



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Artritis crónica en la infección por virus de Chikunguña

Lourdes Mateo^{a,*} y Silvia Roure^b

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^b Unitat de Salut Internacional PROSICS Metropolitana Nord, Malalties Infeccioses, Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de febrero de 2017

Aceptado el 16 de junio de 2017

On-line el 24 de julio de 2017

Palabras clave:

Virus de Chikunguña

Artritis reactiva

Artritis infecciosa

R E S U M E N

Introducción: La infección por virus de Chikunguña ocasiona artralgias y artritis en la fase aguda de la enfermedad, pero en más de la mitad de los casos las manifestaciones musculoesqueléticas pueden prolongarse en el tiempo y en algunos casos se hacen crónicas. Aunque la poliartralgia es la manifestación crónica más frecuente, también son comunes las formas con poliartritis, tenosinovitis y entesopatía.

Objetivo: Analizar las características clínicas de los pacientes con manifestaciones articulares persistentes tras la infección por virus de Chikunguña.

Pacientes: Presentamos 3 casos de artritis crónica tras infección por virus de Chikunguña diagnosticados en las consultas de reumatología de un hospital universitario de Catalunya, todos ellos casos importados tras exposición en zonas de infección epidémica entre 2013-2015.

Resultados: Los 3 pacientes presentaron clínica articular inflamatoria durante más de un año tras la viriasis (3,2 y un año, respectivamente). En todos los casos en forma de poliartritis con predominio de afectación de pequeñas articulaciones de manos y pies (patrón pseudoartritis reumatoide). En las pruebas de laboratorio se observó leve elevación de los reactantes de fase aguda, con negatividad de los marcadores inmunitarios. Dos de las pacientes precisaron tratamiento con glucocorticoides e hidroxycloroquina. La evolución fue hacia una lenta mejoría clínica, pero tan solo una de ellas quedó totalmente asintomática.

Conclusiones: En el diagnóstico diferencial de la poliartritis crónica se debe considerar la enfermedad por virus de Chikunguña, no solo en las zonas endémicas.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Chronic arthritis in chikungunya virus infection

A B S T R A C T

Keywords:

Chikungunya virus

Reactive arthritis

Infectious arthritis

Introduction: Chikungunya virus infection causes arthralgia and arthritis in the acute phase of the disease but, in more than half of the cases, musculoskeletal manifestations can be prolonged over time and, in some cases, become chronic. Although polyarthralgia is the most frequent chronic manifestation, forms with polyarthrititis, tenosynovitis and enthesopathy are also common.

Objective: To analyze the clinical characteristics of patients with persistent articular manifestations after infection with the Chikungunya virus.

Patients: Report of 3 cases of chronic arthritis after infection with chikungunya virus diagnosed at outpatient care in a university hospital of Catalonia, all of them imported after exposure in areas of epidemic infection between 2013-2015.

Results: All three patients had inflammatory joint pain for more than one year after acute disease (3, 2 and 1 years, respectively). In all cases, it appeared as polyarthrititis with involvement of small joints of hands and feet (pseudorheumatoid arthritis-like). Laboratory tests showed a slight elevation of acute phase reactants, and analyses for immune markers were negative. Two of the patients required treatment with glucocorticoids and hydroxychloroquine. The course led to slow clinical improvement, but only one of them came to be completely asymptomatic.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmateo.germanstrias@gencat.cat (L. Mateo).

Conclusion: In the differential diagnosis of chronic polyarthritis, Chikungunya virus disease should also be considered in areas in which it is not endemic.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El virus de Chikunguña es un alfavirus (familia *Togoviridae*) que se transmite a los humanos por el mosquito *Aedes*. Causa una enfermedad febril aguda con poliartralgias, que con frecuencia son intensas e incapacitantes. Fue descubierto en Tanzania en 1952 e inicialmente ocasionó esporádicas epidemias en África y en Asia, pero en el año 2005 el virus fue capaz de mutar, lo que permitió su transmisión también a través del mosquito *Aedes albopictus*, un mosquito de distribución mundial. Desde entonces, se han producido diversas epidemias en África, sudeste asiático, islas del océano Índico y Europa. La primera transmisión autóctona en la América tropical se identificó a finales de 2013 y poco después se producía un gran brote en la mayoría de las islas del caribe, que ahora ha alcanzado el norte de Sudamérica y los Estados Unidos. Actualmente, la enfermedad ocasionada por este arbovirus supone un problema de salud pública importante en grandes áreas de América y de Europa que están colonizadas por este mosquito¹.

