

# Artritis crónica en una paciente pediátrica posterior a Chikungunya

## (Chronic arthritis in a pediatric patient following Chikungunya)

Andrea Hernández-Valverde, Oscar Porras

### Resumen

El virus Chikungunya produce una enfermedad de reciente aparición y creciente incidencia en Costa Rica. Las manifestaciones crónicas de la enfermedad se consideran de importancia en el área de la reumatología. La paciente presentó factores de riesgo para cronicidad como el sexo, la duración y severidad de la fase aguda, el número de articulaciones comprometidas y la asociación con el síndrome de activación macrofágica. En una artritis idiopática juvenil, que es el principal diagnóstico diferencial, se esperaría un inicio más insidioso y no agudo como en este caso; además, la paciente no presentó hepatomegalia o serositis e inicialmente no tuvo trombocitosis, pero manifestó un síndrome de activación macrofágica, que es una complicación inflamatoria descrita en artritis idiopática juvenil. La remisión del cuadro de artritis crónica con el uso de metotrexate, no ayuda al diagnóstico diferencial, porque se ha reportado que este es el tratamiento crónico de elección en ambas patologías.

En este reporte se presenta el caso de una paciente pediátrica que ingresó con un cuadro agudo de Chikungunya confirmado serológicamente, y que evolucionó con criterios de una artritis idiopática juvenil sistémica y un síndrome de activación macrofágica secundario.

**Descriptor:** Chikungunya, artritis crónica, artritis idiopática juvenil, síndrome de activación macrofágica

### Abstract

Chikungunya virus produce a disease of recent emergence and increasing incidence in Costa Rica. Chronic

manifestations of the disease are considered of importance in the rheumatology area. The patient presented risk factors for chronicity such as sex, the duration and severity of the acute phase, the number of joints involved, and the association with macrophage activation syndrome. In juvenile idiopathic arthritis, which is the main differential diagnosis, a more insidious and non-acute onset would be expected, as in this case, in addition, the patient did not present hepatomegaly or serositis and initially did not have thrombocytosis, but had a macrophage activation syndrome, which is an inflammatory complication described in juvenile idiopathic arthritis. Remission of the chronic arthritis condition with the use of methotrexate does not help the differential diagnosis, because it has been reported that this is the chronic treatment of choice in both pathologies.

This report presents the case of a pediatric patient who was admitted with an acute episode of Chikungunya confirmed serologically and who evolved with systemic juvenile idiopathic arthritis criteria and secondary macrophage activation syndrome.

**Keywords:** Chikungunya, chronic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, macrophage activation syndrome

*Fecha recibido:* 21 de febrero 2020

*Fecha aprobado:* 09 de julio 2020

El virus Chikungunya (CHK) es un arbovirus ARN de la familia Togaviridae y del género Alphavirus transmitido por vectores *Aedes*, desde su reemergencia en 2006 y su llegada a América en 2013. Es un virus particularmente artrítogénico. Se manifiesta en su fase aguda con fiebre, artritis o artralgias severas, mialgias, cefalea, fotofobia, linfadenopatías y brote cutáneo que puede progresar a una fase subaguda y luego crónica, con persistencia de las manifestaciones articulares, depresión y fatiga.<sup>1-5</sup>

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una condición de causa desconocida que se presenta en menores de 16 años con un cuadro de artritis mayor a 6 semanas. Para su diagnóstico se deben excluir otras causas de artritis. Los niños con la forma sistémica son susceptibles a desarrollar un síndrome de activación macrofágica (SAM), un tipo de linfocitosis hemofagocítica reactiva que puede ser una complicación que compromete la vida.<sup>6</sup> En este reporte se presenta el caso de una paciente pediátrica que representó un reto diagnóstico al tratarse de una artritis post-CHK, con manifestaciones típicas de una AIJ sistémica y un SAM.

**Nombre del Departamento o Institución:** Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social.

**Abreviaturas:** AIJ, artritis idiopática juvenil; CHK, chikungunya; MTX, metotrexate; SAM, síndrome de activación macrofágica; VES, velocidad de eritrosedimentación

