

Ocular Manifestations of Chikungunya Virus Infection: A Review

Manifestaciones Oculares de Infección del Virus del Chikunguña: Revisión de Literatura

¹Cesar Arrieta Bechara MD

²Carlos Saldarriaga Restrepo MD

Resumen

La fiebre por virus de Chikunguña es producida por un arbovirus, RNA virus el cual es transmitido por la picadura de mosquitos infectados. Los síntomas más importantes en estado agudo son fiebre, dolor articular y rash cutáneo. Aunque la enfermedad no se considera una amenaza para la vida del paciente, se han realizado varios reportes de mortalidad por la enfermedad. Hay también numerosos casos con descripción de manifestaciones atípicas las cuales son causa de morbilidad, que pueden dejar secuelas en el organismo y a nivel ocular

Recibido: 18/08/15

Aceptado: 21/09/15

¹ Médico Oftalmólogo

Clínica Laser de Ojos Medellín

² Médico Oftalmólogo

Director Clínica Laser de Ojos Medellín.

Correspondencia: Clínica Laser de Ojos Medellín

Cra 43c # 5-87

Teléfono (057) 42666534 o 42666809

Poblado. Medellín. Colombia

Email: cesararrieta@bechara@gmail.com

Conflictos de interés: ninguno

con repercusiones en calidad de vida de los pacientes; por lo cual médicos de diferentes especialidades y oftalmólogos debemos estar al corriente de la enfermedad para realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno. Esta revisión hace énfasis en la etiología, epidemiología, manifestaciones sistémicas y oculares, diagnóstico y tratamiento disponible.

Palabras clave: virus Chikunguña, retinitis por Chikunguña, neuritis óptica por Chikunguña, uveítis por Chikunguña.

Abstract

Chikungunya fever is caused by an arbovirus, a RNA virus that is transmitted by the bite of infected mosquitoes. The most relevant acute symptoms of the disease are fever, joint pain and rash. Although Chikungunya is generally not considered life threatening, there are reports of cases with mortality; atypical clinical manifestations resulting in significant morbidity have been documented, besides sequels that may cause several different manifestation in the organism and the eyes and repercussions in the quality of life of patients; physicians of different specialties of medicine and ophthalmologist should be aware of it to perform a promptly diagnosis and treatment. This review highlights the current understanding on the etiology, pathogenesis, epidemiology, systemic changes with an emphasis on ocular findings, diagnosis and available treatment of the disease.

Keywords: Chikungunya virus, Chikungunya retinitis, Chikungunya optic neuritis, Chikungunya uveitis.

Introducción

A raíz del reciente brote de infección producida por el virus del Chikunguña reportados en Colombia durante el período 2014 y 2015 queremos mostrar que la afección no es una patología tan inocua como han pretendido mostrar los medios de comunicación y que puede tener manifestaciones catastróficas tanto sistémicas como oculares, incluso con compromiso de la vida de paciente.

Metodología

Se realizó búsqueda sistemática en la base de datos de PubMed que tuvieran la palabra “Chikungunya” arrojando aproximadamente 939 artículos en Health Science Library y 235 revisiones de los cuales se filtraron los artículos que incluyeran “ocular manifestations of Chikungunya” encontrando 12 artículos. No se encontraron reportes de casos a nivel ocular en Colombia.

Resultados y Discusión

Epidemiología de Infección por Virus del Chikunguña

El virus del Chikunguña es un RNA virus del genero alfavirus de la familia *Togaviridae*, tiene tres genotipos: África Occidental, África Oriental y Asia que se mantiene en monos salvajes; se trasmite por picadura de mosquito infectado *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* y el virus fue aislado por primera vez en Tanzania en 1952. La palabra Chikunguña proviene de un dialecto local Makonde en África

que quiere decir “el que se encorva”.^{2,11-13, 16, 21-22} También se ha reportado la transmisión intrauterina madre-feto aunque es una infección autolimitada.^{8,13}