Las manifestaciones articulares, tanto en la fase aguda como en la crónica, tienen un peso fundamental en la presentación de la enfermedad, por lo que el reumatólogo de regiones no endémicas debe también tener en cuenta esta entidad, particularmente por la capacidad que tiene esta viriasis de inducir diferentes formas de reumatismo crónico².

La infección aguda se caracteriza por fiebre alta y poliartralgias muy intensas, tras un periodo de incubación de 2-7 días. Las articulaciones más afectadas son las de los dedos, los carpos, los tobillos y las rodillas. Las mialgias también son frecuentes, así como cansancio, mal estar general, síntomas gastrointestinales y rash cutáneo, generalmente una erupción maculopapular en tronco, cara y extremidades, que ocasionalmente es pruriginosa. Esta fase aguda de la enfermedad suele durar de 7 a 10 días, aunque puede alcanzar las 3 semanas³.

En 1979 Fourie y Morrison comunicaron el primer síndrome de artritis reumatoide posChikunguña y en 1983, Brighton et al. subrayaron la alta prevalencia de poliartralgias crónicas o de rigidez articular que aparecían unos 3 años tras el inicio de la enfermedad. La proporción de pacientes con síntomas crónicos disminuye con el tiempo desde la infección (del 100 al 88% durante las 6 primeras semanas, a menos del 50% a los 3-5 años). La mayoría se presenta en forma de poliartralgias simétricas, pero con frecuencia también hay tumefacción articular y mialgias crónicas. Las articulaciones más afectadas en esta fase son las rodillas, los tobillos y las pequeñas articulaciones de manos y pies. Sin embargo, en la fase crónica es también frecuente el dolor en articulaciones proximales y axiales, a diferencia de la fase aguda.

Presentamos 3 casos de artritis crónica tras infección por virus de Chikunguña diagnosticados en las consultas de reumatología de un hospital universitario de Catalunya, todos ellos casos importados tras exposición en zonas de infección epidémica entre 2013-2015 y con criterios de diagnóstico⁴.

Pacientes y resultados

Caso 1. Mujer de 33 años de edad, de nacionalidad española, profesional sanitario y sin antecedentes médicos relevantes. En el año 2013, en un viaje al sudeste asiático (Indonesia) presentó de forma aguda fiebre alta (39°C), rash cutáneo generalizado no

pruriginoso y dolor poliarticular intenso con importante limitación de la movilidad. La fiebre cedió en una semana, al igual que la erupción cutánea, pero el dolor articular generalizado persistió intenso y limitante, sin respuesta al tratamiento con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En las siguientes 4 semanas el dolor articular se focalizó en carpos, pequeñas articulaciones de las manos, tobillos y pies, con rigidez matutina articular de más de 1 h, por lo que acudió a consultas de Reumatología.

En la exploración física se objetivó presencia de artritis de carpos, alguna articulación metacarpofalángica (MCF), tobillos y metatarso (MTF) de forma simétrica. Presentaba dolor a la movilidad de hombros y rodillas, sin semiología de derrame articular. Se realizó en consulta ecografía articular de manos y pies, que confirmó la presencia de sinovitis leve en escala de grises en ambos carpos, con señal Doppler grado 2. También se apreciaron signos de sinovitis activa en 2.ª, 3.ª MCF y en MTF de ambos pies. El resto de la exploración por aparatos era normal. La analítica mostró hemograma normal, PCR 2,86 mg/L, VSG 21 mm/h, aspartato aminotransferasa 27 U/L, alanina aminotransferasa 42 U/L, hemograma normal. Las serologías para virus chikungunya por inmunofluorescencia indirecta (ELISA) fue positiva para IgG e IgM (Instituto Carlos III). Las serologías para dengue fueron negativas. Las determinaciones de FR, ACPA, ANA y HLA B27 fueron negativos, así como las serologías de hepatitis virus B y virus C.

Se inició tratamiento con 8 mg/día de metilprednisolona, con rápida mejoría de la clínica. Tras pauta de reducción lenta en las siguientes 8 semanas, se intentó la suspensión completa de los glucocorticoides, pero reapareció el dolor articular de forma rápida, con limitación para su actividad cotidiana y laboral. En la analítica se observó elevación moderada de los reactantes de fase aguda. En los siguientes meses alternó periodos con necesidad de glucocorticoides a dosis bajas o con AINE, sin conseguirse la suspensión del tratamiento. Se inició hidroxiquina 200 mg/día durante 6 meses, sin observarse mejoría de la clínica articular, por lo que lo suspendió. En los últimos 24 meses ha seguido presentando episodios de agudización del dolor articular en manos y pies, en los que ha tomado tandas cortas de metilprednisolona (4 mg/día) o AINE. Se propuso iniciar tratamiento con metotrexato, pero la paciente lo desestimó por la rápida respuesta a los glucocorticoides y por deseo gestacional a corto plazo. En la actualidad no tiene signos de sinovitis activa por ecografía, si bien esta se confirmó en cada uno de los brotes inflamatorios en articulaciones de manos y pies. El seguimiento radiológico no ha mostrado aparición de erosiones.

