

TENOSINOVITIS POR VIRUS CHIKUNGUNYA

ALFREDO SEIJO¹, VICTORIA LUPPO², ALEJANDRA MORALES², ELISA GANCEDO³, YAMILA ROMER¹,
JORGE CORREA¹, GLADYS POUSTIS¹, SERGIO GIAMPERETTI¹, CINTIA FABBRI², DELIA ENRÍA²

¹Servicio de Zoonosis, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz; ²Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) J Maiztegui, Pergamino, ANLIS, MSN; ³Servicio de Ecografía, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Resumen Se presenta a la consulta un hombre proveniente de la República Dominicana con una tenosinovitis del extensor del dedo medio derecho; en la convalecencia inmediata, segunda curva febril luego de 48 horas de permanecer asintomático de una enfermedad febril aguda, y marcada astenia, exantema pruriginoso, poliartralgias con impotencia funcional y rigidez articular generalizada. Los exámenes bioquímicos no aportaron datos de interés para el diagnóstico. La serología para virus dengue fue negativa. La detección de IgM y de anticuerpos neutralizantes para virus Chikungunya (CHIKV) fueron positivos.

Palabras clave: arbovirus, alfavirus, virus Chikungunya, tenosinovitis

Abstract *Tenosynovitis due to Chikungunya virus.* We report the case of a man from Dominican Republic who consulted for a tenosynovitis of the right middle finger extensor; in the immediate convalescence second febrile curve, after 48 hours of no symptoms of an acute febrile illness, with marked fatigue, itchy rash, polyarthralgia, functional impairment and general stiffness. Biochemical tests did not provide useful data for diagnosis. Dengue virus serology was negative. Detection of IgM and neutralizing antibodies (PRNT) for Chikungunya virus (CHIKV) were positive.

Key words: arbovirus, alphavirus, Chikungunya virus, tenosynovitis

El virus Chikungunya(CHIKV) ha emergido en las Américas a partir de 2013¹, en la región del Caribe. Además se han detectado, en septiembre de 2014, casos autóctonos en la región noreste de Brasil². Transmitido por los mismos vectores del dengue, *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, se espera su dispersión en las zonas tropicales, subtropicales y templadas de las Américas^{3,4}. Una mutación en el gen que codifica la proteína de envoltura (E1-A226V), detectada en la epidemia de la Isla de Reunión (2005)^{5,6}, se asocia con mayor replicación en *Aedes albopictus* y mejor capacidad infectante. Los genotipos de las epidemias de territorios del Océano Índico, del sudeste asiático (desde 2005 hasta la actualidad) y el brote de Italia de 2007, presentan la mutación citada⁷, pero no así el genotipo circulante actualmente en América. Se demostró transmisión transovárica, transmisión sexual entre mosquitos *Aedes aegypti*, coinfección con virus dengue (*A. albopictus*) y coinfección en un mismo paciente⁸. El comienzo del cuadro clínico corresponde

al síndrome febril agudo. Las artralgias con frecuencia son simétricas; si bien generalizadas, afectan en general manos y pies. La tumefacción es debida a tenosinovitis/artritis, con impotencia funcional, pero las mialgias son poco intensas. Un exantema similar al del dengue se observa en la mitad de los casos. Las astenia y artralgias residuales persisten algunas semanas y a los dos o tres meses algunos pacientes (mayores de 65 años, con enfermedad reumática previa) reanudizan la sintomatología articular con signos de artritis, tenosinovitis hipertrófica, astenia y episodios de Raynaud. Pueden producirse lesiones articulares degenerativas⁹ y se han observado manifestaciones articulares luego de dos años de iniciado el cuadro⁵.

Caso clínico

Hombre de 38 años, proveniente de República Dominicana, a donde viajó por turismo, con ingreso a la Argentina 10 días previos al inicio del cuadro clínico. Éste se caracterizó por hipertermia de comienzo agudo, no registrada, astenia permanente, artralgias generalizadas de pequeñas, medianas y grandes articulaciones y un rash máculo-papular, pruriginoso. La hipertermia persistió 5 días. Luego de 48 horas de estar asintomático, reaparecieron las artralgias, y el paciente observó una tumefacción sobre la región dorsal del tercer metacarpiano derecho, dolorosa y con signos de flogosis. No manifestó mialgias, cefalea ni dolor abdominal. En el examen