Con respecto a Colombia según el boletín epidemiológico semanal del Instituto Nacional de Salud durante el año 2014 se presentaron un total de 106.592 casos y en lo corrido hasta la semana epidemiológica 19 del año 2015 se notificaron 236.765 casos, de los cuales 233.454 fueron confirmados por clínica, 504 confirmados por laboratorio y 2.807 sospechosos, para un total de 343,357 acumulado de 2014 y 2015. Del 2014 y hasta la semana epidemiológica 19 del 2015 se han notificado 43 muertes probables por el virus del Chikunguña en el país. Por este motivo se realizó entre los días 20 al 24 de abril 2015 una reunión en Bogotá con expertos nacionales e internacionales, con el objeto de construir una metodología para el análisis de casos atípicos y casos probables de muerte por el virus del Chikunguña, basados en la experiencia de países que ya han sido afectados por esta epidemia. Después de efectuar la unidad de análisis, una muerte fue descartada para Chikunguña, 25 fueron confirmadas y 17 permanecen en estudio.¹

Patogenia de la Infección por Virus del Chikunguña

El mecanismo patogénico de la infección no se ha comprendido del todo, se cree que se puede deber a un proceso inmune-mediado y el efecto directo del virus propiamente.¹³ Las principales células afectadas por el virus son fibroblastos, células epiteliales y células linfoides.⁸ En la infección se presentan niveles altos Interferón α , sugiriendo inmunidad

innata y niveles elevados de Interleuquina 4, Interleuquina 6, Interleuquina 10 e Interferón γ (IFN γ) sugiriendo inmunidad adaptativa; los linfocitos T CD8+ están en fases tempranas de la enfermedad y los CD4+ en los estados tardíos de la enfermedad.^{14,21,23} También se encuentran en fase aguda niveles altos de Interferón gamma e Interleuquina 12; los niveles de Interleuquina 12 regresan a valores normales con la recuperación y persisten altos en los pacientes con artritis. Histológicamente el examen de tejido sinovial presenta macrófagos con material viral. El virus también induce apoptosis por vía intrínseca y extrínseca.^{13,21,23}

A nivel ocular el virus ha mostrado que ataca fibroblastos del ojo incluyendo tejidos como córnea, esclera, cuerpo ciliar y músculos oculomotores lo que puede explicar los síntomas a dicho nivel.⁸

Diagnóstico de Infección por Virus del Chikunguña

El diagnóstico se realiza con criterios clínicos que incluyen fiebre de comienzo súbito mayor a 38,5 grados centígrados, artralgia y artritis severa, no explicados por otros criterios y criterio epidemiológico como visitar o vivir en áreas que reporten casos de Chikunguña.^{16,22} Hay tres métodos específicos para confirmación de infección por virus del Chikunguña: 1) aislamiento del virus; 2) técnicas moleculares con presencia de RNA viral por RT-PCR 3) y por último diagnóstico serológico por presencia de Inmunoglobulina M ELISA en suero en la etapa aguda de la enfermedad o un aumento cuatro veces los títulos de Inmunoglobulina G para el virus al menos tres semanas después de la enfermedad aguda.^{16,19,21-23}

Manifestaciones Sistémicas de Infección del Virus del Chikunguña

La infección por virus del Chikunguña afecta todos los grupos etarios. El periodo de incubación es de 2 a 7 días, la infección aguda se caracteriza por comienzo súbito de fiebre alta, escalofríos, cefalea, malestar general, dolor articular que a menudo es poliarticular, migratorio y puede ser asimétrico comprometiendo rodillas, codos, tobillos y articulaciones pequeñas. El dolor generalmente aumenta al despertarse; también pueden acompañarse de artritis, vómito, mialgias y erupción cutánea.^{11-12,16,21-22}

A nivel cutáneo puede producir diferentes manifestaciones típicas como: exantema maculopapular que empieza por cara y cuello y luego se extiende, erupción morbiliforme, descamación, eritema macular, intertrigo, hipermelanosis, xerosis, pápulas escoriadas, urticaria y petequias.²¹⁻²²