Caso 2. Mujer de 40 años, natural de Brasil, sin antecedentes médicos de interés hasta presentar en su país fiebre chikungunya en diciembre del 2014, en contexto de un brote epidémico en su área (temperatura > 38°C, erupción cutánea y poliartralgias). En febrero del 2016 fue remitida a consultas de Reumatología de nuestro hospital, desde la Unidad de Enfermedades Infecciosas Tropicales, para valoración por poliartralgias. La paciente refería dolor articular de inicio en el episodio febril, 14 meses antes, con persistencia desde entonces. El dolor afectaba fundamentalmente a pequeñas articulaciones de manos y pies, pero también a hombros, rodillas, tobillos y caderas. Cursaba con rigidez matutina de unos 15 min, sin otras manifestaciones sistémicas, a excepción de intensa caída del cabello en los últimos meses. Su médico de atención primaria le había indicado tratamiento con dexametasona en abril del 2015, con dosis iniciales de 24 mg/día, en pauta decreciente hasta

2 mg/día en diciembre del 2015, con mejoría de la clínica articular, pero con desarrollo de hábito cushingoides. Desde entonces en tratamiento con indometacina.

En la exploración se apreció artritis de MTF de ambos pies, dolor a la palpación de carpos e IFP de ambas manos y dolor a la movilidad de hombros. La exploración ecográfica mostró sinovitis activa en carpo der (señal Doppler grado 2) y MTF (señal Doppler grado 1). El estudio analítico mostró normalidad del hemograma, VSG, PCR y las determinaciones de FR, ACPA, ANA y HLAB27 fueron negativas. Las radiografías de manos y pies fueron normales. Se mantuvo tratamiento con AINE y se añadió hidroxycloquina 200 mg/día, con mejoría de la clínica articular a los 3 meses, por lo que continúa en tratamiento.

Caso 3. Mujer de 25 años que consultó por poliartalgias. Un año antes fue diagnosticada de enfermedad de Chikunguña en República Dominicana, por clínica de fiebre (> 38°C), erupción cutánea y poliartalgias, en contexto epidemiológico de brote local, pero sin confirmación serológica. Las artralgiás persistieron, con ritmo inflamatorio, de predominio en manos (con dificultad para la extensión de los dedos) y en rodillas. En la ecografía articular realizada en consulta no se apreció engrosamiento sinovial ni señal Doppler en las articulaciones de carpos, MCF ni IFP. Tampoco se observaron signos patológicos en los distintos compartimentos tendinosos de las manos. El estudio analítico mostró hemograma normal, VSG 27 mm, PCR 0,2 mg/L, FR positivo a títulos bajos (16,9; N < 14). En la exploración se apreció artritis del carpo izquierdo, dolor en MCF de ambas manos y MTF de ambos pies. La determinación de ACPA, ANA y serologías de parvovirus fueron negativas, mientras que la serología de virus Chikunguña por ELISA fue positiva para IgG y no detectable para IgM. La serología para dengue fue negativa. La evolución clínica fue hacia una lenta mejoría de la clínica articular, únicamente con AINE. En el seguimiento a 18 meses no se ha observado recidiva de la artritis.

Discusión

Las manifestaciones musculoesqueléticas de la infección por virus de Chikunguña pueden prolongarse en el tiempo y hacerse crónicas en el 40-80% de los casos. Se exponen 3 casos diagnosticados en un área no endémica, en el contexto de estudio de una poliartrosis. Aunque la poliartrosis es la manifestación crónica más frecuente, también son comunes las formas con poliartrosis, tenosinovitis y entesopatía. La rigidez matutina, las mialgias y el edema de las extremidades superiores o inferiores también han sido descritas muchos meses después de la infección aguda⁵.

Los estudios analíticos pueden mostrar elevación de reactantes inflamatorios y es común apreciar linopenia en la fase aguda de la enfermedad^{6,7}. En cambio, no suelen apreciarse citopenias en la fase crónica de los síntomas articulares, como en los casos presentados.

