

CHIKUNGUNYA ВИРУСЕН АРТРИТ, ИМИТИРАЩ СЕРОНЕГАТИВЕН РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

Вл. Бояджиева¹, Н. Стоилов¹, Е. Куртева², Р. Стоилов¹

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", Медицински университет – София,

²Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, МУ – София

CHIKUNGUNYA VIRAL ARTHRITIS MIMICKING SERONEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

V. Boyadzhieva¹, N. Stoilov¹, E. Kurteva², R. Stoilov¹

¹Clinic of Rheumatology, University Hospital "Sv. Ivan Rilski", Medical University – Sofia

²Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital „Sv. Ivan Rilski, Medical University – Sofia

Резюме. *Вирусът Chikungunya (CHIKV) е артритогенна арбовирусна инфекция, преносима чрез комарите Aedes aegypti и Aedes albopictus. Клиничната картина е разнообразна – от лекопротичащи, почти асимптомни форми до характерни епизоди на втрисане с фебрилитет, полимиалгии, полиартралгии и артрит. Глобализацията на света все повече увеличава шансовете за разпространението на инфекцията извън известните ендемични зони. Това налага широка диференциална диагноза, особено при случаите, имитиращи възпалително ставно заболяване по типа на ревматоиден артрит. Представеният клиничен случай е на пациент, завърнал се от пътуване до Малдивите, и е първият за България (доколкото ни е известно). Диагнозата е поставена след направена подробна литературна справка. Ревматолозите, дори в неендемични региони, трябва да вземат предвид CHIKV при оценката си на симетричен полиартрит, продължил > 6 седмици, особено при анамнестични данни за пътуване до ендемичните за CHIKV региони, които вероятно ще се разширят в близко бъдеще. Въпреки това доказването на положителни антитела за вируса Chikungunya е основният помощник на ревматолога при различаването на заболяването.*

Ключови думи: *Chikungunya, вирусна инфекция, серонегативен ревматоиден артрит*

Abstract. *Chikungunya virus (CHIKV) is an arthritogenic arbovirus infection transmitted through the mosquitoes Aedes aegypti and Aedes albopictus. The clinical picture is diverse – from mildly flowing, almost asymptomatic forms to characteristic episodes of fever, polymyalgia, polyarthralgia, and arthritis. Globalization of the world is increasing the chances of infection spreading outside known endemic areas. This necessitates a broad differential diagnosis, especially in cases that mimic inflammatory joint diseases such as rheumatoid arthritis. The presented clinical case is of a patient who has returned from a trip to the Maldives and is the first in the Republic of Bulgaria as far as we know, and is established after a detailed literature reference has been made. Rheumatologists, even in non-CHIKV-endemic regions, should consider CHIKV in their evaluation of symmetric polyarthritis lasting above six weeks, especially in case of anamnesis for a trip to the endemic regions to CHIKV that are likely to expand in the near future. However, demonstrating positive antibodies to the Chikungunya virus is the rheumatologist's primary help in distinguishing the two diseases.*

Key words: *Chikungunya, viral infection, seronegative rheumatoid arthritis*

ВЪВЕДЕНИЕ

Вирусът Chikungunya (CHIKV) е предавана чрез комари инфекция с алфавирус (сем. Арбовируси). За първи път е изолиран през 1950 г. от пациенти в Танзания с оплаквания от треска и артрит [1]. През 1958 г. е регистриран и първият случай в Банкок [2, 3]. Има съобщения за

INTRODUCTION

The Chikungunya virus (CHIKV) is a mosquito-borne infection with an alphavirus (Arbovirus family), which was first isolated in 1950 in patients in Tanzania with complaints of fever and arthritis. [1] In 1958, the first case was registered in Bangkok

спорадични случаи в Тайланд през 1988 г., 1991 г. и 1993 г. [4].

Първоначално инфекцията е била изолирана в Африка, но през последните две десетилетия вирусът се разпространява по света. През 2013 г. милиони хора са заразени на остров Реюнион в Индийския океан, а през 2014 г. са регистрирани болни и на Карибските острови [5, 6, 7]. През същата година са документирани и първите случаи във Флорида, включително и при жители, които не са пътували извън щата [8].

