

CASO CLINICO

Artropatia da Chikungunya: descrizione di 6 casi**Chikungunya arthritis: report of 6 cases*

A. Volpe¹, A. Angheben², A. Marchetta¹, P. Caramaschi³, D. Biasi³, A. Carletto³, S. Marocco², G. Monteiro², L.M. Bambara³, G. Arcaro¹, Z. Bisoffi²

¹Ospedale Sacro Cuore, Servizio di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Generale, Negrar, Verona;

²Ospedale Sacro Cuore, Medicina Tropicale, Negrar, Verona;

³Università di Verona, Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Verona

SUMMARY

Chikungunya is an arboviral disease transmitted by Aedes mosquitoes. The disease typically consists of an acute illness characterised by fever, rash, and incapacitating arthralgia, that can persist for months. Chikungunya virus, a member of the genus Alphavirus, has recently caused a large outbreak on islands in the Indian Ocean and on the Indian subcontinent. The ongoing outbreak has involved more than 1.5 million patients, including travellers who have visited these areas.

We describe our casistic of six travellers with Chikungunya arthropathy. All patients experienced fever and rash of short term during a travel in areas of epidemicity. All patients had peripheral polyarthralgias, which duration was >2 months in 4 cases (66%) and >6 months in 1 case (16%).

Reumatismo, 2008; 60(2):136-140

INTRODUZIONE

La Chikungunya (CHIK) è una arbovirosi trasmessa dalla zanzara Aedes. Il virus Chikungunya (CHIKV), che causa la malattia, è stato isolato per la prima volta in Tanzania nel 1953 (1). La malattia esordisce con un quadro acuto tipico, caratterizzato da febbre e rash (della durata di pochi giorni) e grave sintomatologia poliartralgica che può persistere per mesi. Da quest'ultima caratteristica deriva la parola "chikungunya" che in Makonde significa "che cammina curvo". Raramente si possono verificare quadri gravi con coinvolgimento del SNC o epatite (2, 3).

Il CHIKV appartiene al genere Alphavirus, che comprende 28 virus, alcuni dei quali vengono raggruppati sotto il nome di Alphavirus artritogeni. Questi virus condividono varie caratteristiche: sono trasmessi attraverso puntura di insetto (solitamente una zanzara), il reservoir è rappresentato da mammiferi od uccelli, provocano un quadro acuto caratterizzato da febbre e poliartralgie, sono responsabili di piccole epidemie soprattutto durante le stagioni piovose. (4). Qui di seguito vengono riportati i principali Alphavirus artritogeni e la loro distribuzione geografica: CHIKV (Africa e Asia), Ross river virus e Barmah forest virus (Australia), O'nyong-nyong virus (Africa), Mayaro virus (America latina), Sindbis virus (Europa nord-orientale, Africa, Asia) (5).

Numerose specie di zanzare sono coinvolte nella trasmissione e nel mantenimento del CHIKV in natura, tuttavia i principali vettori sembrerebbero essere Aedes albopictus e Aedes aegypti. Aedes albopictus, conosciuta anche come "zanzara tigre", è un insetto particolarmente resistente, diurno e aggressivo. Negli ultimi 20 anni Aedes albopictus ha allargato in modo rilevante la sua distribuzione geografica, diffondendosi anche nel bacino Mediter-

* Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Alessandro Volpe
Servizio di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Generale
Ospedale Sacro Cuore
Via Sempredoni 5
37024 Negrar, Verona
E-mail: reumatologia@sacrocuore.it

raneo, esponendo quindi al rischio di infezione regioni a clima temperato (3).

Dagli anni '50 ad oggi si sono verificate varie epidemie di CHIK nel sud-est asiatico e in Africa occidentale (6).

È attualmente in corso una epidemia iniziata verosimilmente in Kenya nel 2004; questa ha raggiunto dimensioni rilevanti quando nel 2005-2006 ha colpito le isole del sud-ovest dell'oceano indiano (Reunion, Mauritius, Comoro, Seychelles) per poi propagarsi in India. Si stima che questa epidemia abbia coinvolto più di 1,5 milioni di persone (3).

Da dati riportati dal Centro Europeo per il controllo e la prevenzione delle malattie (European Center for Diseases Control - ECDC), molti Paesi Membri hanno riportato casi di febbre CHIK nei viaggiatori al ritorno dalle aree affette: Francia, Germania, Regno Unito, Norvegia e Italia tra gli altri (7). I pazienti, che si sono ammalati durante un viaggio nei territori ad alta endemia, spesso si rivolgono alle strutture sanitarie una volta ritornati nel paese d'origine per la persistenza di poliartralgie invalidanti, come accennato infatti i sintomi sistemici della CHIK sono transitori e le forme gravi sono molto rare (8, 9).

