

LAS FIEBRES VÍRICAS HEMORRÁGICAS DE LA ESPECIE HUMANA (FVHs) Y LA PESTE PORCINA AFRICANA (PPA): MECANISMOS PATOGÉNICOS SIMILARES

Human Viral Haemorrhagic Fevers and African Swine Fever: Similar Pathogenic Mechanisms

Fernández, A.; Rodríguez, F.; Espinosa, A.*; Bautista, M. J.; Rodríguez, J.*; Pérez, J. y Poveda, J. B.**

Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba.

* Departamento de Morfología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Las Palmas de G.C.

** Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba.

Recibido: 6-9-91

Aceptado: 24-10-91

RESUMEN

Los mecanismos patogénicos básicos de las fiebres víricas hemorrágicas y de la Peste Porcina Africana son expuestos y discutidos en el presente artículo. Especialmente los mecanismos que conducen a la producción de hemorragias como la trombocitopenia, factores de coagulación, la IDC, la lesión endotelial y la activación de leucocitos serán revisados en las diferentes enfermedades víricas hemorrágicas.

Palabras clave: Fiebres víricas hemorrágicas, hombre, peste porcina africana, patogenia.

SUMMARY

The basic pathogenic mechanisms of the human viral haemorrhagic fevers (HVHFs) and African Swine Fever (ASF) are described and discussed in the present review article. Trombocytopenia, coagulation factors, intravascular disseminated coagulopathy, endothelial cell dysfunction and leucocytic activation are also reviewed in the different viral haemorrhagic diseases.

Key Words: Viral Haemorrhagic Fevers, Man, African Swine Fever, Pathogeny.

INTRODUCCIÓN

Los virus que causan fiebres hemorrágicas en la especie humana son todos virus RNA encapsulados (COSGRIFF *et al.* 1989; HALSTEAD y O'ROURKE, 1977) agrupándose en cuatro familias; en cambio el virus de la Peste Porcina Africana (PPA) es un virus DNA (deoxivirus) de desarrollo citoplasmático clasificado actualmente en la familia Iridoviridae.

Los virus hemorrágicos (OLDSTONE *et al.* 1982; HALSTEAD *et al.* 1978; GANS y LOWMAN, 19; MORGENSEN, 1979), poseen tropismo por células con importantes funciones hemostáticas tales como hepatocitos, células endoteliales, monocitos/macrófagos y megacariocitos. Dicho tropismo está determinado por proteínas de superficie que, codificadas por segmentos específicos del genoma viral, median la unión del virus a las células susceptibles.

Los virus alteran los mecanismos de homeostasia a través de dos vías: por acción directa sobre las funciones celulares, o mediante la activación de las vías inmunitaria e inflamatoria. Por ambas vías se pueden producir diferentes grados de lesión celular e incluso provocar la muerte celular.

La interrelación entre homeostasia, inmunidad e inflamación es muy compleja (PESCE y DOSEKUN, 1982; OSTERUD *et al.* 1980). Por una parte, los mediadores inmunitarios e inflamatorios modulan las funciones hemostáticas, mientras que por otra parte, las proteínas de la coagulación tienen acciones que contribuyen al proceso inflamatorio y alteran la respuesta inmune. Los monocitos, que son células efectoras inmunitarias, son al mismo tiempo células efectoras hemostáticas, siendo imposible separar una actividad de la otra.

En las infecciones víricas, los mecanismos que conducen a la producción de hemorragias son varios, entre ellos figuran:

1. Trombocitopenia.
2. Reducción de los factores de la coagulación.

3. Coagulación intravascular diseminada (CID).
4. Lesión vascular/disfunción endotelial.
5. Activación de leucocitos.

1. Trombocitopenia

En las FHs la trombocitopenia es constante (COSGRIFF *et al.* 1989, OLDSTONE *et al.*, 1982). En muchas de ellas se produce una inhibición de la trombocitopoyesis, demostrándose la replicación del virus en megacariocitos, aunque la disminución de trombocitos circulantes puede ocurrir igualmente por otros mecanismos.