A nivel articular produce poliartropatía viral que casi siempre compromete pequeñas articulaciones de manos, muñecas y tobillos y las articulaciones grandes como las de la rodilla y hombros; pueden llegar a comprometer más de 10 articulaciones y la tenosinovitis es un hallazgo frecuente. Algunas manifestaciones atípicas incluyen quiste de Baker. El dolor articular suele ser severo y puede interferir con el sueño del paciente. En la mayoría de casos el dolor se resuelve en 1 a 3 semanas, sin embargo la artritis puede persistir en cerca de 33% por 4 meses y 15% por 20 meses. El estado crónico se caracteriza por artralgias, rigidez articular, tenosinovitis, síndromes de túneles nerviosos en manos y muñecas. Los pacientes con enfermedades reumatológicas son más vulnerables a estadios crónicos. Algunos

estudios sugieren que el virus puede jugar un papel en la iniciación de artritis reumatoidea^{7,21}, por lo cual los reumatólogos aconsejan que en todo caso de artritis poliarticular y simétrica que dure más de 6 semanas con inicio súbito que se acompañe de rash, se deben descartar primero secuelas por infección del virus del Chikunguña antes de artritis reumatoidea.^{9,20}

En lo referente a las manifestaciones atípicas de la enfermedad la revisión que publicó Rajapaksea en el 2010 es uno de los más completos, dividiéndolos en: A) manifestaciones neurológicas, de un reporte de 610 pacientes, 147 (24,1%) las presentaron e incluyeron : encefalitis que fue la más común con un 69,11% de los casos, seguido de meningoencefalitis (15,2%), epilepsia (12,2%), síndrome Guillain-Barré (4,1%), síndromes cerebelosos (< 1%), accidente cerebrovasculares (< 1%) y mielomeningoencefalitis (< 1%).²² Todo lo anterior ha llevado a pensar que puede ser un virus neurotrópico con características comunes al Guillain-Barré y al poliovirus, con reportes de ataque a neurona motora que explicaría la pérdida de fuerza que experimentan muchos pacientes en manos y piernas y de ataque a neurona sensitiva que se manifiesta por neuralgias y disestesias y coincide con los reportes de hallazgos publicados también por Alladi Mohan et al²¹ y Khairallah M.¹⁰ B) Hallazgos cardiovasculares presentados en orden decreciente iniciando por falla cardiaca que estuvo presente en 13% (84 pacientes), y siguiendo con miocarditis 7% (51 pacientes), arritmias 6% (44 pacientes), infarto miocardio (1%), pericarditis e isquemia cardiaca.²² C) Otros hallazgos menos frecuentes y mucho más raros son la nefritis y falla renal aguda. Y a nivel gastroenterológico tenemos pancreatitis y hepatitis fulminante.^{12,13,21,22}

Diagnóstico Diferencial del Virus del Chikunguña

Con respecto al diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta patologías como el dengue, malaria, tifoidea y fiebre del Nilo Occidental.²¹

Tratamiento Sistémico de la Infección del Virus del Chikunguña

El tratamiento es solo de soporte, el pronóstico es generalmente bueno, aunque algunos pacientes pueden experimentar artritis crónica, no hay vacuna o tratamiento antiviral disponible. El tratamiento en los estados agudos es sintomático preferiblemente con acetaminofén o AINES y evitar la aspirina para evitar riesgo de complicaciones como el sangrado.^{13,16,21}

Las complicaciones crónicas como la artritis crónica se han tratado con fosfato de cloroquina -con respecto a esta hay controversia si realmente funciona o no-, corticoesteroides, medicamento antirreumáticos modificadores de enfermedad e incluso bloqueadores de factor de necrosis tumoral.^{16,21}

Hay un antiviral con el que se está trabajando llamado Fanipavir, el cual es de amplio espectro e inhibe la replicación de RNA virus, invitro y ha inhibido la replicación del virus del Chikunguña y otros alfavirus.⁶

Manifestaciones Oculares de Infección del Virus del Chikunguña

En la fase aguda ocular se presenta fotofobia y dolor retrocular, conjuntivitis que puede simular otras infecciones virales la cual es autolimitante y se resuelve en la primera semana.^{13,16,18}

Manifestaciones oculares segmento anterior

A nivel corneal puede producirse queratitis por exposición secundaria a lagofthalmos y parálisis VI nervio craneal, precipitados queráticos pigmentados con patrón dendrítico sobre endotelio corneal con edema corneal.^{13,16,21,24} Se ha encontrado por análisis de genoma que las córneas donantes pueden contener el virus de Chikunguña y lo pueden transmitir.⁵

