

Chikunguña, manifestaciones en el sistema nervioso

Chikungunya, manifestations in the nervous system

Nohemi Meza (1), María Carolina Manzur Barbur (2), Ana Milena Mejía Sanjuanelo (2)

RESUMEN

La infección por el virus de chikunguña tiene como vector el mosquito de la familia Aedes, por lo que está clasificada como arbovirus. Los primeros informes de la enfermedad datan de hace varias décadas, en el continente asiático, y aunque solo recientemente se ha extendido al continente americano, su rápida propagación permite conocer de cerca las manifestaciones clínicas, entre las que se cuenta, con menos frecuencia, el compromiso neurológico; sin embargo, su importancia radica en la severidad de las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central y periférico, ocasionando gran discapacidad en los pacientes. El diagnóstico confirmatorio se hace con la detección del ARN viral mediante PCR, y en la mayoría de los casos el tratamiento indicado es la inmunoglobulina. Aún no se ha determinado en forma precisa cuáles son los factores por los que el virus compromete el sistema nervioso.

PALABRAS CLAVE: Virus chikungunya; Aedes; sistema nervioso central; sistema nervioso periférico (DeCS)

SUMMARY

Chikungunya virus infection has as vector the Aedes family of mosquitos by what is classified as arbovirus, the first reports of the disease date back to several decades, in the Asian continent and although only recently it has spread to the continent American, its rapid spread allows us to know closely the clinical manifestations, among which neurological compromise is less frequent, however its importance lies in the severity of the manifestations at the level of the central nervous system and peripheral; causing great disability in patients. Confirmatory diagnosis is made with the detection of viral RNA by PCR and in most cases the treatment indicated is immunoglobulin. Although, it has not yet been precisely determined, which are the factors by which the virus compromises the nervous system.

KEYWORDS: Chikungunya virus; Aedes; central nervous system; peripheral nervous system (MeSH) .

GENERALIDADES

El virus del chikunguña (CHIKV) pertenece al género alfavirus, de la familia togaviridae, se transmite por mosquitos de la familia Aedes, y, por lo tanto, se clasifica como un arbovirus (1,2). Los primeros reportes de esta infección se referían a primates en Tanzania, África, en 1953 (3). El origen de la palabra chikunguña viene de “aquellos que se inclinan”, refiriéndose a los síntomas artríticos debilitantes causados por la enfermedad en idioma makonde, que se habla en Tanzania (2–4). En 1960 se reportó el primer

caso de infección en humanos en Asia; con posterioridad en el 2013 se extendió al continente americano, y a partir de entonces su rápida propagación ha producido más de 2.000.000 de casos sospechosos (3).

Los síntomas típicos de esta infección se presentan posteriormente a la picadura del mosquito e incluyen fiebre (98% de los casos), artralgias (71%), rash (45%), y la triada completa se encuentra solo en el 36% de los casos.

Las complicaciones neurológicas descritas se observan con menor frecuencia después del día 10 de la infección

(1) Neuróloga clínica, Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia; docente de pregrado de Medicina y postgrado de Medicina Interna y Psiquiatría de la Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

(2) Residente de Medicina Interna, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

(1,2,5). El papel neurotrópico del CHIKV se encuentra asociado con compromiso del sistema nervioso central (SNC), se correlaciona con la edad y sigue una curva parabólica en forma de U, en la que los adultos de mediana edad y los ancianos constituyen la mayoría de las muertes por CHIKV (6).

Los síndromes neurológicos asociados con la infección por CHIKV más comúnmente reportados incluyen encefalitis, mieloneuropatía, neuropatía periférica, síndrome de Bickerstaff, Miller Fischer, Guillain Barre y neuritis óptica (1). Aún no se sabe si el compromiso neurológico se debe a la acción directa del virus o a una respuesta inmune ineficaz del huésped (1,5). El CHIKV se debe reconocer como posibilidad diagnóstica en todo paciente que desarrolle un trastorno neurológico después de la aparición aguda de fiebre y dolor articular (1).