Recibido: 15-X-2014

Aceptado: 10-XI-2014

Dirección postal: Alfredo Seijo, Servicio de Zoonosis, Hospital F. J. Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina
e-mail: ceijo@intramed.net

físico se constató la tumefacción metacarpo-falángica (Fig. 1), impotencia funcional y dolor a la movilización de todos los grupos articulares, con rigidez articular, siendo más intensos en las articulaciones distales de los miembros. No se obtuvieron otros datos del examen clínico. La ecografía de mano derecha mostró engrosamiento del tendón extensor del tercer dedo derecho y líquido peritendinoso, con ecos internos (Fig. 2). No se pudo precisar la duración de la sintomatología tendinosa, por no concurrir el paciente al control. Los siguientes estudios de laboratorio, obtenidos en el día 16 de evolución: hemograma, recuento de plaquetas, eritrosedimentación, factor reumatoide, proteína C reactiva, glucemia, uremia, creatininemia, ionograma y hepatograma, estuvieron dentro de los valores de referencia. La muestra se analizó para dengue: NS1 e IgM por MAC ELISA, lúes (VDRL), leptospirosis (test de microaglutinación), malaria (extendido y gota gruesa coloreados con Giemsa), HIV (*EnzymeLinkedFluorescentAssay* –ELFA– 4ª generación), todos negativos. La IgM para CHIKV, por MAC ELISA¹⁰ fue positiva y la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) negativa. Se realizó test de neutralización en línea celular Vero clon C76, utilizando un criterio de neutralización del 90%, cuyo resultado fue positivo en título 1:320.



Fig. 1.— Engrosamiento del tendón extensor del tercer metacarpo-falangeo derecho, en el curso de una infección por virus Chikungunya

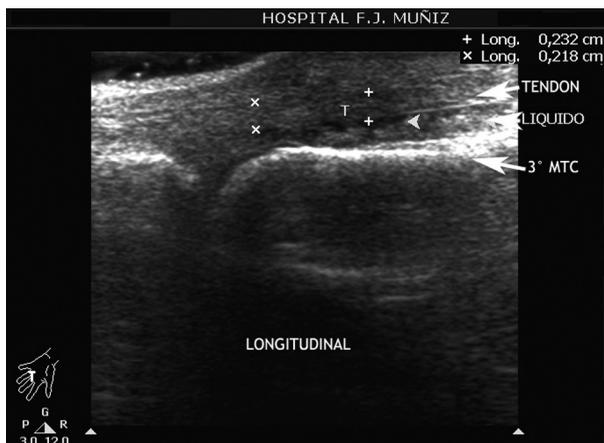


Fig. 2.— Ecografía de mano derecha, donde se observa engrosamiento del tendón extensor medio, con líquido en la vaina (tenosinovitis)

Discusión

El diagnóstico diferencial más importante para esta virosis es con el dengue. Excepto el exantema, común a ambas entidades, la enfermedad por CHIKV no se caracteriza por intensas mialgias ni cefalea, pero el compromiso articular y tendinoso es muy frecuente. Otra característica diferencial es la persistencia de las manifestaciones articulares y tendinosas, que en algunas epidemias superaron los 36 meses del inicio del cuadro. Las mismas pueden producir tendinitis hipertrófica o lesiones degenerativas que llevan a una artritis crónica. En modelos animales¹¹, CHIKV fue aislado de varios órganos, localizado intracelularmente, en especial en macrófagos¹², varios meses después de la infección aguda. Este hecho es una diferencia sustancial con el dengue, considerado una enfermedad aguda autolimitada. En casos aislados, sin considerar el contexto epidemiológico, CHIKV puede ser confundido con enfermedades reumáticas de curso agudo (artritis reumatoidea y otras). Los diagnósticos diferenciales incluyen, además del dengue, a enterovirus, parvovirus, leptospirosis, secundarismo lúético, malaria, enfermedad por citomegalovirus y Epstein Barr, brucelosis de inicio agudo, salmonelosis con bacteriemia, fiebre reumática y otras infecciones que cursen con artralgiyas y artritis. El diagnóstico presuntivo fue establecido considerando los antecedentes de riesgo, en este caso el viaje realizado a una región con transmisión de CHIKV, relacionando el período de incubación (máximo 12 días) con el ingreso a Buenos Aires (hasta la fecha sin circulación viral) y el inicio de síntomas. Dentro del cuadro clínico fue considerado el comienzo agudo, las manifestaciones articulares con mialgias leves, y el *rash* congestivo, sin observarse hemorragias cutáneas o mucosas. En CHIKV el hemograma puede presentar leucopenia pero la trombocitopenia es inconstante y no menor a cien mil trombocitos por mm³. Estos datos lo diferencian con el dengue (leucopenia y trombocitopenia marcadas y muy frecuentes) y con la leptospirosis. En este último caso, la leucocitosis neutrofílica con trombocitopenia es la regla, y tanto las manifestaciones articulares como el *rash*, infrecuentes. La ictericia e insuficiencia renal son características en el curso de la leptospirosis, no así en la enfermedad por CHIKV o en el dengue, donde solo aparecen en las formas graves, con complicaciones, y en período final de la enfermedad. La fisiopatología del dengue grave se debe, en la mayoría de los casos, a la extravasación de plasma con repercusión hemodinámica, no observado en CHIKV ni en leptospirosis. La malaria debe descartarse en los pacientes febriles provenientes de áreas de riesgo, donde además se superponen dengue, CHIKV, leptospirosis y diversas enfermedades febriles causadas por arbovirus. La secuencia febril, el acceso palúdico, la esplenomegalia, la anemia, el aspecto clínico con piel terrosa y sudoración fría, son sugestivos de malaria. El virus Mayaro es de