Lalitha en 2007 ha reportado en su serie de casos la uveítis anterior como la presentación más común,^{13,15} la cual puede ser granulomatosa o no granulomatosa.^{16,21} Ambas formas se acompañan de precipitados queráticos, y reacción en cámara anterior; a menudo la uveítis es bilateral y se asocia a aumento de presión intraocular, la inflamación se resuelve en semanas o meses.^{3,11,13,16} Además puede producir epiescleritis^{13,15,16,19,21} y se ha asociado al virus del Chikunguña con iridociclitis heterocromica de Fuchs, como lo han descrito Mahendradas y Babu en el 2010 y 2013 respectivamente.^{4,18}

Manifestaciones oculares segmento posterior

En el segmento posterior puede producirse, coroiditis, retinitis, neuritis óptica y neuroretinitis. La retinitis puede presentarse con vitreitis leve, hemorragia retinal, edema retiniano y compromiso vascular en polo posterior. En la angiografía fluoresceínica se observa hipofluorescencia temprana con hiperfluorescencia tardía que corresponden a áreas con retinitis, escape vascular y áreas sin perfusión capilar. En la tomografía óptica coherente puede mostrar áreas hipereflectivas que corresponden a retinitis y áreas hiporeflectivas que corresponden a desprendimiento de retina seroso. La recuperación visual por retinitis ocurre entre

las 10-12 semanas con buenos resultados pero persistencia de cambios pigmentarios.^{11-13,15-17} La isquemia macular y cambios ópticos casi siempre producen pobre pronóstico visual.¹⁶ En la fase aguda de la enfermedad se pueden producir pérdida de la visión por neuritis óptica ya sea papilitis, neuritis retrobulbar, o neuroretinitis, todo esto va acorde con la sospecha de que el virus del Chikunguña sea un virus neurotrópico.^{13,16,19,22,24}

Otros hallazgos incluyen oftalmoplejia externa bilateral, hemianopsias homónimas incongruentes, oclusión arteria central de la retina¹⁶; también desprendimiento serosos de la retina, coroiditis multifocal y parálisis de sexto nervio craneal.^{13,16}

En el diagnóstico diferencial se debe considerar que la retinitis por Chikunguña puede simular a la retinitis herpética, pero los síntomas de fiebre, dolor articular y rash cutáneo ayudan en el diagnóstico clínico de infección por Chikunguña. También puede simular la retinitis producida por el virus del Nilo Occidental, sin embargo características como lesiones en fondo periférico y estrías coroidoretinales van a ser producidas por el virus del Nilo Occidental y no por el virus del Chikunguña, además de las pruebas diagnósticas para ayudar diferenciar los dos virus.¹⁶

Tratamiento Ocular de Infección del Virus del Chikunguña

Empíricamente se ha utilizado Aciclovir en la queratitis dendrítica con algo de respuesta.²² La uveítis anterior se ha tratado con esteroides tópicos, agentes ciclopéjicos y cuando ha estado

asociado a hipertensión ocular se han usado betabloqueadores o inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos.^{16,21}

Los esteroides sistémicos se han utilizado en control de inflamación en uveítis posteriores, panuveítis y neuritis óptica.^{11,16,19} El tratamiento de la afección del segmento posterior por el virus del Chikunguña se ha realizado en pocas casos y se ha hecho empíricamente con Aciclovir y corticoides sistémicos aunque la eficacia del Aciclovir se ha puesto en duda.^{11,12,16,19,21} Hay un reporte de caso de retinitis que se trató con Aciclovir intravenoso e implante de Ganciclovir asociado a esteroides y aunque la progresión de la lesión cesó, no hubo mejoría en visión.²² En caso de neuritis óptica y neuroretinitis se han usado corticoides sistémicos, los cuales se deben empezar tan pronto como se diagnostique para evitar un pobre resultado visual.^{10,16,18,19}

Conclusiones

Con la presente revisión se quiere dar relevancia a la infección por virus del Chikunguña, la cual puede producir un amplio espectro de posibilidades de compromiso ocular (uveítis, neuritis, retinitis). El oftalmólogo debe estar en capacidad de diagnosticar y tratar oportunamente dichas manifestaciones por las repercusiones que ello puede tener a largo plazo para la salud sistémica u ocular del paciente. Pensamos que desde el punto de vista de salud pública se ha minimizado la gravedad de las manifestaciones oculares de la infección del virus del Chikunguña en Colombia.