PATOGENIA

El mosquito *Aedes aegypti* es el vector que transmite el CHIKV (2). La patogenia apunta hacia dos teorías de la infección viral directa versus la afección autoinmune del sistema nervioso (4,7). En la primera teoría se propone que a nivel central el CHIKV tiene tropismo por neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, lo que es causa de apoptosis en los dos primeros (4). Sin embargo, se ha descrito una respuesta inflamatoria mediada por interferón (IFN) y factores proapoptóticos liberados principalmente por astrocitos, con una respuesta autoinmune desencadenada por el virus, ya que numerosos casos muestran una latencia más prolongada entre los síntomas iniciales y los síntomas neurológicos (8,9). Se propone esta respuesta autoinmune por una reacción cruzada entre los antígenos virales y los del huésped de manera que se forman autoanticuerpos por mimetismo molecular (7). A nivel del sistema nervioso periférico (SNP), estos autoanticuerpos se dirigen contra la vaina de mielina de las células de Schwann y ocasionan desmielinización y enlentecimiento de la conducción nerviosa, o contra gangliosidos localizados en el nódulo de Ranvier, lo que desencadena bloqueos de conducción intermitentes y, con el tiempo, daño axonal persistente (5).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con la confirmación biológica mediante pruebas serológicas (7). Se puede hacer detección por la presencia del genoma del virus en cualquier muestra corporal, con el uso de ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR). También, de acuerdo con los días de evolución de la infección, se utiliza la serología inmunoglobulina M (IgM) o inmunoglobulina G (IgG), o bien cultivos virales (7,8,10). La PCR se mantiene positiva en la fase de viremia de 0-7

días, los títulos de anticuerpos IgM indican una infección aguda y son positivos posteriormente a los dos días del inicio de la fiebre y la IgG permanece positiva durante la fase de convalecencia (7,10).

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa principalmente en inmunomodulación con corticoides o inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (11). A continuación se discuten las principales manifestaciones neurológicas de la infección por virus del chikunguña (figura 1).

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR CHIKUNGUÑA

Encefalitis

Es la principal manifestación a nivel neurológico, se presenta con delirium (desorientación temporoespacial y confusión), vértigo y amnesia anterógrada (1). Algunas series de casos reportan síndromes neurológicos graves, incluso secuelas incapacitantes en los adultos (12). Cursa con una mortalidad de un 20-30%, con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años (1,3).

Se presenta entre 0 y 13 días después del inicio de los síntomas sistémicos de la infección (3). No se ha encontrado aumento de encefalitis en pacientes con antecedentes de enfermedades del SNC (1,13).

El líquido cefalorraquídeo de estos pacientes se caracteriza por presentar un citoquímico sin células o pleocitosis de predominio linfocítico, un ligero aumento de proteínas, y los niveles de glucosa dentro de parámetros normales o ligeramente reducidos (1).

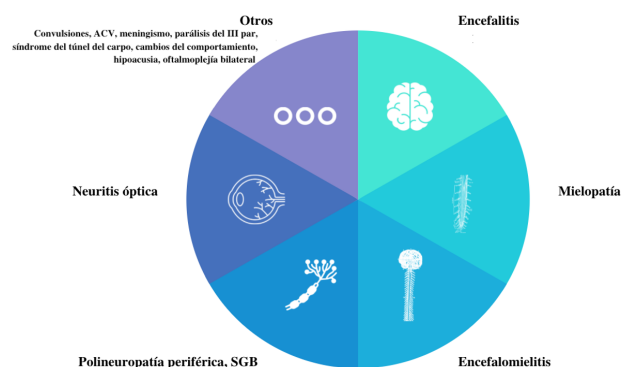


Figura 1. Manifestaciones de infección por virus de chikunguña en el sistema nervioso central. Fuente: Autores

En los primeros días de la infección, la presencia de ADN del CHIKV se puede detectar mediante RT-PCR; posteriormente, se encuentran los anticuerpos de IgM contra CHIKV, los cuales se pueden detectar mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (Elisa) (1,5).

