



# Enfermedad por Virus Schmallenberg

## JORNADA INFORMATIVA DAAM-CReSA

Facultad de Veterinaria de la UAB  
Bellaterra, 22 de Febrero 2012

Mariano Domingo

**CReSA**<sup>R</sup>

Centre de Recerca en Sanitat Animal

 Universitat  
Autònoma  
de Barcelona

**IRTA** Institut de Recerca  
i Tecnologia  
Agroalimentàries

 Generalitat de Catalunya  
[www.gencat.cat](http://www.gencat.cat)

# Puntos a tratar

- **Cronología del problema**
- **Que se ha observado en las granjas**
- **Características de los orthobunyavirus y del virus Schmallenberg**
- **Metagenómica y diagnóstico**
- **Transmisión y consecuencias para el feto**
- **Extensión**
- **Virus Schmallenberg y salud pública**
- **Origen del virus Schmallenberg**
- **Que nos espera**

# Cronología de una nueva enfermedad

En Noviembre de 2011, el Friedrich-Loeffler Institut (FLI) anuncia la identificación de una nueva enfermedad en ganado vacuno, debida a virus Schmallerberg (SBV)

## ANTECEDENTES

- **Enfermedad no aclarada en vacuno de leche entre Agosto y septiembre de 2011**
- **Sospecha inicial: Lengua Azul**

- **Incremento de la temperatura corporal ( $>40^{\circ}\text{C}$ )**
- **Anorexia, pérdida de condición**
- **Reducción importante de la producción láctea**
- **En Holanda se detectan además diarrea, y un bajo número de abortos**
- **Enfermedad de corta duración (pocos días)**

**Estudios iniciales descartan FMDV, EHDV, Pestivirus, Herpesvirus, RVF and Bovine Ephemeral Fever**

# Identificación del Agente Causal

**Al no poder identificarse la causa de la enfermedad por métodos convencionales, en Noviembre de 2011, el Friedrich-Loeffler Institut (FLI) utiliza técnicas de METAGENÓMICA para detectar el origen del problema**

- **Mediante METAGENÓMICA se detectan secuencias de un virus del género Orthobunyavirus, serogrupo Simbu**
  - **Detectado en un pool de muestras de sangre de vacas de leche, que mostraban síntomas clínicos (en Octubre 2011)**
  - **La granja se encontraba en la población de Schmollenberg, de ahí el nombre de Schmollenberg Virus (SBV)**
- 
- **Con la información de secuencias obtenida se diseña una técnica de RT-PCR**

# Primera publicación

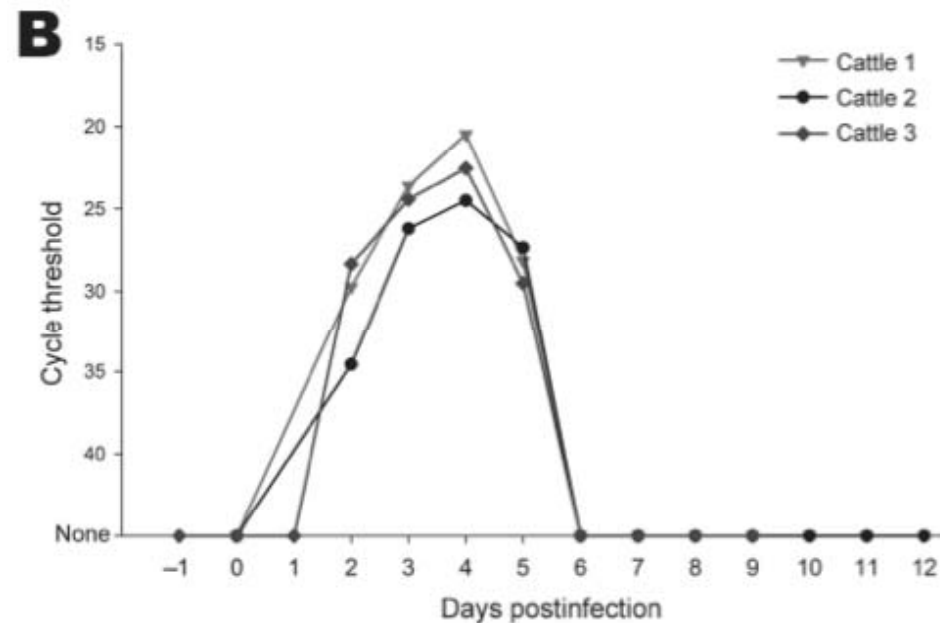
Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 18, No. 3, March 2012

## Novel Orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011

EMERGING  
INFECTIOUS DISEASES®

Bernd Hoffmann,<sup>1</sup> Matthias Scheuch,<sup>1</sup> Dirk Höper,  
Ralf Jungblut, Mark Holsteg, Horst Schirrmeier,  
Michael Eschbaumer, Katja V. Goller,  
Kerstin Wernike, Melina Fischer,  
Angele Breithaupt, Thomas C. Mettenleiter,  
and Martin Beer

- Inoculación de tres terneros (9 meses de edad)
- Un animal muestra fiebre
- Viremia entre días 2-6 p.i.



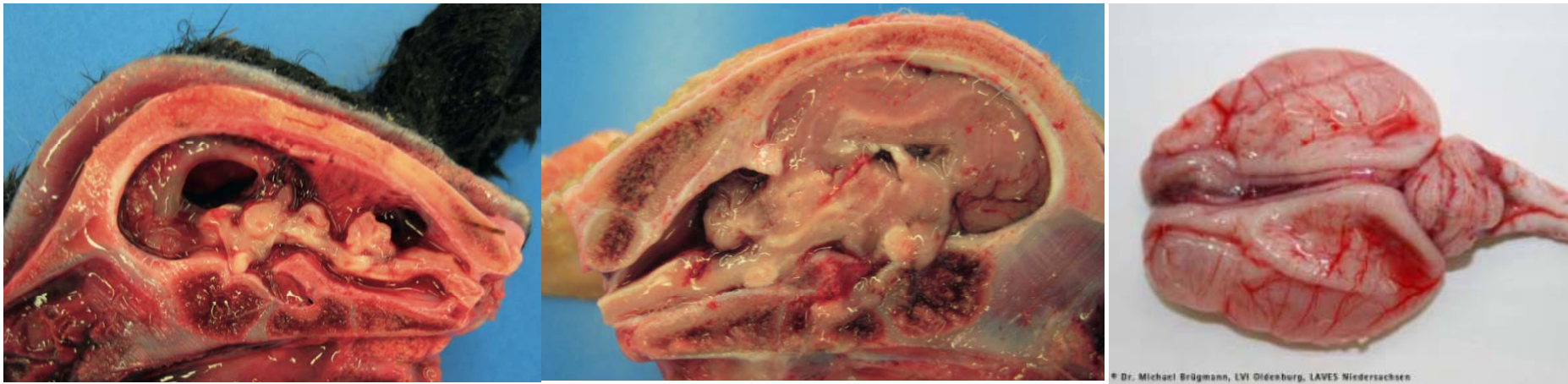
- Se anticipa la posibilidad de que aparezcan alteraciones reproductivas (como Akabane, Aino (Shuni), mismo serogrupo)

# Aparición de malformaciones fetales

- En muestras tomadas a finales de Noviembre en Holanda y en Enero en Alemania y Bélgica: fetos ovinos con malformaciones
- Positividad a SBV en estas muestras