In questo articolo descriveremo la nostra esperienza in merito all'artropatia da CHIK in casi di importazione.

CASI CLINICI

Sono stati raccolti i dati clinico-laboratoristici dei casi di artropatia da CHIK afferenti all'ambulatorio della Medicina Tropicale dell'Ospedale Sacro Cuore (Negrar, Verona); i malati venivano valutati anche da un reumatologo.

Criteri di inclusione erano lo sviluppo di un quadro caratterizzato da febbre, rash e artralgie durante o subito dopo un viaggio nei paesi in cui è in corso l'epidemia, unitamente alla positività della sierologia per CHIKV (test di inibizione dell'emoagglutinazione) e alla negatività della sierologia per Dengue.

La tabella I riassume le caratteristiche demografiche e cliniche della fase acuta relativamente alla casistica raccolta. Sono stati osservati 6 casi di artropatia da CHIK di importazione, 5 femmine e 1 maschio di età media 43.5 ± 8.6 . Tutti i pazienti provenivano da aree endemiche o colpite dall'epidemia in corso e avevano sviluppato il quadro acuto della malattia nel corso del soggiorno all'estero, caratterizzato da febbre (fino a 39°C) e

rash che si erano risolti spontaneamente in media dopo 3-4 giorni. Non erano verificati quadri clinici gravi.

Nella tabella II riportiamo le caratteristiche osservate dell'artropatia da CHIK. L'interessamento articolare era tipicamente periferico e simmetrico, coinvolgendo più frequentemente polsi, mani e caviglie. Solo un paziente presentava artrite dei polsi di modesta entità, ecograficamente documentata e associata a modesto aumento degli indici di flogosi; mentre i restanti 5 casi non mostravano segni di flogosi articolare. La durata media dei sintomi articolari era di 3.4 ± 4.0 mesi; il 66% dei soggetti ha presentato sintomi per più di 2 mesi; solo un paziente (16%) è rimasto sintomatico per più di 6 mesi.

La ricerca degli ANA, espletata in 5 casi, mostrava in 3 soggetti positività, peraltro a basso titolo e senza specificità anti-ENA.

Per quanto riguarda la gestione terapeutica, i pazienti venivano innanzitutto rassicurati in merito alla benignità e alla transitorietà dell'artropatia. Veniva poi instaurata terapia con FANS (ibuprofene 600 mg bid) o COXIB (celecoxib 200 mg bid), cui la maggior parte dei pazienti rispondeva in modo soddisfacente, in assenza di effetti collaterali di rilievo. Solo nel caso che presentava fenomeni artrici a carico dei polsi non si osservava risposta al trattamento con FANS e veniva pertanto instaurata terapia con idrossiclorochina (400 mg/die per 2 mesi, poi 200 mg/die, per un totale di 8 mesi). Anche in questo paziente si è ottenuta la remissione del quadro.

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche e cliniche relative alla fase acuta dei 6 pazienti con artropatia da Chikungunya.

Sesso (n, %)	Maschile	1 (16,7%)
	Femminile	5 (83,3%)
Età (anni, media \pm DS)	43,5 \pm 8,6	
Paese di provenienza (n)	Mauritius (2) Reunion (1) India (1) Sri Lanka (1) Repubblica centroafr. (1)	
Febbre (n, %)	Presenza	6 (100%)
	Durata (giorni)	3,8 \pm 1,1
Rash (n, %)	Presenza	6 (100%)
	Durata (giorni)	3,6 \pm 1,2

Tabella II - Caratteristiche dell'artropatia da Chikungunya.

Artralgie	Presenza (n, %)	6 (100%)
	Durata (mesi, media \pm DS)	3,4 \pm 4,0 (range 1-12)
	0-2 mesi (n, %)	2 (33,3%)
	2-6 mesi (n, %)	3 (50%)
	>6 mesi (n, %)	1 (16,7%)
Artrite (n, %)	1 (16,7%)	
Sedi interessate (n, %)	Polsi	6 (100%)
	Mani	
	Caviglie	4 (66,7%)
	Ginocchia	
	Spalle	
	Piedi	2 (33,3%)
Aumento indici di flogosi (n, %)	1 (16,7%)	
Positività del FR, su 4 pz (n, %)	0 (0)	
Positività degli ANA, su 5 pz (n, %)	3 (60%), tutti a basso titolo (\leq 1:160)	
Terapia con FANS o COXIB	6 (100%)	
Terapia con idrossiclorochina	1 (16,7%)	

DISCUSSIONE

Nel febbraio del 2006, abbiamo diagnosticato il primo caso di artropatia da CHIK in una paziente ritornata da un viaggio a Reunion (8); nei mesi successivi sono pervenuti alla nostra osservazione altri viaggiatori con artropatia da CHIK, la cui provenienza rifletteva l'area geografica in cui si stava diffondendo l'epidemia. