embargo, el diagnóstico en Colombia y Latinoamérica es extremadamente difícil. Sin embargo, la detección de ARN viral mediante RT-PCR en sangre o tejido se puede llevar a cabo, por tanto, un aumento de ≥ 4 de títulos de anticuerpos por PRNT en muestras de suero en convalecientes se puede llevar a cabo (5).

Al igual que otros virus, no existe una vacuna o medicamento que esté disponible para prevenir o tratar la enfermedad de virus Heartland. Dado que es posible que el virus sea transmitido por garrapatas infectadas u otros artrópodos, la prevención depende del uso de repelentes de insectos, el uso de mangas largas, pantalones y la realización de controles de garrapatas después de pasar tiempo al aire libre (5).

En Colombia, especialmente en los trópicos, hay una fuerte evidencia de *Amblyomma* sp y *Dermacentor* por lo tanto, es probable que HRTV esté circulando. Los

that HRTV infection can cause severe disease and death. In Colombia, tick's population are endemic affecting animals and people, the dissemination of the HRTV in Colombia is likely because the favourable geoclimatic conditions (7).

Finally, tick-borne viruses that cause diseases in humans mainly belong to 3 families: *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, and *Reoviridae*, we actually in Latin America do not know about this vector borne disease, it is necessary to carry out several surveys to establish the prevalence of those viruses in the vectors and humans as well.

casos fatales en EE.UU. demuestran que la infección HRTV puede causar una enfermedad grave y la muerte. En Colombia, la población de garrapatas es endémica y afecta a los animales y a las personas, la difusión de la HRTV en Colombia probablemente sea debido a las condiciones geoclimáticas favorables (7).

Por último, los virus transmitidos por garrapatas que causan enfermedades en humanos pertenecen principalmente a 3 familias: *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, y *Reoviridae*, en Latinoamérica no sabemos acerca de estas enfermedades transmitidas por vectores por lo que es necesario llevar a cabo varios estudios para establecer la prevalencia de aquellos virus en los vectores y los seres humanos.

Salim Mattar V. Ph.D. Marco González T. M.Sc.

REFERENCES

1. Bosco-Lauth AM, Panella NA, Root JJ, Gidlewski T, Lash RR, Harmon JR, Burkhalter KL, Godsey MS, Savage HM, Nicholson WL, Komar N, Brault AC. Serological Investigation of Heartland Virus (*Bunyaviridae*: *Phlebovirus*) Exposure in Wild and Domestic Animals Adjacent to Human Case Sites in Missouri 2012-2013. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 92:1163-1167.
2. Bosco-Lauth AM, Panella NA, Root JJ, Gidlewski T, Lash RR, Harmon JR, et al. Serological investigation of heartland virus (*Bunyaviridae*: *Phlebovirus*) exposure in wild and domestic animals adjacent to human case sites in Missouri 2012-2013. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92(6):1163-7. doi: 10.4269/ajtmh.14-0702.
3. Savage HM¹, Godsey MS Jr, Lambert A, Panella NA, Burkhalter KL, Harmon JR, et al. First detection of heartland virus (*Bunyaviridae*: *Phlebovirus*) from field collected arthropods. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 89(3):445-52. doi: 10.4269/ajtmh.13-0209.
4. Xing Z, Schefers J, Schwabenlander M, Jiao Y, Liang M, Qi X, et al. Novel bunyavirus in domestic and captive farmed animals, Minnesota, USA. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(9):1487-9. doi: 10.3201/eid1909.130165.
5. Pastula DM, Turabelidze G, Yates KF, Jones TF, Lambert AJ, Panella AJ. Notes from the field: Heartland virus disease - United States, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Mar 28;63(12):270-1.
6. Muehlenbachs A, Fata CR, Lambert AJ, Paddock CD, Velez JO, Blau DM. Heartland virus-associated death in Tennessee. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(6):845-50. doi: 10.1093/cid/ciu434.
7. Miranda J, Portillo A, Oteo JA, Mattar S. *Rickettsia* sp. Strain Colombianensi (*Rickettsiales*: *Rickettsiaceae*): A New Proposed *Rickettsia* Detected in *Amblyomma dissimile* (*Acari*: *Ixodidae*) From Iguanas and Free-Living Larvae Ticks From Vegetation. *J Med Entomol* 2012; 49(4):960-965. DOI: <http://dx.doi.org/10.1603/ME11195>.