Карибският щам на CHIKV се разпространява от *Aedes aegypti* – комар, открит по протежение на брега на Персийския залив в САЩ. Въпреки това една мутация в протеин от обвивка увеличава разпространението на вируса от друг вид комари – *Aedes albopictus*, разпространен в континенталната част на САЩ [7, 9].

Глобализацията на света и улесненото пътуване до далечни дестинации като Африка, Тайланд, Карибските острови и САЩ, както и до Малдивите увеличават многократно възможността за заразяване с вируса Chikungunya.

По литературни данни инфекция с CHIKV не е съобщена до момента в България.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациент на 40 г., бяла раса, съобщава за първите си оплаквания през юни 2019 г. – два дни след завръщане от почивка на Малдивите. На лице са втрисане и фебрилитет до 39,5°C, полиартралгии, полимиалгии, двукратни диарични изхождания. След 24 часа симптомите на пациента отшумяват и температурата спада до 37,2°C за период от 3 дни, след което не се установяват никакви прояви на инфекция.

Две седмици по-късно настъпва влошаване в общото състояние, наблюдават се увеличени шийни лимфни възли вляво субмандибуларно и двустранно в ингвиналната област. От проведения преглед при ревматолог е установен бял налет по езика и артрит в двете глезенни стави, артралгии и ограничени движения в дясна раменна става, артралгии в двете коленни стави, болезненост в лумбален отдел на гръбначен стълб. Няколко дни по-късно метакарпофалангеални стави II, III, IV двустранно, както и двете гривнени стави са ангажирани от симетричен артрит. Пациентът съобщава за скованост, продължаваща през целия ден, и силно ограничена физическа функция.

От проведените в амбулаторни условия изследвания се установяват леко повишени остро-

[2, 3]. There have been reports of sporadic cases in Thailand in 1988, 1991 and 1993 [4].

Initially, the infection was isolated in Africa, but over the last two decades, the virus has spread worldwide. In 2013, millions of people were infected on Reunion Island in the Indian Ocean, and in 2014, Caribbean patients were registered as well. [5,6,7] The first cases in Florida were recorded the same year, including for residents who did not travel outside the state [8].

The CHIKV Caribbean strain is spread by *Aedes aegypti*, a mosquito found along the US Gulf Coast. However, one mutation in the envelope protein increases the spread of the virus from another mosquito species – *Aedes albopictus*, common in the continental United States [7, 9].

The globalization of the world and the ease of travel to distant destinations such as Africa, Thailand, the Caribbean, and the United States, as well as the Maldives, repeatedly increases the possibility of Chikungunya virus infection.

According to the literature, infection with CHIKV has not been reported so far in Bulgaria.

CLINICAL CASE

A 40-year-old Caucasian patient reported his first complaints in June 2019, two days after returning from vacation to the Maldives. The patient had chills and fever up to 39.5°C, polyarthralgia, polymyalgia, diarrhea. After 24 hours, the patient's symptoms subsided and the temperature dropped to 37.2°C over a period of 3 days, after which no manifestations of infection were detected.

Two weeks later, a worsening of the general condition occurred, with enlarged cervical lymph nodes left submandibular and bilateral in the inguinal region. From the examination, a white tongue and arthritis were found by the rheumatologist in both ankles, arthralgia and restricted movements in the right shoulder joint, arthralgia in both knee joints, pain in the lumbar spine.

A few days later, metacarpophalangeal joints II, III, IV bilaterally, and both wrists were with symmetric arthritis. The patient reports stiffness throughout the day and severely restricted physical function.

Outpatient studies revealed slightly elevated acute-phase reactants and monocytosis (Table 1),

фазови показатели и моноцитоза (табл.1), без данни за анемичен синдром. Не се наблюдават отклонения в биохимичните изследвания: чернодробни ензими, урея, креатинин, холестерол, триглицериди, пикочна киселина, алкална фосфатаза, лактат дехидрогеназа, креатинфосфокиназа, общ белтък, албумин, електролити и общото химично изследване на урина и седимент.

Микробиологичното изследване на урината не установява бактериален растеж. От изследвания гърлен секрет се изолира нормална микрофлора, а микробиологичното изследване на фецес за носителство на *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* и *Candida* spp. показва отрицателен резултат.

При изследване за *Chlamydia trachomatis* IgM, IgG, както и Quantiferon test са установени негативни резултати.

ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

От проведената рентгенография на бял дроб и сърце се установяват бронхиектазии вляво, средно белодробно поле.

Рентгенографията на двете китки с длани и пръсти и коленни стави са без сигнификантни патологични находки.

Рентгенографията на лумбален отдел показва изглаждане на лумбалната лордоза и снишение на междупрешления диск на ниво L4-L5.

Проведената абдоминална ехография не установява патологични отклонения. Без хепатоспленомегалия, размерите на бъбреците са в границите на нормата, без данни за нефролитиаза и смущения в дренажната функция.

При пациента е приета диагноза реактивен артрит и състояние след преболедувана мононуклеоза. Проведено е лечение с нестероидни противовъзпалителни средства за 10 дни и Инозин пранобекс.

През август 2019 г. по повод влошаване в общото състояние и поява отново на артрит в малките стави на ръцете и гривнените стави, пациентът провежда нова консултация с ревматолог в УМБАЛ "Св. Ив. Рилски" и е насочен за подробни имунологични изследвания с оглед прецизиране в насока автоимунна ревматична болест (табл. 2).

with no evidence of anemia. There are no deviations in biochemistry: liver enzymes, urea, creatinine, cholesterol, triglycerides, uric acid, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, creatine phosphokinase, total protein, albumin, electrolytes, and urine test.

The microbiological urine test showed no bacterial growth. Normal microflora was isolated from the throat culture and from the microbiological study of feces for the carrier of *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* and *Candida* spp. a negative result was found.

From the *Chlamydia trachomatis* IgM, IgG, and Quantiferon test, negative results were found.

IMAGE STUDIES

From the radiography of the lungs and heart, bronchiectasis was detected in the left middle lung field.

Radiographs of both wrists with palms and fingers and knee joints were without significant pathological findings.

X-ray of the lumbar spine shows the smoothing of the lumbar lordosis and reduction of the intervertebral disc at level L4-L5.

The performed abdominal ultrasound does not reveal pathological abnormalities. Without hepatosplenomegaly, the size of the kidneys is within normal limits, with no evidence of nephrolithiasis and disorders of drainage function

The patient was diagnosed with reactive arthritis and a condition after pre-existing mononucleosis. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs for ten days and Inosine pranobex was performed.

In August 2019, due to the worsening of the general condition and the new episode of arthritis in the small joints of the hands and wrist joints, the patient had a further consultation with a rheumatologist at the University Hospital "St. Ivan Rilski" and was targeted for detailed immunological studies to refine autoimmune rheumatic disease (Table 2).

Таблица 1. Лабораторни изследвания

Table 1. Laboratory tests

СУЕ	CRP	WBC	Mo	Mo	EBV IgM	EBV IgG
28 (реф. гр. / ref. value 25)	8 (реф. гр. / ref. value 5)	5.54	20.94% (реф. гр. / ref. value 3-9%)	1.14 (реф. гр. / ref. value 0.1-0.8)	< 10	750

Таблица 2. Имунологични изследвания

Table 2. Immunological studies

Показател / Parameter	Резултат / Result	Реф. граница / Reference value
RF IgA	0.6	< 20
RF IgG:	11.5	< 20
RF IgM:	11.7	< 20
anti-CCP	8.9	< 20
anti-MCV	2.7	< 20
ANA	1:320	
anti-RNP/ SM	1	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-SM	2	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-Ro	2	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-Ro 52	5	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-La	0	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-Scl-70	1	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-PM-Scl	3	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-Jo-1	1	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-Centromer B	1	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-PCNA	1	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-ds-DNA	1	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-Nucleosomes ab	0	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-Histone ab	3	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-Ribosomal P	0	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti Mitochondria M2 ab	1	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)
anti-DFS70	2	до 6 (6-10 сива зона) / below 6 (6 - 10 gray zone)

Поради съмнение за рядка инфекция, свързана с пътуването на пациента до Малдивите, той е насочен за изследване на вирусите Chikungunya и Zica.

До получаване на резултатите е започнато лечение с Кетопрофен 150 мг – 2 x 1 таблетка дневно и Сулфасалазин 500 мг – 2 x 2 таблетки дневно.

Две седмици по-късно е получен положителен резултат за вируса **Chikungunya IgM: 1.4** и **Chikungunya IgG: 5.8** (до 1.1). Zica IgM и IgG е негативен.