**Artrogriposis, escoliosis, torticolis**

**SNC: Hidranencefalia, porencefalia, agenesia-hipoplasia de cerebelo**



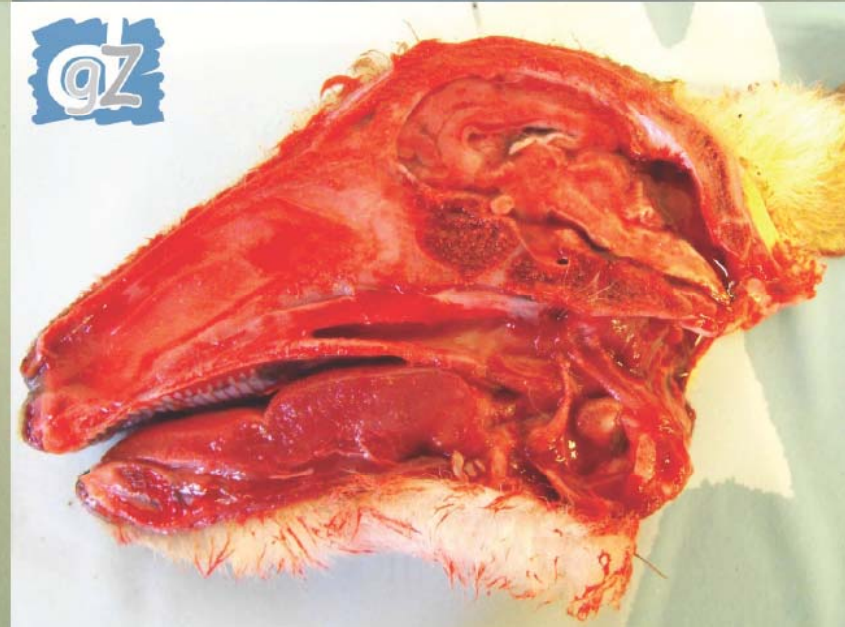
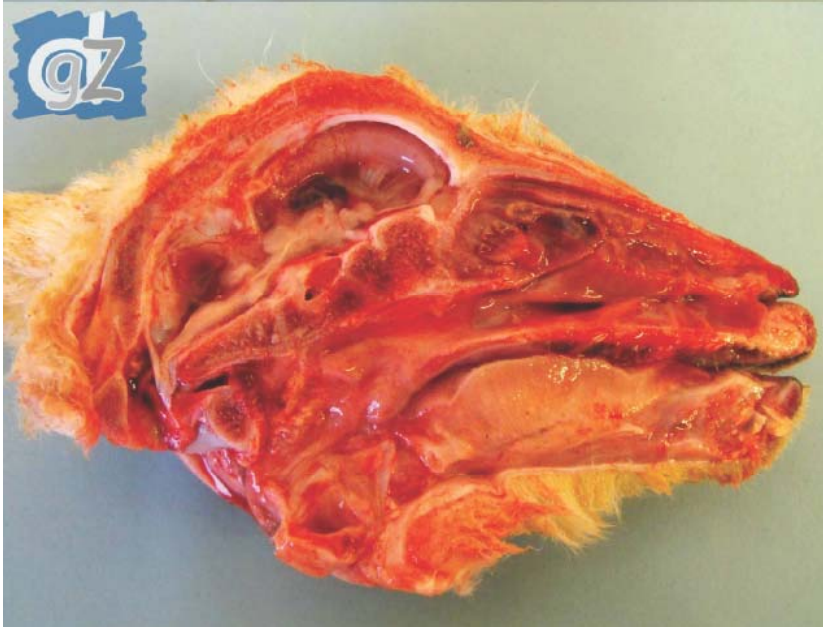
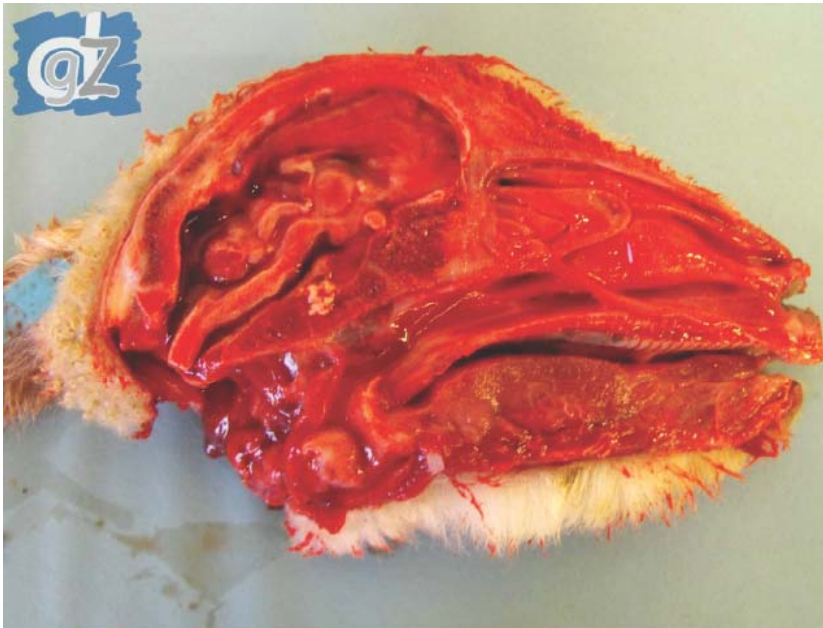
Epizootic of ovine congenital malformations associated with Schmallenberg virus infection

R. van den Brom (DVM)<sup>1</sup>, S.J.M. Luttikholt (MSc), K. Lievaart-Peterson (DVM, PhD), N.H.M.T. Peperkamp (DVM)<sup>1</sup>, M.H. Mars (DVM, PhD)<sup>1</sup>, W.H.M. van der Poel (DVM, PhD)<sup>1</sup> and P. Vellema (DVM, PhD)<sup>1</sup>

Tijdschr Diergeneeskd 2012; 106-111

- La mayoría de partos a término, numerosas distocias
- Además de corderos malformados, mortinatos, corderos débiles, también corderos normales
- De un total de 8 granjas, en 7 se encuentran corderos con malformaciones, positivos a RT-PCR de SBV
- En total, 22+ de 54