En el Dengue, se sugiere una disminución de la trombocitopoyesis y un incremento del consumo plaquetario (HALSTEAD y O'ROURKE, 1977).

En infecciones por arenavirus se han observado grandes cantidades de antígeno vírico en los megacariocitos, indicando replicación (HALSTEAD *et al.* 1978).

Otros mecanismos conocidos que median el consumo plaquetario es la agregación mediada inmunológicamente, así en el Dengue la trombocitopenia se asocia a altos niveles de inmunoglobulinas, especialmente de IgG, y complemento.

Otros mecanismos importantes en la destrucción plaquetaria en infecciones víricas son la acción directa del virus sobre las plaquetas, la coagulación intravascular diseminada (CID) y las lesiones endoteliales, las cuales conllevan una marcada disminución de las plaquetas circulantes.

En la PPA (ANDERSON, 1986; BECKER, 1987; MEBUS, 1988), la acción directa del virus sobre los megacariocitos y/o las plaquetas parece no tener la suficiente importancia para mediar la trombocitopenia observada en las fases más críticas de la enfermedad. La trombocitopenia aparece tempranamente pero alcanza sus valores máximos a partir de los 5 días post-infección en la enfermedad aguda. Entre los

TABLA I
 VIRUS DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS (HUMANAS)

FAMILIA	GÉNERO	VIRUS
Arenaviridae		Junin Machupo Lassa fever
Flaviviridae		Dengue Fiebre amarilla Fiebre hemorrágica de Omsk Enfermedad del bosque Kyasanur
Bunyaviridae	Nairovirus Phlebovirus Hantavirus	F.H. del Congo-Crimean Fiebre del Valle del Rift Hanntaan y virus relacionados
Filoviridae	Marburg	Ebola
<i>PESTE PORCINA AFRICANA</i>		
Iridoviridae		P.P.A.

mecanismos que parecen intervenir en esta disminución tan temprana estaría un incremento de adenosin-difosfato (ADP) en sangre procedente de la destrucción de glóbulos rojos, así como la liberación de prostaglandina E (PGE₂), la cual incrementa la permeabilidad vascular y favorece la agregación plaquetaria. Simultáneamente, en estas fases agudas se produce una disminución en la fabricación y liberación de prostaciclina antiagregante plaquetaria (Prostaciclina PGI₂) por parte de las células endoteliales (ANDERSON *et al.*, 1987). Igualmente, la activación y destrucción de células del Sistema Mononuclear Fagocítico, productoras y liberadoras de otros factores activos como son la Interleukina 1 y el Factor de Necrosis Tumoral (FNT), poseen, entre sus actividades, la de favorecer la actividad procoagulante de las células endoteliales.

En la enfermedad subaguda y crónica aparece igualmente una trombocitopenia que puede

ser transitoria en el caso de que el animal sobreviva. Ésta parece ser mediada por mecanismos inmunitarios debido a la formación de inmuno-complejos en etapas tempranas de la enfermedad durante un período de exceso de antígeno (EDWARDS *et al.* 1985).

2. REDUCCIÓN DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Se debe bien a un incremento del consumo o a una alteración de la síntesis de estos factores. El incremento del consumo ocurre en la CID, mientras que la alteración de la síntesis es debida, probablemente, a las lesiones hepáticas, ya que el hígado es el «órgano en el que se sintetizan la mayoría de los factores de la coagulación (COSGRIFF *et al.*, 1989; OLDSTONE *et al.*, 1982; GANS y LOWMAN, 1978).

Cuando se afecta el hígado, los bajos niveles de los factores de la coagulación provocan la prolongación de los tiempos de coagulación, especialmente el tiempo de protrombina. Sin embargo, esto sólo ocurre en lesiones hepáticas muy graves, en las que los niveles de factores de coagulación son tan bajos como para provocar por sí solos la hemorragia (HALSTEAD *et al.* 1978).

Existen datos que apoyan la implicación del hígado en todas las fiebres víricas hemorrágicas.