diagnóstico diferencial en aquellos pacientes provenientes de zonas silvestres y boscosas de Sudamérica. Mosquitos del género *Haemagogus* son los vectores principales en la naturaleza. Hasta la fecha, y luego de su primer aislamiento en Trinidad en 1954, se lo ha identificado en Guayana Francesa, Surinam, Venezuela, Perú, Bolivia y Brasil¹³, por lo cual no correspondería ni a la región, ni al ecosistema de donde procedía el paciente. En este contexto epidemiológico, la detección de IgM anti-CHIKV por MAC ELISA, seguida de un test de neutralización positivo, puede considerarse confirmatoria¹⁴. Se ha encontrado serorreactividad cruzada entre CHIKV y Mayaro, ambos del complejo antigénico Semliki Forest virus^{13, 15}, por lo cual Mayaro debe incluirse en el test de neutralización, en especial en pacientes provenientes de la región amazónica. Sin embargo, el criterio utilizado en la muestra serológica para el test de neutralización (observancia de 90% de neutralización), puede descartar con un margen aceptable de seguridad el cruzamiento serológico. La RT-PCR fue negativa, debido a que la muestra de sangre fue extraída fuera del período de viremia.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Boletín Epidemiológico de la República Dominicana. Semana Epidemiológica 17, 2014. En: http://digepisalud.gob.do/boletines/boletines-semanales/cat_view/34-boletines-semanales/113-abril-2014.html; consultado el 12/4/2014.
- OPS/OMS. Fiebre Chikungunya en las Américas. Número de casos reportados: 3 de octubre de 2014. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=343&Itemid=40931; consultado el 7/10/2014.
- Staples JE, Fischer M. Chikungunya Virus in the Americas. What a vector bornepathogen can do. *N Engl J Med* 2014; 371: 887-9.
- Girod R, Gaborit P, Marrama L, et al. High susceptibility to Chikungunya virus of *Aedes aegypti* from the French West Indies and French Guiana. *Trop Med & Int Health* 2011; 16: 134-9.
- Renault P, Solet JL, Sissoko D, et al. A major epidemic of Chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 727-31.
- Eric D'Ortenzio E, Grandadam M, Balleydier E. A226V Strains of Chikungunya Virus, Réunion Island. *BMC Infect Dis* 2011; 17: 309-10.
- Schuffenecker I, Itman I, Michault A, et al. Genome microevolution of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 2006; 3:e263. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030263. www.plosntds.org.
- Vazeille M, Mousson L, Martin E, Failloux A-B. Orally co-infected *Aedes albopictus* from La Réunion Island, Indian Ocean, can deliver both Dengue and Chikungunya infectious viral particles in their saliva. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2010 Jun 8; 4(6):e706. www.plosntds.org.
- Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, et al. Destructive arthritis in a patient with Chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis* 2009; 15: 200-7.
- Martin DA, Muth DA, Brown T, Johnson AJ, Karabatsos N, Roehrig JT. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1823-6.
- Gardner J, Anraku I, Le TT, et al. Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice. *J Virol* 2010; 84: 8021 -32.
- Labadie K, Larcher T, Joubert C, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest* 2010; 120: 894-906.
- HalseyES, Siles C, Guevara C, et al. Mayaro virus infection, Amazon basin region, Peru, 2010-2013. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1839-42.
- CDC/PAHO. Preparedness and response for Chikungunya virus. Introduction in the Americas. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=343&Itemid=40931&lang=en; consultado el 24/10/2014.
- Blackburn NK, Besselaar TG, Gibson G. Antigenic relationship between chikungunya virus strains and o'nyongnyong virus using monoclonal antibodies. *Res Virol* 1995; 146: 69-73.

Procura descubrir la verdad por entre las promesas y dádivas del rico como entre los sollozos e importunidades del pobre.

Miguel de Cervantes (1547- 1616)

Don Quijote de la Mancha. Segunda parte (1615). Capítulo XLII. De los consejos que dio Don Quijote a Sancho Panza antes que fuese a gobernar la ínsula, con otras cosas bien consideradas. Edición del IV Centenario. San Pablo, Brasil: Real Academia Española/Alfaguara, 2004, p 869