# Aparición de malformaciones fetales



# Aparición de malformaciones fetales

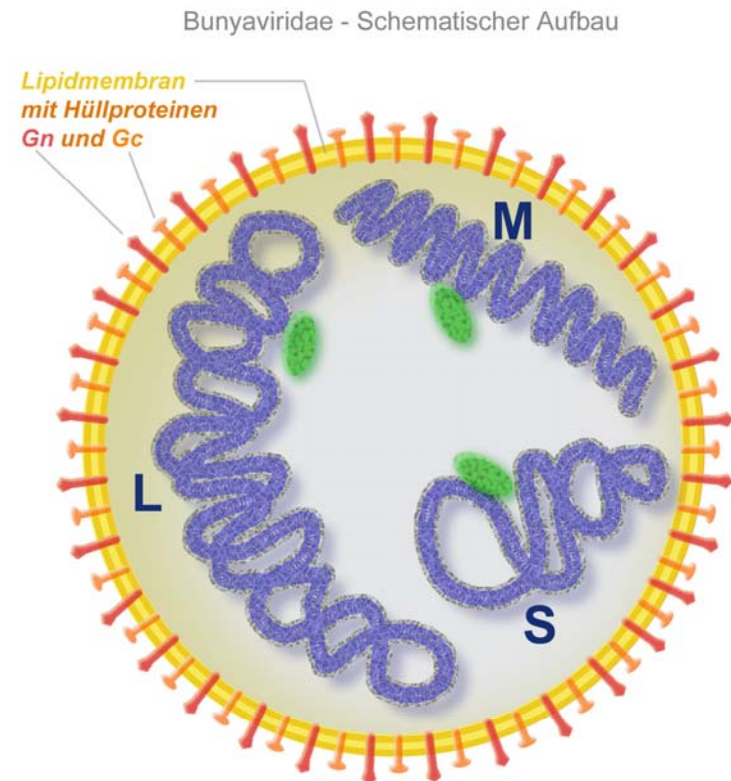
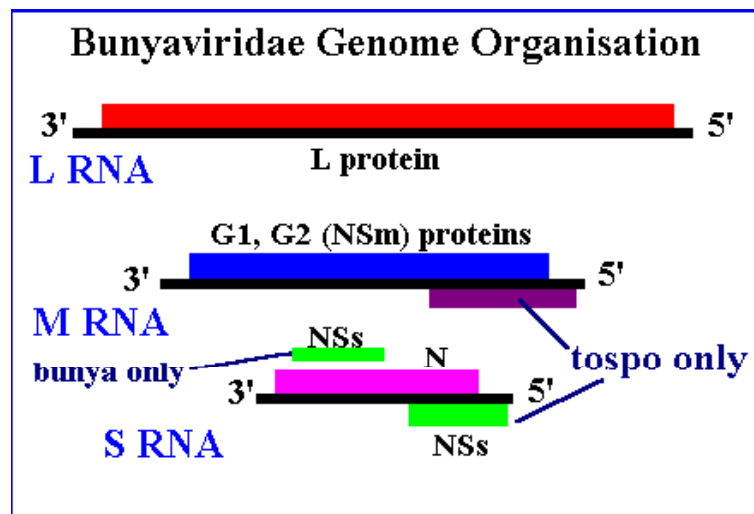


**Con posterioridad, malformaciones fetales no sólo en ovino, sino también en bovino y caprino**




# Orthobunyavirus

- Familia: *Bunyaviridae*
  - Genero: *Orthobunyavirus*
  - Serogrupo: Simbu
  - Schmallenberg Virus (SBV)
- 
- Virus ARN, monocatenario, polaridad negativa
  - Genoma dividido en tres segmentos: L, M, S



helikale Nukleokapside der RNA-Segmente L, M und S

# Taxonomía de Orthobunyavirus



Home | Contact

International Committee on Taxonomy of Viruses

VIROLOGY DIVISION - IUMS

The ICTV | Taxonomy | ICTV Files | ICTV Discussions | News and Information | ICTV Directory

Virus Taxonomy: 2009 Release

Using the taxonomy tree

[-] Family: <i>Bunyviridae</i>	(5 Genera)
[+] Genus: <i>Hantavirus</i>	(23 Species)
[+] Genus: <i>Nairovirus</i>	(7 Species)
[+] Genus: <i>Orthobunyavirus</i>	(48 Species)
[+] Genus: <i>Phlebovirus</i>	(9 Species)
[+] Genus: <i>Tospovirus</i>	(8 Species)

Species: <i>Acara virus</i>	Species: <i>Kairi virus</i>
Species: <b>Akabane virus</b>	Species: <i>Koongol virus</i>
Species: <i>Alajuela virus</i>	Species: <i>M'Poko virus</i>
Species: <i>Anopheles A virus</i>	Species: <i>Madrid virus</i>
Species: <i>Anopheles B virus</i>	Species: <i>Main Drain virus</i>
Species: <i>Bakau virus</i>	Species: <i>Manzanilla virus</i>
Species: <i>Batama virus</i>	Species: <i>Marituba virus</i>
Species: <i>Benevides virus</i>	Species: <i>Minatitlan virus</i>
Species: <i>Bertioga virus</i>	Species: <i>Nyando virus</i>
Species: <i>Bimiti virus</i>	Species: <i>Olifantsvlei virus</i>
Species: <i>Botambi virus</i>	Species: <i>Oriboca virus</i>
Species: <b>Bunyamwera virus</b>	Species: <i>Oropouche virus</i>
Species: <i>Bushbush virus</i>	Species: <i>Patois virus</i>
Species: <i>Bwamba virus</i>	Species: <i>Sathuperi virus</i>
Species: <i>California encephalitis virus</i>	Species: <b>Shamonda virus</b>
Species: <i>Capim virus</i>	Species: <b>Shuni virus (Aino)</b>
Species: <i>Caraparu virus</i>	Species: <i>Simbu virus</i>
Species: <i>Catu virus</i>	Species: <i>Tacaiuma virus</i>
Species: <i>Estero Real virus</i>	Species: <i>Tete virus</i>
Species: <i>Gamboa virus</i>	Species: <i>Thimiri virus</i>
Species: <i>Guajara virus</i>	Species: <i>Timboteua virus</i>
Species: <i>Guama virus</i>	Species: <i>Turlock virus</i>
Species: <i>Guaroa virus</i>	Species: <i>Wyeomyia virus</i>
Species: <i>Kaeng Khoi virus</i>	Species: <i>Zegla virus</i>

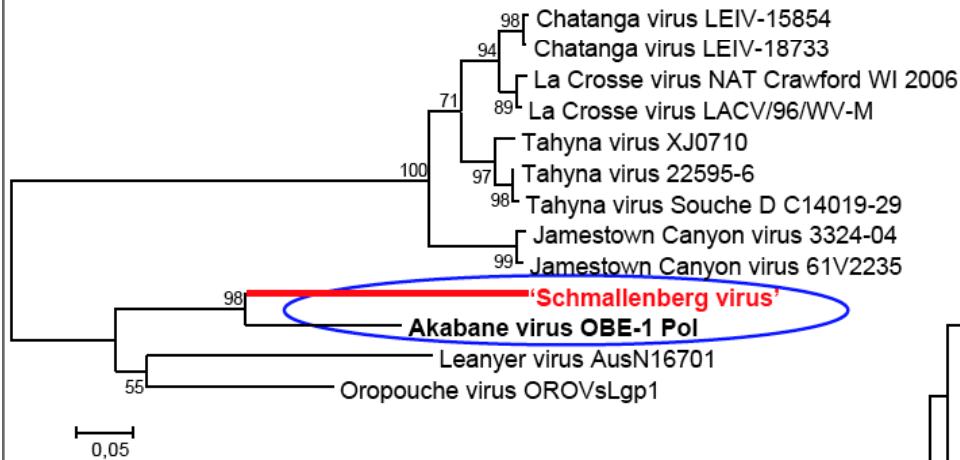
## SEROGRUPOS

- Dentro del Genero *Orthobunyavirus* se distinguen 18 serogrupos (Reacciones serológicas cruzadas)
- Serogrupo Simbu: el más numeroso
- Secuencia genómica de SBV guarda parecido con otros virus del serogrupo Simbu

# Relaciones taxonómicas de SBV con Orthobunyavirus

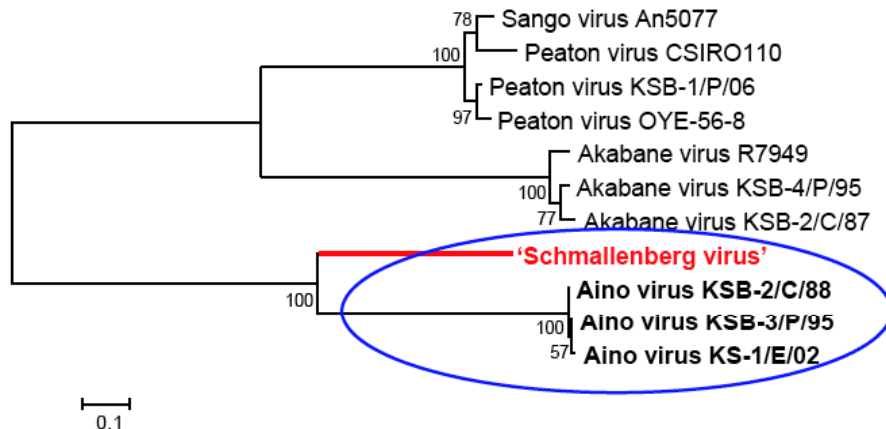
## L segment

145 amino acids / 70% similarity to Akabane virus



## M segment

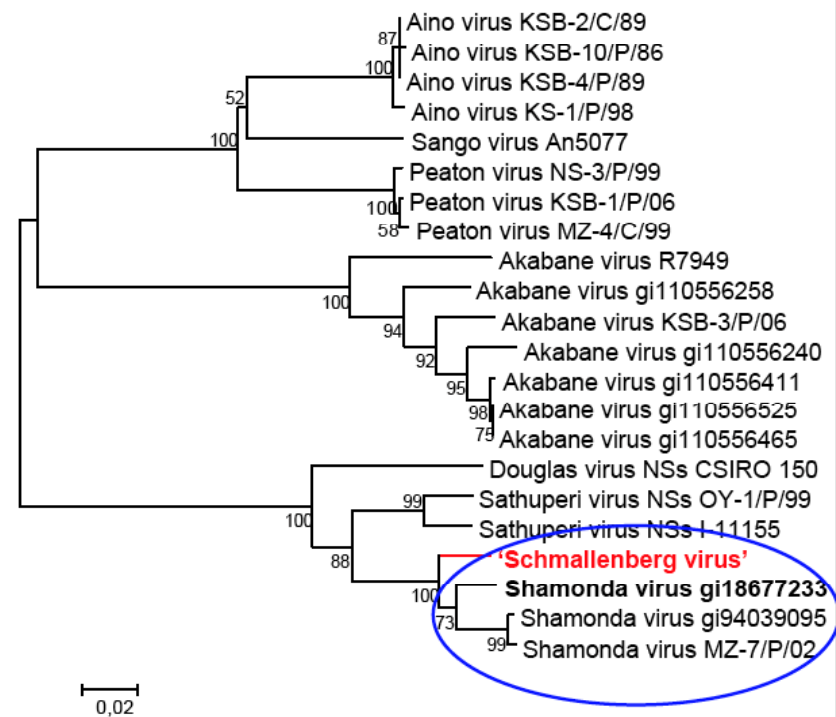
251 amino acids / 48% similarity to Aino virus



## Phylogeny

### S segment

451 nucleotides / 96% similarity to Shamonda virus



¿Virus resultante de recombinación genómica (“reassortment”)?

# Metagenómica y virus Schmallerberg: inicio de una nueva era en el diagnóstico

**METAGENÓMICA aplicada al diagnóstico:  
Obtención de información de secuencias genéticas sin necesidad  
de aislamiento de agentes infecciosos ni de amplificación  
específica previa**

Table. Output of raw sequence data for the sequencing libraries in the analysis of a novel orthobunyavirus in cattle, Europe, 2011

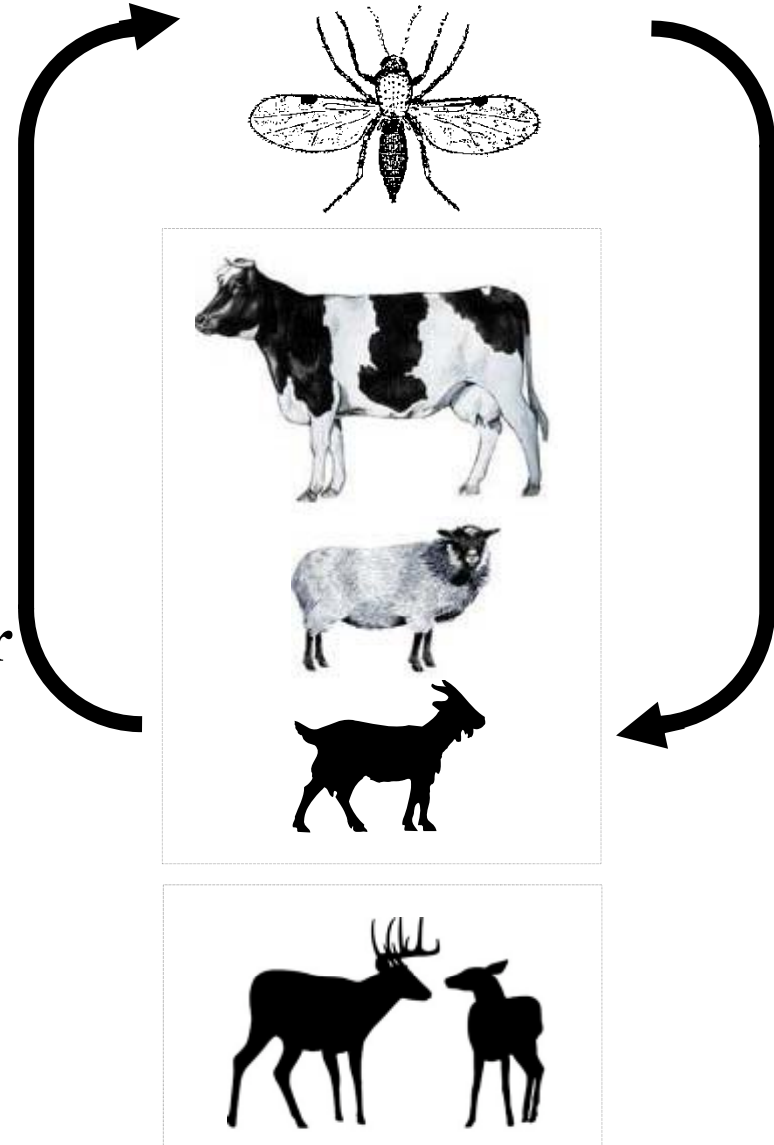
Sample	Total no. reads	No. reads classified into superkingdom					No. unclassified reads
		Eukaryota	Archaea	Bacteria	Viruses	Root	
BH 80/11 RNA (3 pooled samples)	27,413	12,296	4	13,363	55 (Myoviridae, Siphoviridae, Podoviridae, Bunyaviridae, Retroviridae, Papillomaviridae)	377	1,318
BH 81/11 RNA	16,125	10,220	2	4,821	57 (Myoviridae, Siphoviridae, Podoviridae, Retroviridae)	19	1,006
BH 80/11 DNA (3 pooled samples)	77,929	59,308	3	95	3 (Herpesviridae, Mimiviridae, unclassified virus)	9,181	9,339
BH 81/11 DNA	89,728	79,742	9	44	1 (Retroviridae)	3	9,929

(Hofmann et al., 2012, EID)

**A partir de las secuencias obtenidas pueden diseñarse *primers* para la amplificación/detección específica de un agente infeccioso contenido en la muestra**

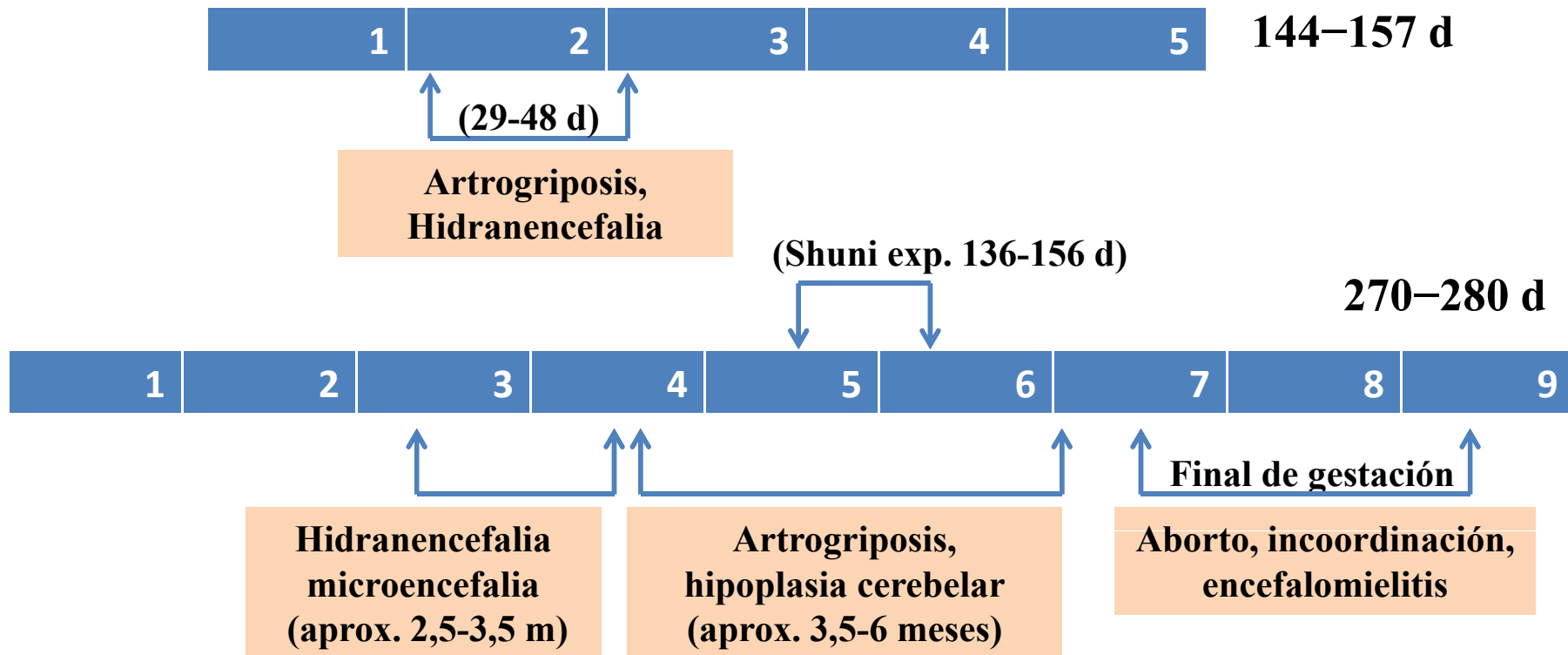
# La transmisión de orthobunyavirus es mediante vectores

- Como en el caso de muchos otros Orthobunyavirus, la transmisión mayoritaria es probablemente a través de vectores Culicoides
- **Transmisión a través de mosquitos (culícidos): posibilidad de transmisión transovarial (y “overwintering”)**
- Se desconoce el rango de hospedador de SBV
- En Akabane: rumiantes domésticos y salvajes, pero también búfalos, camélidos, caballos, y cerdos
- En otros orthobunyavirus, las aves también se infectan



# Akabane y teratogénesis para el SNC

- El tipo de lesión fetal depende de la edad gestacional del feto en el momento de la infección
- La lesión se debe a necrosis lítica de células infectadas



La sospecha de caso compatible ha de tener en cuenta todas las formas de lesión nerviosa fetal, tanto tempranas como tardías

# Lengua Azul y teratogénesis para el SNC

1. Patogenicidad de BTV-8 (también para cabras)
2. Infección fetal transplacentaria y teratogénesis

Hasta ahora, teratogénesis atribuida sólo a cepas vacunales  
(adaptadas a embrión de pollo y cultivo celular)

## Hydranencephaly in calves following the bluetongue serotype 8 epidemic in the Netherlands

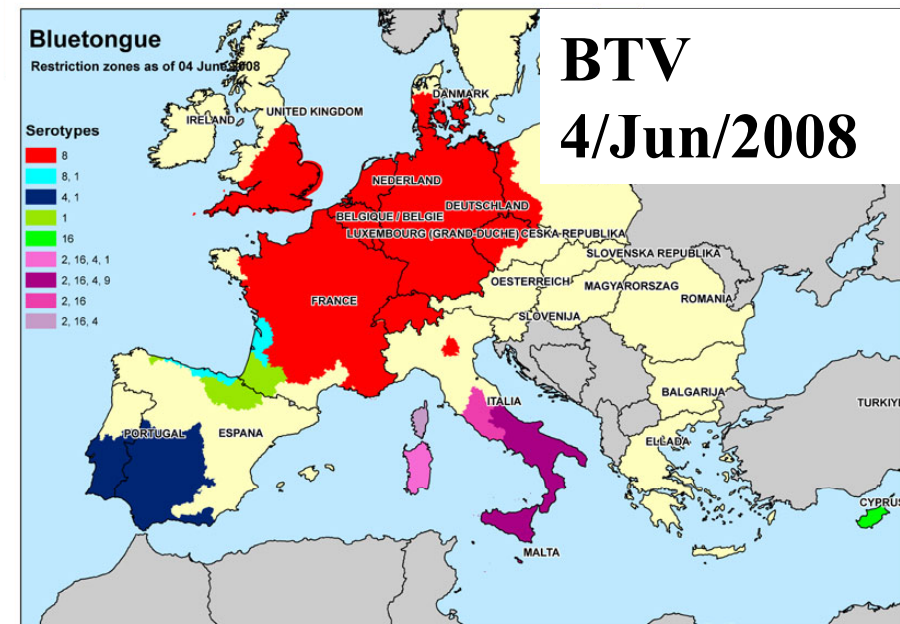
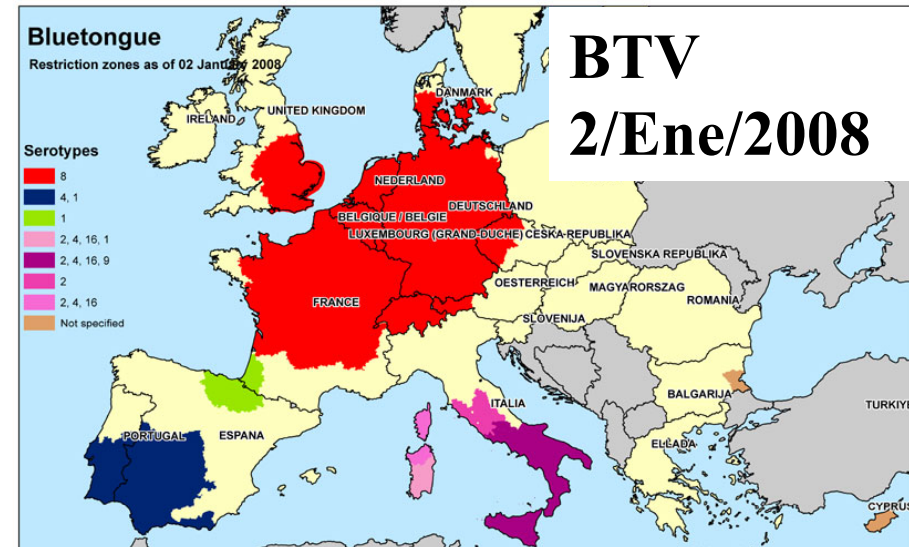
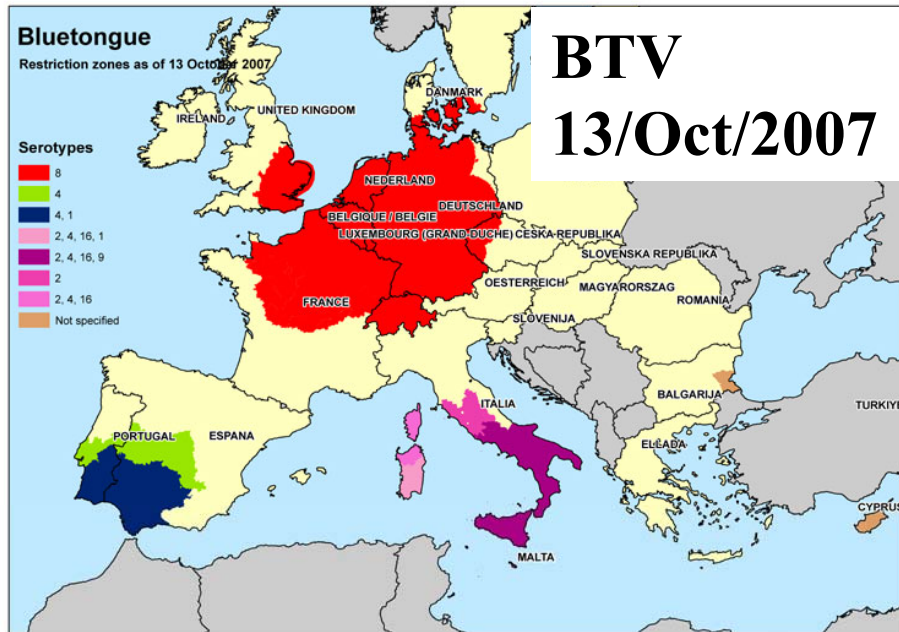
SIR, – As pathologists of the Animal Health Service (AHS) in the Netherlands, we have recently observed an increasing number of submissions of aborted and newborn calves with severe developmental defects of the brain. In most cases the lesions were confined to the cerebrum.