En la fiebre amarilla, la lesión hepática es grave, observándose una ictericia con un marcado incremento del tiempo de protrombina. En la Fiebre del Valle del Rift (FVR) la asociación temporal de la hemorragia con la disfunción hepática es igualmente manifiesta, observándose, asimismo, ictericia, altos niveles de transaminasas y prolongación del tiempo de protrombina. En los casos mortales se produce necrosis hepática (COSGRIFF *et al.*, 1989).

En la fiebre hemorrágica del Congo-Crimean (FHCC), la disfunción hepática también puede contribuir a la lesión hemostática, particularmente en las últimas fases de la enfermedad, siendo muy evidentes las lesiones hepáticas en los casos mortales.

Esto también ocurre en otras enfermedades como en la FH Ebola (FHE) y en la Marburg (FHM).

Las lesiones hepáticas en la PPA son frecuentes (ANDERSON *et al.*, 1987), así como la ictericia. El virus PPA tiene tropismo primario por células del SMF, pero se ha observado que los virus altamente virulentos pueden multiplicarse igualmente en células no macrofágicas como las células endoteliales y los hepatocitos, provocando necrosis de los mismos. Probablemente la acción del virus sobre ambos grupos celulares, en las del SMF primera fase y los hepatocitos en fases más avanzadas, provoque alteraciones directas sobre la coagulación, colaborando a activarla, así como a la disminución de los factores de la coagulación fabricados en el hígado, dando lugar a tiempos largos de

coagulación y predisponiendo a hemorragias con desenlace fatal.

3. COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

En las FHs, la aparición y magnitud de la CID está relacionada con la gravedad de la enfermedad. En el Dengue, cuando la enfermedad es grave, la importancia de la CID como causa de las alteraciones hemostáticas aumenta. Las evidencias de CID en el Dengue incluyen disminución de los niveles de fibrinógeno, así como elevación de los productos de degradación de la fibrina (PDF), y trombocitopenia, encontrándose en algunos trabajos una relación directa entre la gravedad de la enfermedad y aparición de CID (COSGRIFF *et al.*, 1989; OLDSTONE *et al.*, 1982; HALSTEAD *et al.*, 1978).

En la FHCC, varios estudios apuntan a esta posibilidad; en cambio, la CID es infrecuente en las FHs por arenavirus.

Es importante tener en cuenta que algunas de las enfermedades anteriores muestran considerables diferencias en las manifestaciones hemorrágicas dependiendo de la localización geográfica y, especialmente, de las diferentes cepas víricas.

Este importante mecanismo patogénico de la CID ha sido considerado en la PPA (EDWARDS *et al.*, 1985; MEBUS, 1988; SIERRA *et al.*, 1987), pero no hay trabajos concluyentes sobre su frecuencia en las diferentes formas de la enfermedad. La activación diseminada del sistema de la coagulación, bien por la vía intrínseca o bien por la extrínseca (ambas demostradas en la PPA), provocan el consumo de plaquetas y de gran número de factores de la coagulación (coagulopatía de consumo), dando lugar al depósito de microtrombos en pequeños vasos con la consiguiente diatesis hemorrágica, caracterizada por petequias y equimosis en diferentes órganos. Dichas lesiones son constantes en la PPA aguda y subaguda.

TABLA 2
MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE LAS FHs Y LA PPA

	TROMBO- CITOPENIA	FACT. COAGULACIÓN	CID	LESIÓN VASCULAR	LEUCOCITOS
FH Argentina	+	NE	+	+	NE
FH Boliviana	+	NE	NE	NE	NE
Lassa Fever	+	+	NE	+(mono)	NE
FH Dengue	+	+	+	+	NE
Fiebre Amarilla	+	NE	?	NE	NE
FH Omsk	+	NE	NE	NE	NE
Kyasanur	+	NE	NE	NE	NE
FH Congo	+	NE	+	+	NE
F Valle Rift	+	NE	?	NE	NE
FH S. Renal	+	+	+	+	NE
FH Ebola	+(mono)	+	?	+(mono)	NE
FH Marburg	+	NE	+	NE	NE
PPA Aguda	+	+	+\$	+	+\$
PPA Subaguda	+*	\$	+\$	\$	+\$
PPA crónica	*	?	?	?	?