Se han hallado lesiones radiológicas en la mitad de los pacientes con evolución crónica de la artritis en una cohorte de 159 pacientes de la Isla Reunión⁸. A los 3-4 años del inicio de la infección, el desarrollo de lesiones radiológicas fue mayor en las formas clínicas de artritis reumatoide posChikunguña (80%) que en las formas de espondiloartritis (40%) o de artritis indiferenciada (10%).

La infección por virus de Chikunguña induce crioglobulinemia mixta con gran frecuencia, al igual que el virus de la hepatitis C. Se ha señalado la presencia de crioglobulinas hasta en el 55% de pacientes tras un año de enfermedad; su presencia se ha relacionado con la persistencia de artralgiás, aunque no se observan otras manifestaciones características de la crioglobulinemia, como púrpura palpable u otras manifestaciones de vasculitis de pequeño vaso. También se han comunicado casos de enfermedad de Still y de síndrome antifosfolípido catastrófico desencadenados por la fiebre

de Chikunguña, en los que se desencadena una tormenta citocínica mediada por macrófagos.

Se han descrito manifestaciones neurológicas en forma de encefalitis (11%), meningoencefalitis (2%), convulsiones (2%) o síndrome de Guillen Barré (1%). También puede observarse hepatitis, miocarditis y diversas formas de afectación ocular.

No está clara la fisiopatología de la afectación articular crónica. La respuesta humoral en la fase aguda de la infección es primordial para eliminar el virus y evitar la enfermedad crónica. Algunos datos señalan la presencia y la persistencia de RNA del virus en los tejidos articulares, pero también la cantidad de carga viral de la fase aguda puede ser determinante de la reacción crónica inmunomediada por macrófagos, linfocitos T y células NK.

No se han identificado de forma consistente la existencia de factores de riesgo que propicien la enfermedad articular crónica.

El tratamiento en la fase aguda se basa en el reposo, la hidratación, los AINE y los analgésicos. La respuesta a los AINE es pobre con frecuencia^{8,9} y las dosis bajas de glucocorticoides se utilizan en el 70% de los pacientes con clínica articular invalidante o en presencia de complicaciones extraarticulares graves. En las manifestaciones articulares crónicas se han utilizado la hidroxycloquina y el metotrexato, con mejores resultados de este último. Su uso debe reservarse para los pacientes con clínica articular crónica y debe evitarse en la fase aguda de la infección¹⁰.

Existe poca evidencia de la eficacia y la seguridad de fármacos anti-TNF en el tratamiento de esta artritis. Por otra parte, en República Dominicana se comunicaron 53 casos de infección por virus de Chikunguña en el seguimiento de una cohorte de 328 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico⁹, sin que precisaran modificaciones en el tratamiento, lo que indica la seguridad de su utilización en esta situación.

En nuestro medio también se han comunicado casos de fiebre Chikunguña importada, pero sin evolución a la cronicidad de la clínica articular¹¹.

En conclusión, los reumatólogos debemos incorporar esta etiología al estudio de la poliartrosis de más de 6 semanas de evolución y tener en cuenta siempre preguntas respecto a riesgo epidemiológico, también en zonas no autóctonas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1231–9.
- Horcada ML, Díaz-Calderón C, Garrido L. Fiebre chikungunya. Manifestaciones reumáticas de una infección emergente en Europa. *Reumatol Clínica.* 2015;11:161–4.

3. Sánchez-Duque JA, Orozco-Hernández JP, Rodríguez-Morales AJ. Rheumatic manifestations in patients with chikungunya infection: Comment on the article by Arroyo-Ávila and Vilá. *P R Health Sci J.* 2015;34:231–2.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.* Madrid, 2013.
5. Khoury VJ, Camilo PR. Chikungunya virus (CHIKV): What can be expected after the acute phase? *Reumatol Clin.* 2016;12:1–3.
6. Arroyo-Ávila M, Vilá LM. Rheumatic manifestations in patients with chikungunya infection. *P R Health Sci J.* 2015;34:71–7.
7. Thiberville S-D, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: A clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2004.
8. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B-A, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: A retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006–2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003603.
9. Rosario V, Muñoz-Louis R, Valdez T, Adames S, Medrano J, Paulino I, et al. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1285–7.
10. Miner JJ, Aw Yeang HX, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, et al. Chikungunya viral arthritis in the United States: A mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015;67:1214–20.
11. Richi Alberti P, Steiner M, Illera Martín O, Alcocer Amores P, Cobo Ibáñez T, Muñoz Fernández S. Imported chikungunya fever in Madrid. *Reumatol Clin.* 2016;12:226–7.