**W. Wouda, M. P. H. M. Roumen,  
N. H. M. T. Peperkamp, J. H. Vos,  
E. van Garderen, J. Muskens,**  
*AHS, PO Box 9, 7400 AJ Deventer,  
The Netherlands*

# ¿Llegará la enfermedad a España?

## La experiencia de BTV...





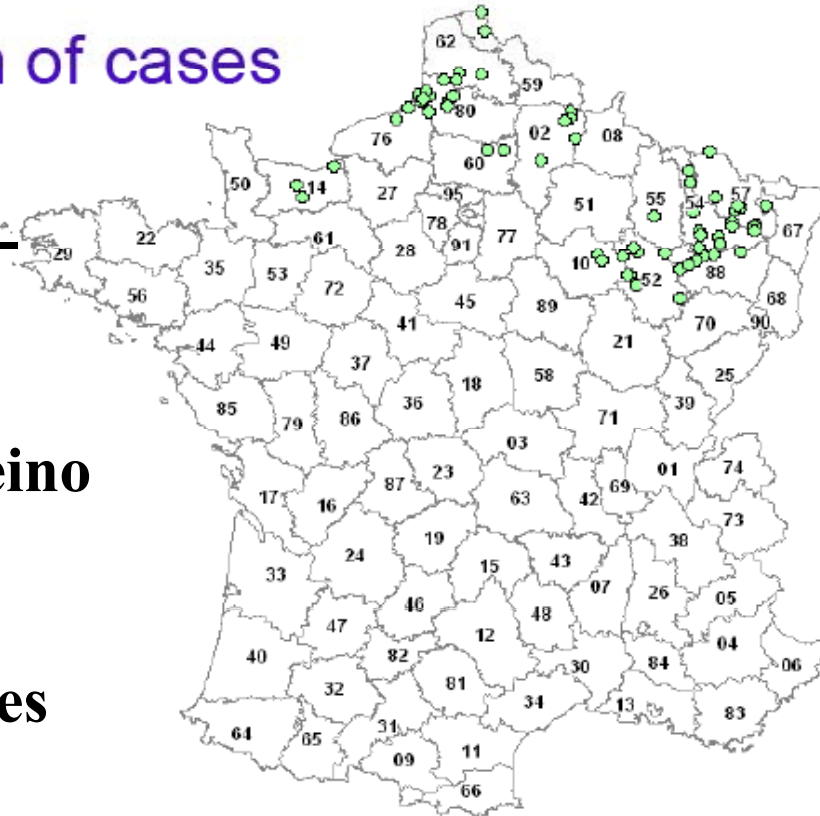
# ¿Llegará la enfermedad a España?

Probablemente lo hará (si es que no ha llegado ya!)