+ anormalidad demostrada
NE no estudiado,
? datos insuficientes.
\$ son necesarios estudios mas completos.
* recuperación

El desarrollo de la CID en la PPA (ANDERSON *et al.*, 1987; SIERRA *et al.*, 1987) puede tener un gran número de «activadores». Así, la destrucción rápida de las células del SMF, de células parenquimatosas y de células endoteliales con virus virulentos, o la presencia de inmunocomplejos circulantes en las formas subagudas y crónicas, así como las bacteriemias secundarias encontradas con frecuencia, indican que este mecanismo es más probable que ocurra en la enfermedad, estando directamente relacionado con la virulencia del virus. Sin embargo, las características laboratoriales y lesionales que definen la CID, no aparecen en todos los casos mortales, hecho también observado en la patología humana.

4. LESIÓN VASCULAR/DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Las células endoteliales juegan un papel crucial en la regulación de la permeabilidad vascular y en el control de la hemostasis. La permeabilidad vascular puede incrementarse por mediadores biológicos como la histamina, que causa contracción celular, o a través de lesión sobre la propia célula, lo que puede acarrear, adicionalmente, agregación plaquetaria y trombocitopenia.

También las células endoteliales poseen propiedades antitrombogénicas y sintetizan sustancias que afectan a la coagulación, como son las prostaciclina, el activador del plasminóge-

no, y un inhibidor, la antitrombina III y el antígeno relacionado con el factor VIII; todos ellos se pueden activar directa o indirectamente en las infecciones por virus. Está demostrado que muchos de los virus de la FHs infectan las células endoteliales (COSGRIFF *et al.*, 1989; OLDS-TONE *et al.*, 1982).

La infección con virus que causan hemorragias puede producir efectos dramáticos sobre el endotelio vascular en conexión directa con el incremento de la permeabilidad vascular, lo que es característico del Dengue. Además, otros factores implicados incluyen los niveles elevados del antígeno relacionado con el Factor VIII en algunas enfermedades, y la reducción de prostaciclina en otras (HALSTEAD y O'ROURKE, 1977; MORGENSEN, 1979).

Son escasos los trabajos que demuestren que el virus de la PPA infecta células endoteliales (ANDERSON, 1986), y en ellos se informa de un número reducido de células pertenecientes a capilares, que se ven sólo afectados al final de la enfermedad y en infecciones con virus muy virulentos, cuestionándose de esta forma la especificidad exclusiva por las células del SMF.

Por otra parte, también son controvertidos los mecanismos que participan en el aumento de la permeabilidad vascular. Esta alteración podría deberse a la acción sobre los vasos de los productos liberados en la destrucción de células infectadas y por otra parte podría participar fenómenos de hipersensibilidad inmediata y/o de las anafilatoxinas del complemento, que actuarían sobre los basófilos y mastocitos provocando su degranulación.

5. ACTIVACIÓN DE LEUCOCITOS

Los monocitos desarrollan un papel importante en la defensa antiviral. Entre los diferentes virus que pueden replicarse en los monocitos se encuentra el del Dengue, el de la fiebre amarilla, el de la fiebre del Valle del Rift, entre otros (COSGRIFF *et al.*, 1989).

Los monocitos sintetizan factor tisular (factor procoagulante) en respuesta a un gran número de estímulos, tales como toxinas, complejos inmunes, linfoquinas, complemento y lectinas (OSTERUD *et al.*, 1980; EDWARDS y RICKLES, 1984). Igualmente, un papel muy importante en la patogenia de las alteraciones hemostáticas es el jugado por la sepsis de gérmenes gram negativos.

Los monocitos también afectan a la hemostasia mediante la elaboración de monoquinas, entre ellas la interleuquina 1 y el Factor de necrosis tumoral (FNT), las cuales estimulan la actividad procoagulante de las células endoteliales (OSTERUD *et al.*, 1980).

En otro sentido en el cual los monocitos/macrófagos afectan a la hemostasia es en su capacidad de fagocitosis. Mediante este mecanismo, el SMF limpia de la circulación factores de la coagulación activados y factores biológicos antiagregantes, como las FDPs, y su alteración predispone a la CID (COSGRIFF *et al.*, 1989; HALSTEAD y O'ROURKE, 1977; MORGENSEN, 1979).

Las células blanco primarias del virus de la PPA son las células del SMF (BECKER, 1987; ANDERSON *et al.*, 1987; EDWARDS y RICKLES, 1984), las cuales son destruidas rápidamente por los virus más virulentos, mientras que los virus menos virulentos parece establecer un estado de «simbiosis», creando así animales portadores.

La liberación masiva de productos activos por parte de la destrucción de estas células parece que es determinante en los cuadros más agudos de la enfermedad, provocando un estado de «endotoxemia», desencadenante de un shock, que es el punto final de la enfermedad.

Mecanismos patogénicos en las fiebres víricas hemorrágicas y PPA

Los virus producen enfermedad bien afectando a la función celular directamente o bien

activando las vías inmunes e inflamatoria. Desde luego, ambos mecanismos actúan conjuntamente (PESCE y DOSEKUN, 1982).

Es importante distinguir entre acontecimientos de primera fase, que incluyen interferón, interleuquinas y factor de necrosis tumoral (FNT), y los tardíos de la inmunidad clásica (OSTERUD *et al.*, 1980; COSGRIFF *et al.*, 1989).

En la fiebre del Valle Rift la lesión más importante es la hepática, al igual que en la FHCC. En la fiebre amarilla, la lesión hepática es importante con aparición de anticuerpos tanto en individuos recuperados como en los que mueren, sugiriéndose que la dificultad en eliminar la viremia es la responsable del desenlace fatal (HALSTEAD *et al.*, 1978; OLDSTONE *et al.*, 1982).

En estas enfermedades, la intervención de la fase temprana de la inmunidad es la que parece tener algún significado en la patogenia de la enfermedad, al contrario de lo que ocurre con el síndrome de shock del Dengue, en el que una infección previa con el virus de Dengue, tiene un alto riesgo de padecer el síndrome de shock. Esto se debe al incremento de la replicación viral en macrófagos en los que entran inmunocomplejos infecciosos a través de receptores Fc, considerándose esta forma de enfermedad como una enfermedad por inmunocomplejos, en los que éstos aparecen en circulación, sobre las plaquetas y los tejidos, relacionándose los inmunocomplejos circulantes con la gravedad de la enfermedad. Al activarse el complemento, se genera C3a y C5a, anafilatoxinas potentes que provocan la liberación de mediadores vasoactivos por parte de los mastocitos, basófilos y plaquetas, y, en el caso de C5a, activa a los neutrofilos y monocitos. El resultado final es la lesión vascular incluyendo un aumento en la permeabilidad, causa del shock hipovolémico (COSGRIFF *et al.*, 1989).

En la FH del síndrome renal hay evidencias de participación de inmunocomplejos, al aparecer éstos en suero sobre plaquetas y glóbulos rojos.

La activación del complemento es mayor en pacientes con enfermedad más grave, apareciendo altos niveles de histamina en circulación.

No se conoce realmente la aportación de multitud de otros factores bioquímicos tales como prostaglandinas, leucotrienos, interferón e interleuquinas, factor activador de plaquetas y FNT en la mayoría de las FVHs.

Como podemos observar, las vías por las cuales se puede llegar a un desenlace fatal en la PPA son variadas, haciendo de esta enfermedad un modelo complejo e interesante (ANDERSON, 1986; BECKER, 1987).

La multiplicación del virus causa la destrucción rápida del SMF y otros tipos celulares en la PPA aguda, provocando la descarga de multitud de factores activos perjudiciales para el organismo que desencadenan graves alteraciones hemostáticas, así como también la posibilidad de una respuesta inmune inadecuada que predispone al organismo a padecer infecciones secundarias graves (MEBUS, 1988; SIERRA *et al.*, 1987).