**Fuentes de apoyo:** propia de los autores

**Declaración de conflicto de interés:** no existe ningún conflicto de interés.

ISSN 0001-6012/2020/62/3/152-155

Acta Médica Costarricense, © 2020

Colegio de Médicos y Cirujanos

de Costa Rica

✉ oporrascr@gmail.com

**Presentación del caso**

Una niña de 2 años y 2 meses se presenta a consulta por cuadro de 15 días de evolución de rinorrea, tos productiva, fiebre (38 – 40,9° C) sin patrón específico y siete días de artralgiyas e hipertermia en ambas rodillas y articulaciones interfalángicas de ambas manos. Además, se agregó un brote eritematoso maculopapular no pruriginoso, que inició en miembros inferiores, se extendió a región dorsal del tronco y axilas y se asociaba a la fiebre y las artralgiyas. A su ingreso se le describe pálida, con ruidos cardiacos rítmicos con un soplo grado II/IV plurifocal y segundo ruido normal, adenopatías en triángulo cervical posterior izquierdo e inguinales de 1 cm de diámetro, duroelásticas y móviles, sin hepatomegalia, con esplenomegalia grado I y sin brotes. A nivel articular se describe marcha claudicante y artritis en tobillo izquierdo, interfalángicas de ambas manos y rodillas. Se documentó anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con monocitosis, serologías por citomegalovirus y toxoplasma negativas, hemocultivos negativos, velocidad de eritrosedimentación (VES) en 100 mm/h y proteína C reactiva (PCR) elevada. Un ecocardiograma se reportó sin alteraciones.

Es trasladada al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, a las tres semanas de evolución para continuar estudios. Al ingreso se documentó anemia normocítica normocrómica (Hb: 8,3 g/dL), neutrofilia (12185/μL), monocitosis (1510/μL), plaquetas en 396 000/μL, PCR en 83,9 mg/L, VES en 122 mm/h y procalcitonina en 22,42 ng/mL (Cuadro 1). Los cultivos de sangre, orina y heces fueron negativos. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa por vectores, histoplasma, serologías por leptospira, virus Epstein Barr, parvovirus B19, toxocara, VDRL, test de rosa de Bengala para brucella, ELISA-VIH, antiestreptolisina-o y la prueba de Morera fueron negativas. El ELISA-CHK IgM

fue positivo. El factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, ANCA-c y ANCA-p fueron negativos. Se identificaron además niveles séricos de inmunoglobulinas, subclases de IgG, C3 y C4 normales.

Al mes de evolución disminuyó el número de neutrófilos (1671/μL) y de plaquetas (128 000/μL), y presentó hiperferritinemia (44840 ng/mL), aumento de transaminasas (AST: 292 U/L y ALT: 78 U/L), hipertrigliceridemia (1478 mg/dL) y fibrinógeno en 253 mg/dl. En el aspirado de médula ósea se observó hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis y disminución de la celularidad mieloide y de trombopoyesis. Fue tratada con prednisona a 2 mg/kg/d por 7 días, luego a 1 mg/kg/d por 2 días y luego a 0,78 mg/kg/d por 4 días, con mejoría de la fiebre, la artritis y el brote cutáneo. Mantuvo una anemia normocítica normocrómica (Hb: 9 g/dL), leucocitos en 8060/μL, neutrófilos en 4110/μL, plaquetas en 629000/μL y VES en 97 mm/h. Disminuyó la hiperferritinemia (892,7 ng/mL) y la hipertrigliceridemia (338 mg/dL). A las seis semanas de evolución, presentó un pico febril matutino, asociado a artralgiyas en codos y muñeca izquierda y artritis en ambas rodillas, descenso de la hemoglobina (8,3 g/dL), leucocitos en 10170/μL, pero con neutropenia (446/μL), trombocitosis (685 000/μL) y VES elevada (108 mm/h), por lo que se subió la dosis de prednisona a 2 mg/kg/d, tuvo buena respuesta clínica y de laboratorios. Se egresó con el diagnóstico de artritis crónica secundaria a CHK y tratamiento con prednisona, metotrexato (MTX) a 13,8 mg/m<sup>2</sup>/sem VO, ibuprofeno y ácido fólico.

A los dos meses de evolución, se presenta con brote de predominio matutino, artralgiyas en codos y metacarpofalángicas, sin fiebre. Se encontró artritis de segunda articulación metacarpofalángica derecha, sin brote, sin visceromegalias. Laboratorios con transaminasas normales, trigliceridemia (259 mg/dL), hemoglobina (Hb: 10,7 g/dL), leucocitosis (20950/μL), neutrofilia (13722/μL), trombocitosis (624 000/μL) y VES (38 mm/h). Ante la mejoría se inició descenso de prednisona hasta 0,39 mg/kg/día y se continuó MTX. Cuatro meses después se encontró asintomática, con un examen físico y estudios de laboratorio normales. Se continuó con el descenso de prednisona hasta suspender y se disminuyó la dosis de MTX.