Болният е със значително подобрение в състоянието, без данни за артрит, артралгии и миалгии след проведеното лечение.

ОБСЪЖДАНЕ

В резултат от глобалното разпространение на CHIKV в Карибския басейн, САЩ, Малдивите и от нарастващия брой туристи към тези дестинации се предполага, че инфекцията вероятно ще

Due to a suspected rare infection related to the patient's trip to the Maldives, he was tested for the Chikungunya and Zica viruses.

Treatment with Ketoprofen 150 mg – 2 x 1 tablets daily and Sulfasalazine 500 mg – 2 x 2 tablets daily was started.

Two weeks later, a positive result was obtained for **Chikungunya virus IgM: 1.4** and **Chikungunya IgG: 5.8 IU/ml** (up to 1.1). Zica IgM and IgG were negative.

The patient had a significant improvement in his condition, with no evidence of arthritis, arthralgia and myalgia after treatment.

DISCUSSION

The global spread of CHIKV in the Caribbean, the US, the Maldives, and the increasing number of tourists to these destinations suggest that this infection is likely to become a diagnostic challenge

се превърне в диагностично предизвикателство за ревматолозите [7]. Понастоящем е ограничено разбирането за имунологичните и вирусологичните механизми, които създават толкова разнообразни фенотипове на пациента, които варират от практически асимптомни до персистиращи, инвалидизиращи артрити [7]. Все още патогенезата на CHIKV-свързания артрит не е добре изяснена, което дава предпоставки за по-нататъшни и задълбочени изследвания. Позитивирането на антинуклеарни антитела (АНА) в хода на инфекция, персистиращите миалгии, артралгии и артрит силно затрудняват диагностичния процес. Те налагат изключването на множество системни заболявания на съединителната тъкан, както и други вирусни заболявания.

В описания от нас клиничен случай се наблюдават положителни АНА в нисък титър 1:320 и отрицателен АНА блот, за разлика от повечето данни в литературата, които не съобщават обичайно за АНА при инфекция с CHIKV. Според направената справка позитивиране на АНА най-често се наблюдава при Epstein Barr Virus (EBV), цитомегаловирус (CMV) и инфекция с хепатитните вируси [10, 11]. През последните години има няколко съобщения за наличие на високи титри АНА при пациенти, преболели с CHIKV, с прояви на треска, миалгии и артрит [12]. Нискотитърно завишение на АНА, без позитивиране на специфични за системните автоимунни заболявания на съединителната тъкан АНА, спекулативно би могло да се интерпретира като следствие от заразата с CHIKV и АНА титърът подлежи на проследяване във времето.

Въпреки наличието на антинуклеарни антитела, водещият симптом в клиничната картина на нашия пациент е симетричният артрит на малките стави на ръцете и китките, както и изразената целодневна скованост, които имитират протичането на един ранен и агресивен серонегативен ревматоиден артрит. Това налага широка диференциална диагноза и изключването на множество инфекции, включително и нетипични за нашата географска ширина. Въпросът защо при някои пациенти клиничната картина протича с леки симптоми, а при други с тежък персистиращ артрит, все още остава неясен, въпреки че е възможно причината да се крие в дозата вирусен инокулум, както е доказано в експерименталните модели [13].

Ревматолозите, дори в неендемични региони, трябва да вземат предвид CHIKV при оценката си, на симетричен полиартрит, продължил > 6 седми-

ци за ревматолозите [7]. We currently have a limited understanding of the immunological and virological mechanisms that create such diverse patient phenotypes that range from practically asymptomatic to persistent, disabling arthritis [7].

The pathogenesis of CHIKV – associated arthritis is still poorly understood, which provides a premise for further and in-depth studies. Positivity of antinuclear antibodies (ANA) in the course of infection, persistent myalgia, arthralgia, and arthritis, greatly complicate the diagnostic process. They require the exclusion of many systemic connective tissue diseases, as well as other viral infections.

In our clinical case, positive ANA in low titer 1:320 and negative ANA blot were observed, unlike most data in the literature that do not commonly report ANA in CHIKV infection. According to the reference, ANA positivity is most commonly observed in Epstein Barr Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV) and hepatitis A virus infection [10, 11]. In recent years, there have been several reports of high ANA titers in patients who underwent CHIKV. with manifestations of fever, myalgia and arthritis [12].