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) de cerebro son generalmente normales, en casos severos se encuentran pequeñas hemorragias con edema cerebral difuso (1,3). En la RM también se puede observar aumento de las señales T2 con lesiones puntiformes difusas en la sustancia blanca periventricular y el centro semioval, lesiones nodulares hiperintensas en regiones supratentoriales y hemisferios cerebelosos correspondientes a áreas de hemorragias (1,3,4,14). Las lesiones frontoparietales bilaterales de la sustancia blanca con restricción en la difusión se han descrito como un signo temprano de encefalitis viral (1). En la figura 2 es posible

evaluar algunos cambios radiológicos de un paciente con encefalitis viral por CHIKV en RM.

Los pacientes resuelven las manifestaciones con manejo sintomático utilizando antipsicóticos y esteroides, sin disponibilidad de un manejo específico hasta en un 70%, con una mortalidad reportada del 10% (1,5,15).

Mielopatía

La mielopatía asociada a CHIKV se caracteriza por debilidad progresiva, arreflexia, disminución en la sensibilidad, parestesias, retención urinaria, con compromiso ligado al nivel propio de la lesión (1,3). Se presenta a partir del día 0 de la infección hasta 3 semanas después de la primera manifestación clínica de la infección (3).

En la RM de columna se pueden encontrar áreas hiperintensas en T2 sugestivas de compromiso desmielinizante

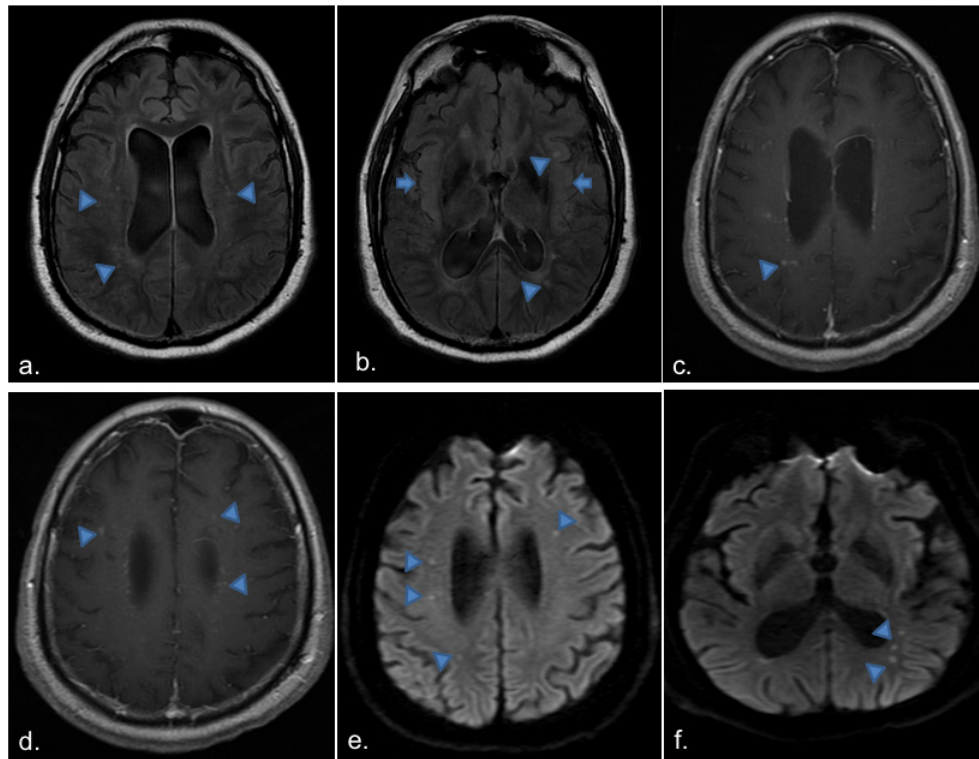


Figura 2. Encefalitis por virus de chikunguña

Encefalitis por virus de chikunguña en un varón de 62 años que presentó artralgia, cefalea y fiebre, con empeoramiento de los síntomas, aparición de tetraplejía y compromiso del estado de conciencia. Los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en suero fueron positivos para virus de chikunguña. (a, b) Corte axial de resonancia magnética en FLAIR que muestra múltiples hiperintensidades puntiformes a nivel periventricular bilateral, y en la sustancia blanca temporal y parietal (puntas de flecha), además de una afectación atípica de ambas cortezas insulares, las cuales muestran un aumento anormal de la intensidad de señal (flechas). Las hiperintensidades vistas en el sistema ventricular se deben a la falta de supresión completa del LCR debido a artefactos del flujo de LCR. Corte axial de RM potenciada en T1 con contraste (c, d) y de RM en DWI (e, f), realce al medio de contraste y restricción a la difusión, respectivamente, de algunas de las lesiones (puntas de flecha en c, d, e, f).