**Cuadro 1. Laboratorios iniciales, al momento del SAM y postratamiento**

| Parámetro de laboratorio | Ingreso | SAM     | Postratamiento |
|--------------------------|---------|---------|----------------|
| Hemoglobina (g/dL)       | 8,3     | 8,3     | 10,7           |
| Leucocitos (/μL)         | 15970   | 12860   | 20950          |
| Neutrófilos (/μL)        | 12185   | 1671    | 13722          |
| Monocitos (/μL)          | 1510    | 1543    | 1550           |
| Linfocitos (/μL)         | 2044    | 6558    | 5153           |
| Plaquetas (/μL)          | 396 000 | 128 000 | 624 000        |
| PCR (mg/L)               | 83,9    | 102     | 7,19           |
| VES (mm/h)               | 100     | 122     | 38             |
| AST (U/L)                | 58      | 292     | 31             |
| ALT (U/L)                | 11      | 78      | 11             |
| Ferritina (ng/mL)        | -       | 44840   | 892,7          |
| Triglicéridos (mg/dL)    | -       | 1478    | 259            |

---

## Discusión

---

La paciente manifestó inicialmente el cuadro típico de la fase aguda de la infección por CHK, con confirmación serológica de la condición, pero, presentó persistencia de la artritis. Diferentes estudios reportan que 40 – 50 % de los casos de CHK cronican y que el 15 – 25 % presentan artritis persistente.<sup>7-12</sup> La artritis en CHK es incapacitante, oligo o poliarticular, simétrica, periférica, de pequeñas, medianas y grandes articulaciones.<sup>1,2,5</sup> A nivel de miembros superiores afecta de forma más frecuente las muñecas, codos, interfalángicas y hombros. En miembros inferiores afecta tobillos, rodillas, pies y caderas.<sup>1,10,13</sup>

La presentación crónica muestra dos patrones de evolución. El primero, el más frecuente, se manifiesta con poliartalgias y tendinopatías. El segundo se presenta en el 5 % de los casos,

como una enfermedad inflamatoria crónica con sinovitis y artritis potencialmente destructiva.<sup>1</sup> Esta paciente podría clasificarse dentro de este segundo grupo. Sin embargo, cumplía criterios de diagnóstico de AIJ sistémica: menor de 16 años, con un cuadro de más de 6 semanas de evolución, fiebre alta diaria por más de 2 semanas asociada a un brote eritematoso evanescente, linfadenopatías, esplenomegalia y poliartritis simétrica. Además, al principio con anemia, leucocitosis con neutrofilia, reactantes de fase aguda elevados e hiperferritinemia. En una AIJ se esperaría un inicio más insidioso de la patología y no agudo como en este caso; la paciente no presentó hepatomegalia o serositis, y en un inicio no tuvo trombocitosis.<sup>6</sup> En el Cuadro 2 se compara la AIJ sistémica con CHK.

Posteriormente, presentó un SAM, una complicación asociada con AIJ sistémica. En el caso de la paciente se manifestó con un descenso súbito de los neutrófilos, anemia, trombocitopenia, hiperferritinemia, transaminasas elevadas, hipertrigliceridemia y hemofagocitosis.<sup>6</sup>

Se han identificado factores de riesgo para desarrollar un cuadro crónico de CHK, entre los que están: sexo femenino, una fase aguda prolongada y severa, una alta carga viral (>10<sup>9</sup>/ml) durante la fase virémica, una respuesta inmunológica intensa durante la fase postvirémica, artritis en seis o más articulaciones y los componentes del síndrome metabólico.<sup>1-5,7,11</sup> En este caso se pueden identificar el sexo de la paciente, la duración y severidad de la fase aguda, el número de articulaciones afectadas y la respuesta inmunológica intensa reflejada por el SAM, como factores de riesgo para la cronicidad del cuadro. Su presentación en edad pediátrica lo coloca como un caso inusual.

La artritis crónica se ha asociado con la presencia y persistencia de replicación viral y de restos virales en los tejidos articulares. En seres humanos se ha identificado la presencia de IgM-CHK, entre 180 días y 24 meses después de la infección, en pacientes sin enfermedades musculoesqueléticas preexistentes, lo que sugiere la persistencia de antígenos virales como un posible factor contribuyente. En estudios de inmunohistoquímica se han detectado estos antígenos en células satélite musculares

y macrófagos perivasculares en músculo y tejido sinovial de pacientes con CHK crónica.<sup>1,4</sup>

Recientemente, se estudiaron las muestras de líquido sinovial de pacientes con artritis post-CHK y la qRT-PCR, la espectrometría de masas y los cultivos fueron negativos, además las concentraciones plasmáticas de citocinas y quimiocinas en los casos y controles no difirieron de manera significativa. Este hallazgo sugiere que el virus puede causar artritis mediante la inducción de un mecanismo de autoinmunidad en el huésped, o que los niveles de persistencia viral son muy bajos y solo a nivel de tejido sinovial y, por lo tanto, indetectables en el líquido sinovial.<sup>13</sup>

El virus de CHK crónico puede representar una extensión de la enfermedad aguda en lugar de una activación o progresión a nuevas inmunopatologías inflamatorias.<sup>1</sup>