A low titer of ANA, without positivity of systemic autoimmune disease specific to connective tissue ANA, could speculatively be interpreted as a consequence of CHIKV infection and ANA titer should be monitored over time.

Despite the presence of antinuclear antibodies, the leading symptom in our patient's clinical picture is the symmetrical arthritis of the small joints of the hands and wrists, as well as the pronounced all-day stiffness that mimics the course of an early and aggressive seronegative rheumatoid arthritis. This requires a wide differential diagnosis and exclusion of multiple infections, including atypical for our latitudes. The question of why in some patients the clinical picture develops with mild symptoms and in others with severe persistent arthritis remains unclear, although the reason may lie in the viral inoculum dose, as has been demonstrated in experimental models [13].

Rheumatologists, even in non-CHIKV endemic regions, should consider CHIKV when evaluating symmetric polyarthritis lasting more than six weeks

ци [7]. От особено значение са анамнестичните данни за пътуване до ендемичните за CHIKV региони (които вероятно ще се разширят в близко бъдеще) [14]. Внезапната поява на артрит, треска и/или обрив, свързани с остра CHIKV инфекция, има водещо значение за различаване на болестта от серонегативен ревматоиден артрит. Въпреки това доказването на положителни антитела за вирус Chikungunya е основният помощник на ревматолога при различаването на двете заболявания.

[7]. Of particular importance is the anamnesis for a journey to endemic CHIKV regions (which are likely to expand in the near future) [14]. Sudden onset of arthritis, fever, and/or rash associated with acute CHIKV infection are leading to distinguished disease from seronegative rheumatoid arthritis. However, demonstrating positive antibodies to the Chikungunya virus is the rheumatologist's primary help in distinguishing the two diseases.

Библиография / Reference

- Ross R. The Newala epidemic. J Hyg (Lond) 1956;54: 177-91.
- Hammon W.M., Sather G.E. Virological findings in the 1960 hemorrhagic fever epidemic (dengue) in Thailand. The Am J Trop Med Hygiene, 1964,13, (4), 629-641.
- Aikat B.K., Konar N.R., Banerjee G. Hemorrhagic fever in Calcutta area. The Ind J Med Res, 1964,52(6),660-675.
- Thaikruea L., Charearnsook O., Reanphumkarnkit S., et al. Chikungunya in Thailand: a re-emerging disease? Southeast Asian J Trop Med Pub Health, 1997,28(2), 359-364.
- Kariuki Njenga M, Nderitu L, Ledermann JP et al. Tracking epidemic Chikungunya virus into the Indian Ocean from East Africa. J Gen Virol 2008;89:2754-60.
- Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. Clin Infect Dis 2009;49:942-8.
- Miner J, Yeang H, Fox J et al. Chikungunya viral arthritis in United states. Arthritis & Rheumatology. 2015; 67;5; 1214-1220.
- Kuehn BM. Chikungunya virus transmission found in the United States: US health authorities brace for wider spread. JAMA 2014;312:776-7.
- Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. PLoS Pathog 2007;3:e201.
- Hansen K.E., Arnason J., Bridges A.J. Autoantibodies and common viral illnesses. Seminars in Arthritis & Rheumatism, 1998,27(5)263-271.
- Meron M.K., Amital H., Shepshelovich D., et al. Infectious aspects and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin Rev All Immun, 2009,37.
- Wirach Maek-a-nantawat and Udomsak Silachamroon, Presence of Autoimmune Antibody in Chikungunya Infection. Case Reports in Medicine, 2009, Article ID 840183, 4 pages, 2009. <https://doi.org/10.1155/2009/840183>.
- 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.
- B. Sudeep and D. Parashar, Chikungunya: an overview. J Bios, 2008,33(4), 443-449.

Постъпил за печат: 09.01.2020 г.

Submitted: 09.01.2020

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Вл. Бояджиева
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Ив. Рилски"
ул. "Урвич" 13
1612 София
e-mail: vladimira.boyadzhieva@gmail.com

✉ Correspondence address:

V. Boyadzhieva, MD
Clinic of Rheumatology
UMHAT Sv. Iv. Rilski
13 Urvich St.
1612 Sofia
e-mail: vladimira.boyadzhieva@gmail.com