Fuente: imágenes por cortesía del doctor Tomás Freddy.

que suelen afectar el segmento cervical de la médula espinal (1,4). En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se puede detectar ARN viral mediante PCR, cultivo del virus, o la elevación de IgG (1,3). Estos pacientes se benefician del tratamiento con IgIV (1).

Encefalomiелitis diseminada aguda

La encefalomiелitis diseminada aguda asociada a CHIKV se caracteriza por cefalea, somnolencia, compromiso de pares craneales como parálisis del nervio facial, vértigo, nistagmo y debilidad bulbar, debilidad de las extremidades, alteración sensorial y retención urinaria (3,16). Esta se produce ante una respuesta inflamatoria aguda que involucra el parénquima cerebral y la médula espinal (inmunomediada) (3,16,17). La enfermedad comienza de 5 a 16 días después de los síntomas iniciales (3).

El diagnóstico de esta enfermedad suele basarse en el hallazgo de lesiones desmielinizantes de la sustancia blanca a nivel cerebral y de médula espinal, focales o multifocales, mal demarcadas en la RM (3). El tratamiento de estos pacientes con corticoides lleva a una mejoría progresiva (1,3,18).

Síndrome de Guillain Barré

Otra de las complicaciones neurológicas de CHIKV es la neuropatía periférica o síndrome de Guillain Barré (SGB) (1,19). El GB se presenta con debilidad flácida bilateral simétrica, a menudo con parestesias, ausencia de reflejos o parálisis de pares craneales (3,19,20). Su presentación suele ocurrir entre los días 3 y 17 días después de los síntomas iniciales (3).

En el LCR generalmente se encuentra una disociación albumino-citológica y en el estudio neurofisiológico se observan las latencias distales prolongadas y la velocidad de conducción motora lenta, con ausencia de los potenciales de sensibilidad (1,19,20). En las imágenes, el SGB asociado con CHIKV no difiere del causado por otros agentes, y en la RM se puede observar realce con el gadolinio de las raíces

nerviosas de la cola de caballo y nervios craneales (4). En estos pacientes el tratamiento es con IgIV (1,3).

Neuritis óptica

La neuritis óptica asociada con CHIKV es una reacción inflamatoria de inicio agudo del nervio óptico que se puede presentar con papilitis, neuritis retrobulbar o neurorretinitis (8). Se encuentra desde el inicio de la infección hasta 12 semanas después (1,8). Se desconoce el mecanismo exacto de la afectación del nervio óptico después de la infección por CHIKV (8). En una serie de casos los pacientes fueron tratados con corticosteroides durante cuatro semanas, con recuperación visual en la mayoría de los pacientes, los mejores resultados se obtuvieron al iniciar el tratamiento en una etapa más temprana de la infección (3).

CONCLUSIÓN

El compromiso del SNC por CHIKV es amplio y debe sospecharse en todos los pacientes con síntomas neurológicos asociados con fiebre y dolor articular (1). Las complicaciones neurológicas de la infección por CHIKV son las que se relacionan con mayor discapacidad y mortalidad (1,17); estas inciden en hospitalizaciones prolongadas, discapacidad dada por trastorno cognitivo, parálisis persistente o ceguera (1). El tratamiento disponible para cada una de las manifestaciones es sintomático y la aplicación de corticoides e IgIV (1,3). En la actualidad no se dispone de una terapia antiviral específica para la enfermedad o vacunas para su prevención (3,14). Se encuentran en curso dos estudios de vacunas: en la primera se utilizan partículas similares al CHIKV, mientras que la segunda se recombina con virus vivo atenuado del sarampión vectorizado, a la espera de mostrar eficacia para su aplicación (14).