En el presente caso no es posible determinar si se trata de un cuadro crónico de CHK que se comporta como una AIJ, si la CHK corresponde a un disparador de la AIJ, o si la paciente presentó ambas patologías. Sin embargo, la AIJ, al ser considerada un diagnóstico de exclusión, en este caso al existir una confirmación serológica de CHK, no cumple estrictamente con la definición de la patología.<sup>6</sup> La paciente respondió al tratamiento con ibuprofeno, prednisona y MTX. Pero, este tratamiento es el recomendado, tanto para CHK crónica como para AIJ. Los corticosteroides podrían exacerbar la artritis viral, por lo cual su uso es limitado al compromiso poliarticular severo.<sup>1-5</sup>

Para el manejo de la artritis crónica por CHK, se ha utilizado principalmente MTX y antimaláricos. Con el uso de MTX se observa una mayor reducción en el dolor articular, la discapacidad y el deterioro de las actividades.<sup>1-5,14</sup> Sin embargo, un estudio de cohorte mostró que casi todos los pacientes tuvieron progresión de la erosión ósea y disminución del espacio articular durante el seguimiento, a pesar del tratamiento con hidroxycloquina o MTX. El consenso actual es que la primera línea de tratamiento es el MTX.<sup>1,3</sup>

La infección por el virus CHK en Costa Rica debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial de la artritis en pacientes pediátricos. El presente caso refleja la amplia variedad de presentaciones que puede tener esta enfermedad en su forma crónica y, por lo tanto, la relevancia de un adecuado abordaje diagnóstico, manejo y tratamiento. Solamente la evolución del caso a largo plazo puede ayudar a distinguir la artritis crónica por CHK de la AIJ.

| <b>Cuadro 2. Comparación de las características clínicas entre CHK y AIJ sistémica</b> |   |
|--|---|
| <b>Chikungunya</b>   | <b>AIJ sistémica</b>  |
| Agudo (50 – 60 %)  | Crónico   |
| Confirmación serológica  | Idiopática  |
| Cualquier edad   | Menores de 16 años  |
| Fiebre alta en la fase aguda, luego sin fiebre   | Picos febriles diarios                                      |
| Brote maculopapular pruriginoso  | Brote eritematoso evanescente asociado a fiebre             |
| Poliartralgias / poliartritis simétrica de grandes articulaciones                      | Poliartritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones |
| No asociado a SAM  | Asociado a SAM  |

## Referencias

- Zaid A, Gérardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. Chikungunya arthritis: implications of acute and chronic inflammation mechanisms on disease management. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:484-495.
- Da Cunha RV, Trinta KS. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017;112:523-531.
- Pereira JKA, Schoen RT. Management of Chikungunya arthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2179-2186.

## Artritis crónica posterior a Chikungunya / Hernández-Valverde y Porras

- Amaral JK, Taylor PC, Teixeira MM, Morrison TE, Schoen RT. The clinical features, pathogenesis and methotrexate therapy of chronic Chikungunya arthritis. *Viruses*. 2019;11:289-300.
- Ganesan V, Duan B, Reid S. Chikungunya virus: pathophysiology, mechanism, and modeling. *Viruses*. 2017;9:368-382.
- Shenoi S. Juvenile idiopathic arthritis - changing times, changing terms, changing treatments. *Pediatr Rev*. 2017;38:221-232.
- Rodríguez Morales AJ, Cardona Ospina JA, Urbano Garzón SF, Hurtado Zapata JS. Prevalence of post Chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta analysis. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1849-1858.
- Rodríguez-Morales AJ, Calvache-Benavides CE, Giraldo-Gómez J, Hurtado-Hurtado N, Yepes-Echeverri MC, García-Loaiza CJ, *et al*. Post-chikungunya chronic arthralgia: results from a retrospective follow-up study of 131 cases in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis*. 2015;14:58-59.
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez W, Paniz-Mondolfi AE. How many patients with post-Chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int*. 2015;35:2091-2094.
- Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, *et al*. Rheumatic musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study. *Int J Clin Pract*. 2011;65:1306-1312.
- Chang AY, Encinales L, Porras A, Pacheco N, Reid SP, Martins KA, *et al*. Frequency of chronic joint pain following Chikungunya virus infection: a Colombian cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:578-584.
- Rodríguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramírez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, *et al*. Post-Chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. *F1000Research*. 2016;5:360-367.
- Chang AY, Martins KA, Encinales L, Reid SP, Acuña M, Encinales C, *et al*. Chikungunya arthritis mechanisms in the Americas: a cross sectional analysis of Chikungunya arthritis patients twenty two months after infection demonstrating no detectable viral persistence in synovial fluid. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:585-593.
- Amaral JK, Sutaria R, Schoen RT. Treatment of chronic Chikungunya arthritis with methotrexate: a systematic review. *Arthritis Care Res*. 2018;70:1501-1508.