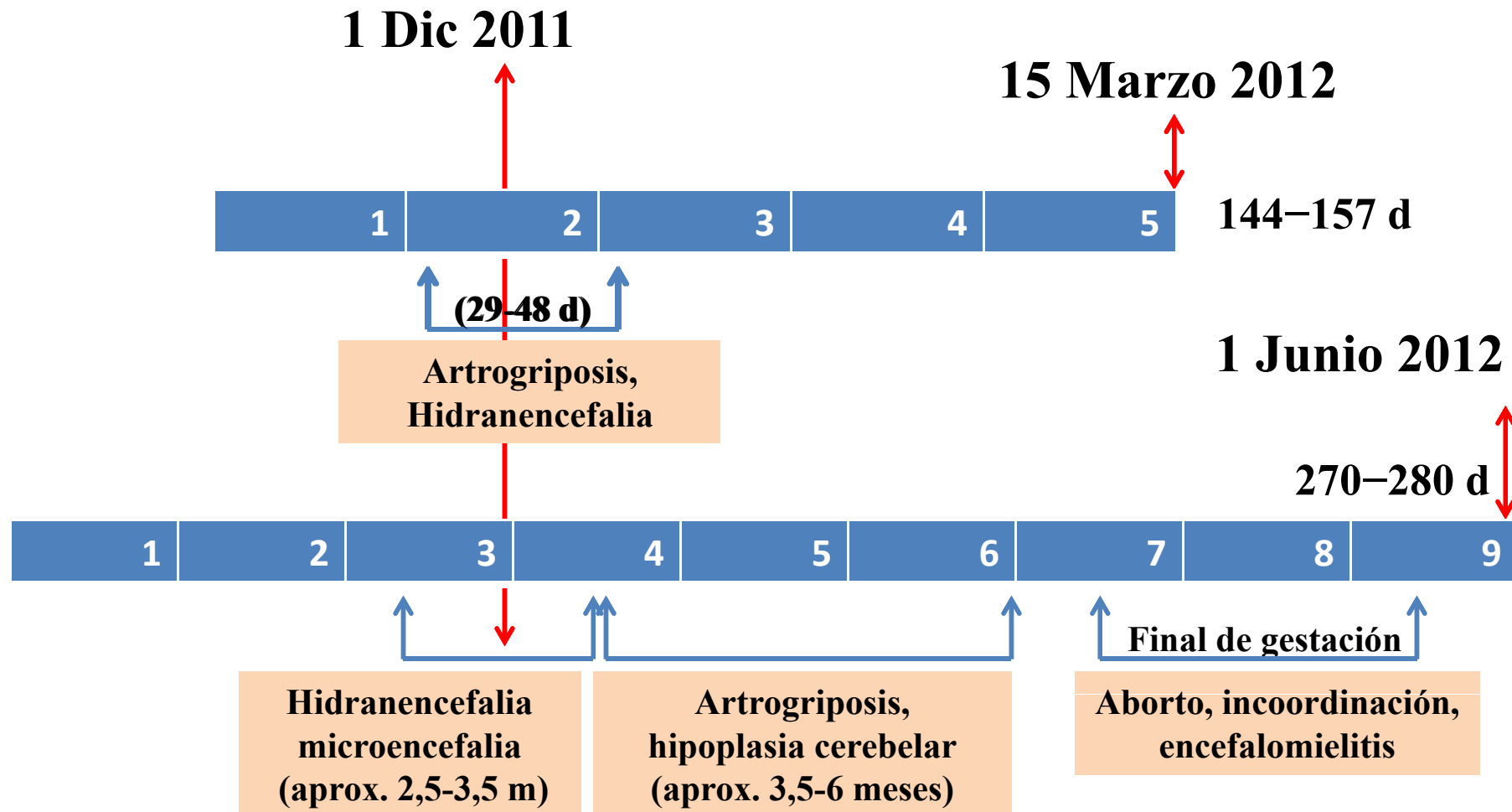
## Distribution of cases

- Aparente extensión norte-sur a partir de focos de Bélgica y Holanda
- Situación similar para Reino Unido
- Los puntos representan (seguramente) casos fetales



Carte : Localisation des exploitations atteintes de BVD  
au 6 février 2012 (66)

# Diferencia temporal entre infección en adulto y detección de fetos con malformaciones del SNC



# SBV y salud pública

- **No existe hasta el momento ningún indicio de que SBV sea transmisible a los humanos**
- **El análisis de riesgo realizado por el ECDC es que el riesgo de que SBV represente un peligro para personas es muy bajo, pero no puede descartarse por ahora**
- **No se han podido hacer aun estudios serológicos para detectar una posible exposición (por ejemplo en ganaderos, veterinarios)**
- **La experiencia con otros virus relacionados (Akabane, Shuni (Aino), Shamonda) es que no afectan a las personas**
- **Recomendación: guardar las medidas mínimas requeridas para manipular cualquier caso de posible aborto infeccioso (*Brucella, Coxiella*).**

# Origen de SBV

- **Desconocido**
- **Aparentemente no estaba ahí con anterioridad**
- **Nunca ha habido anteriormente una epizootia de Artrogriposis-Hidranencefalia en Europa (causada por Orthobunyavirus)**
- **Virus Akabane, el más cercano y conocido de los orthobunyavirus animales, activo en Chipre y en oriente medio (1969, 1980, 2002), Turquía (1969, 1980) y Africa**
- **No es de declaración obligatoria, no está en lista de OIE**

Virus Res. 2004 Aug;104(1):93-7.

## **Akabane virus in Israel: a new virus lineage.**

Stram Y, Brenner J, Braverman Y, Banet-Noach C, Kuznetzova L, Ginni M.

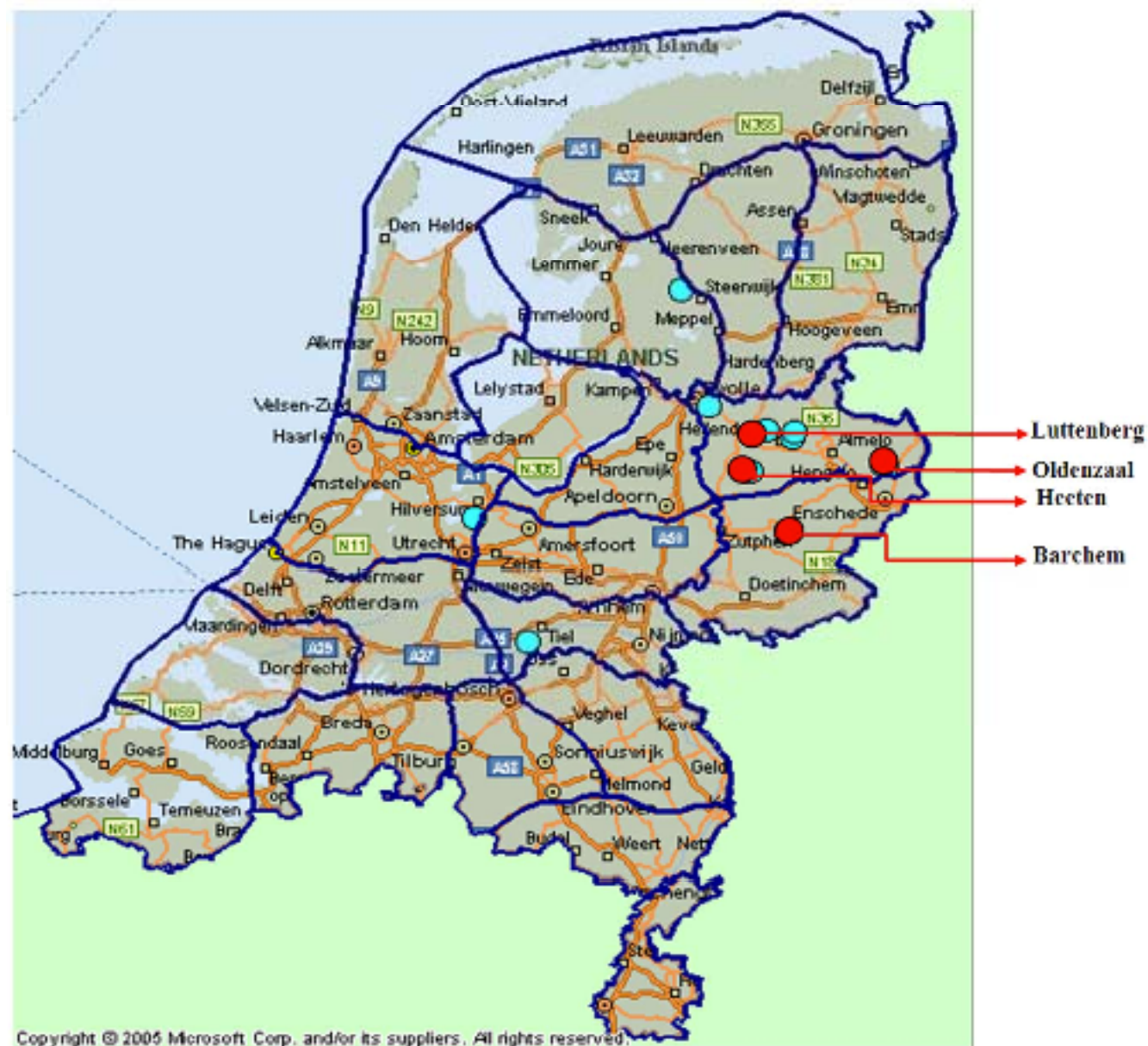
Virology Division, Kimron Veterinary Institute, P.O. Box 12 Beit Dagan, 50250 Israel. [stramy@int.gov.il](mailto:stramy@int.gov.il)