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

1. Lima H de, Nery S, Cordero C, Ribeiro V, Moraes M. Neuro-chikungunya : a review. *Med Res Arch*. 2016;4(5). doi: 10.1002/rmv.1978.
2. Beckham JD, Tyler KL. Arbovirus infections. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015;21(6):1599–611. doi: 10.1212/CON.0000000000000240.
3. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA, Soares CN, Ferreira MLB, Solomon T. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2018;28(3):1–24. doi: 10.1002/rmv.1978.
4. Do Carmo RL, Simão AKA, Do Amaral LLF, Inada BSY, Silveira CF, Campos CM de S, et al. Neuroimaging of emergent and reemergent infections. *Radiographics*. 2019;39(6):1649–71. doi: 10.1148/rg.2019190020.
5. Cerny T, Schwarz M, Schwarz U, Lemant J, Gérardin P, Keller E. The range of neurological complications in chikungunya fever. *Neurocrit Care*. 2017;27(3):447–57. doi: 10.1007/s12028-017-0413-8.

6. Silva S, De Souza W, Washington J, Da Silva D, Fumagalli M. Fatal outcome of chikungunya virus infection in Brazil shirlene. *Clin Infect Dis*. 2020;7:1–14. doi: 10.1093/cid/ciaa1038.
7. Rezza G. Chikungunya fever. *Emerging infectious diseases: clinical case studies*. En: *Emerging infectious diseases*. Elsevier; 2014. p. 163–174. doi: 10.1016/B978-0-12-416975-3.00012-1.
8. Mittal A, Mittal S, Bharati J, Ramakrishnan R, Saravanan S, Sathe PS. Optic neuritis associated with chikungunya virus infection in South India. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(10):1381–6. doi: 10.1001/archophth.125.10.1381.
9. Valdés López JF, Velilla PA, Urcuqui-Inchima S. Chikungunya virus and zika virus, two different viruses examined with a common aim: Role of pattern recognition receptors on the inflammatory response. *J Interf Cytokine Res*. 2019;39(9):507–21. doi: 10.1089/jir.2019.0058.
10. Economopoulou A, Domínguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect*. 2009;137(4):534–41. doi: 10.1017/S0950268808001167.
11. Nath A. Neuroinfectious diseases: A crisis in neurology and a call for action. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):143–4. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3442.
12. Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebise P. Chikungunya virus – associated encephalitis. *Neurology*. 2016;5(86):2005–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002234.
13. Bomfim E, Sampaio A, Guimaraes E, Corte M, Ramos H. Encephalitis encefalitis: report a fatal case in Northeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62(40):1–5. doi: 10.1590/S1678-99462020062040
14. Garcia J. Chikungunya. En: *CNS infections a clinical approach*. Second edition. Springer; 2018. p. 114–6.
15. Nóbrega PR, Morais NM de M, Braga-Neto P, Barros LS da S, Honório FPP, Dellavance A, et al. NMDAR encephalitis associated with acute chikungunya virus infection: a new trigger? *Front Pediatr*. 2020;8:8–11. doi: 10.3389/fped.2020.00176
16. Hameed S, Memon M, Imtiaz H, Kanwar D. Longitudinally extensive transverse myelitis with seropositive chikungunya. *BMJ Case Rep*. 2019;12(10):e231745. doi: 10.1136/bcr-2019-231745.
17. Brito Ferreira ML, Militão de Albuquerque M de FP, de Brito CAA, de Oliveira França RF, Porto Moreira ÁJ, de Morais Machado MÍ, et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):826–39. doi: 10.1016/1474-4422(20)30232-5.
18. Rodrigues A, Fernandes L, Pires R. Acute disseminated encephalomyelitis after chikungunya infection. *JAMA Neurol*. 2019;76(5). doi: 10.1016/S1474-4422(20)30232-5.
19. Wielanek AC, Monredon J De, Amrani M El, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology*. 2007;27(22):2105-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000277267.07220.88.
20. Complicando a infecção pelo vírus chikungunya. *J Neurovirol*. 2017;23:504–7.
21. De Sousa M, Rodrigues T, Frota G. Guillain-Barre syndrome and its correlation with dengue, Zika and chikungunya viruses infection based on a literature review of reported cases in Brazil. *Acta Trop*. 2019;197:105064. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105064.