La aparición de una respuesta inmune en la PPA subaguda, no sólo permite en menor grado la aparición de los fenómenos anteriormente citados, sino que la presencia de anticuerpos específicos, no neutralizantes «in vitro» o protectores «in vivo», pero con capacidad de fijación del complemento y mediadores de citotoxicidad, pueden conllevar la posibilidad de incorporación de inmunocomplejos infecciosos a las células blanco, posiblemente el inicio de la persistencia (EDWARDS *et al.*, 1985).

Estos mismos mecanismos median enfermedades por inmunocomplejos en las formas crónicas de la PPA. Al igual que en las FVHs, estos inmunocomplejos activan el complemento provocando la aparición de anafilatoxinas que desencadenan la liberación de sustancias que permeabilizan los vasos, facilitando la salida de líquido plasmático y el depósito de inmunocomplejos, así como la quimiotaxis leucocitaria y la inflamación local, observándose de esta

forma la íntima interrelación existente entre el sistema de coagulación, el sistema inmune y la inflamación, características de la complejidad de la Peste Porcina Africana (BECKER, 1987; MEBUS, 1987).

BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSON, E. C. (1986): African swine fever: current concepts on its pathogenesis and immunology. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 5(2): 477-486.
- ANDERSON, E. C.; WILLIAMS, S. M.; FISHER, S. P.; WILKINSON, P. J. (1987): Arachidonic acid metabolites in the pathophysiology of thrombocytopenia and haemorrhage in the acute ASF. *Res. in Vet. Sci.* 42: 387-394.
- BECKER, Y. (1987): African Swine Fever. In: *Developments in Veterinary Virology*. Ed. Martinus Nijhoff Publsh. 21-31.
- COSGRIFF, T. M.; MORRIL, J. C.; HODGSON, L. A.; SLAYTER, M. V.; GIBBS, P. H. (1989): Hemostatic derangement produced by Rift Valley fever virus in rhesus monkey. *Rev. Infect. Dis.* 11: 807-814.
- EDWARDS, J. F.; DODDS, W. J.; SLAUSON, D. O. (1985): Megacaryocytic infection and thrombocytopenia in ASF. *Vet. Path.* 22: 171-176.
- EDWARDS, R. L.; RICKLES, F. R. (1984): Macrophage procoagulants. *Prog. Hemost. Thromb.* 7: 183-209.
- GANS, H.; LOWMAN J. T. (1978): The uptake of fibrin and fibrin-degradation products by the isolated perfused rat liver. *Blood* 45: 256-263.
- HALSTEAD, S. B.; MARCHETTE, N. J.; O'ROURKE, E. (1978): Immunologically enhanced dengue virus infection of mononuclear phagocytes: a mechanism which may regulate disease severity. *Asian J. of infect. Diseases* 2: 85-93.
- HALSTEAD, S. B.; O'ROURKE E. J. (1977): Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. *J. Exp. Med.* 146: 201-217.
- MEBUS, C. A. (1988): African Swine Fever. *Advances Virus Res.* 35: 251-269.
- MORGENSEN, S. C. (1979): Role of macrophage in natural resistance to virus infections. *Microbiol. Rev.* 43: 1-26.
- OLDSTONE, M. B. A.; SINHA, Y. N.; BLOUNT, P.; TISHON, A.; RODRÍGUEZ, M.; WEBEL, R.; LAMPERT P. W. (1982): Virus-induced alterations in homeostasis: alterations in differentiated functions of infected cells in vivo. *Science* 218: 770-774.
- OSTERUD, B.; LINDAHL, U.; SELJJELID, R. (1980): Macrophage produce blood coagulation factors. *FEBS Lett.* 120: 41-43.
- PESCE, A. J.; DOSEKUN, A. K. (1982): Interrelations between the immune system, complement, coagulation and inflammation. *Clin. Physiol. Biochem.* 1: 92-116.
- SIERRA, M. A.; BERNABE, A.; MOZOS, E.; MÉNDEZ, A.; JOVER, A. (1987): Ultrastructure of the liver in pigs with experimental ASF. *Vet. Path.* 24: 460-462.