# **Sucesos no explicados: Origen de BTV-8**

- **La incursión de todos los serotipos de BTV en Europa se puede explicar mediante paso desde oriente medio, Turquía, o países del Magreb**
- **La entrada de BTV-8 no se explica por este mecanismo**
- **Los intentos para explicar el origen de BTV-8 han fracasado**
- **BTV-8 comparte con las cepas vacunales la capacidad de traspasar la barrera placentaria y provocar malformaciones nerviosas**

## **Sucesos no explicados: BTV-6**

- **En Septiembre de 2008 se observaron signos clínicos de Lengua Azul (coronitis) en el este de Holanda (Maan et al., 2010).**
- **Se detectó BTV RNA por real time RT-PCR y el virus se clasificó como BTV-6 (RT-PCR Seg-2).**
- **Por secuenciación se mostró que el Seg-2 era idéntico a la secuencia de la cepa empleada en la vacuna Sudafricana (Onderstepoort).**
- **El virus circuló también en zonas limítrofes de Alemania.**



**Figure 1. Map of geographical location of the BTV-6 affected farms in east of the Netherlands.** The positions of the four farms originally sampled (Heeten, Barchem, Luttenberg and Oldenzaal) are indicated by red dots. Other farms where BTV-6 was detected are indicated by blue dots.  
doi:10.1371/journal.pone.0010323.g001

# **Sucesos no explicados: BTV-11**

- **20 Nov 2008, las autoridades Belgas comunican un caso de PCR+ en el test genérico, siendo negativo a los otros posibles serotipos circulantes (1, 8, 6).**
- **El virus se clasificó como BTV-11**
- **Los estudios genéticos realizados indicaron que, como ya había pasado en el caso de BTV-6, se trataba de la cepa vacunal incluida en la vacuna viva de Onderstepoort.**



# BTV11 en Belgique

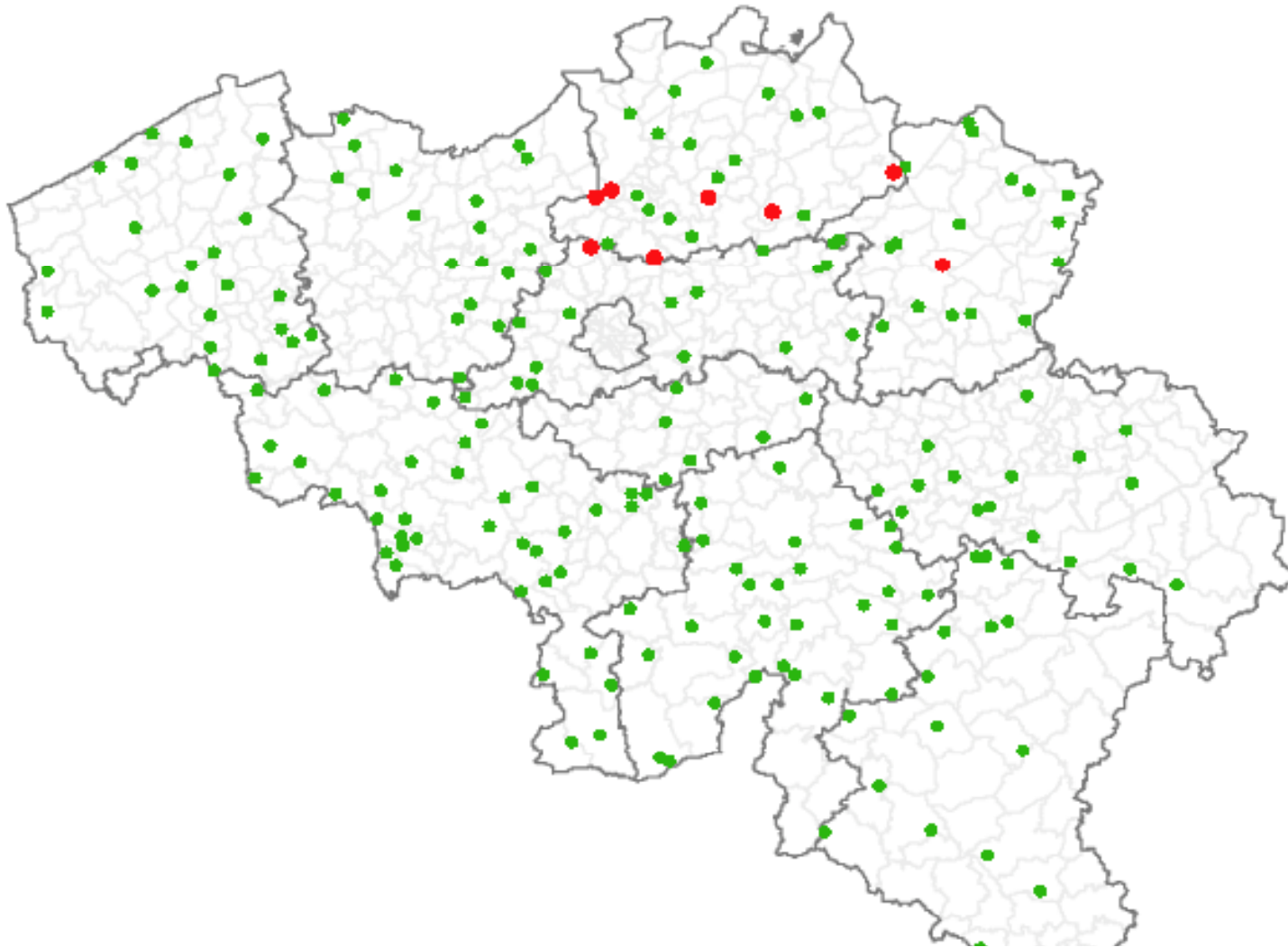


Figure 2. Sampled farms (green dots) and BTV11 positive dairy farms (red dots) of the winter monitoring 2008-2009

# Predicciones para el futuro

- **La enfermedad nos llegará. Mejor prepararse**
- **No es de declaración obligatoria (aun así, problemas con las exportaciones)**
- **El virus **Akabane** como espejo: incursiones epizoóticas a partir de zonas endémicas (movimiento de vectores o de animales infectados)(ejemplo: Australia)**
- **Induce inmunidad duradera tras la infección. No se observan problemas fetales en partos subsiguientes del mismo animal.**
- **Las dos opciones: Estabilización endémica o desaparición**
- **En situación endémica: infección natural antes de la fase reproductiva, y ausencia de consecuencias reproductivas**
- **Posiblemente: mayor capacidad de persistencia en una zona por transmisión transovarial en vectores culícidos**
- **Lecciones de **Lengua Azul**... equilibrio inestable...**

# Vigilancia e investigación en CReSA

## **Material cedido por Friedrich-Loeffler Institut**

- **Virus**
- **Controles positivos de RNA para RT-PCR**
- **(Técnica de RT-PCR, protocolo de FLI)**
- **(Técnica de Seroneutralización)**

**Colaboración en investigación con otros grupos de España y de otros países europeos para conocer y entender mejor la enfermedad (con recursos económicos de SANCO Animal Health).**