Bibliografía

1. <http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2007.pdf>
2. Bedoya J, Murillo D, Bolaños E, et al. Letter to the Editor. Healthcare students and workers' knowledge about epidemiology and symptoms of chikungunya fever in two cities of Colombia. *J Infect Dev Ctries* 2015;9:330-332.
3. Bandjee J, Gasque P. Physiopathology of chronic arthritis following chikungunya infection in man. *Med Trop* 2012;72:86-87.
4. Babu K, Adiga M, Govekar S, Kumar R, Murthy K. Associations of Fuchs heterochromic iridocyclitis in a South Indian patient population. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;10:3-14.
5. Couderc T, Gangneux N, Chrétien F, et al. Chikungunya Virus Infection of Corneal Grafts. *J Infect Dis* 2012; 206:851-859.
6. Delang L, Segura N, Tas A, et al. Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2770-2784.
7. Foissac M, Javelle E, Simon F. Letter to the editor: Post-Chikungunya Rheumatoid Arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis* 2015;21:530-532.
8. Gasque P, Couderc T, Lecuit M, Roques P. Chikungunya Virus Pathogenesis and Immunity. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2015;15:241-249.
9. Javelle E, Ribera A, 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. doi:10.1371/journal.pntd.0003603
10. Khairallah M, Jelliti B, Jenzeri S. Emergent infectious uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2009;15:225-238.
11. Khairallah M, Kahloun R, Ben S, Bechir Y, Messaoud R. New Infectious Etiologies for Posterior Uveitis. *Ophthalmic Res* 2013;49:66-72.
12. Khairallah M; Kahloun R. Ocular manifestations of emerging infectious diseases. *Ophthalmology* 2013;24:574-580.
13. Lalitha P, Rathinam S, Banushree K, Maheshkumar S, Vijayakumar R, Sathe P. Ocular Involvement Associated With an Epidemic Outbreak of Chikungunya Virus Infection. *Am J Ophthalmol* 2007;144:552-556.
14. Petitdemange C, Wauquier N, Vieillard V. Control of immunopathology during chikungunya virus Infection. Current perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:846-55.
15. Mahendradas P, Shylaja K; Shetty R. Ocular Manifestations associated with Chikungunya. *Ophthalmology* 2008;115:287-291.
16. Mahendradas P, Avadhani K, Shetty R. Chikungunya and the eye: a review. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;3: 35.
17. Mahesh G, Giridhar A, Shedbele A, Kumar R, Saikumar S. A case of bilateral presumed Chikungunya neuroretinitis. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57: 148-150.
18. Mahendradas P, Shetty R, Malathi J. Chikungunya virus iridocyclitis in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. *Indian J Ophthalmol* 2010;58:545-547.
19. Mittal A; Mittal S, Bharati J, Ramakrishna R, Saravanan S, Sathe P. Optic neuritis associated with Chikungunya virus infection in South India. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1381-1386.
20. Miner J; Yeang H, Fox J, et al. Brief report. Chikungunya viral arthritis in the United States. A Mimic of Seronegative Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2015 67:1214-1220.
21. Mohan A; Kiran I, Manohar C, Kumar P. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Chikungunya fever: lessons learned from the reemerging epidemic. *Indian J Dermatol* 2010;55:54-63.
22. Rajapaksea S, Rodrigo Ch, Rajapaksec A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 89-96.
23. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, et al. The acute phase of Chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *J Infect Dis* 2011;204:115-123.
24. Vishwanath S, Badami K, Sriprakash K, Sujatha B, Shashidhar A, Shilpa Y. Post-fever retinitis: a single center experience from south India. *Int Ophthalmol* 2014;34:851-857.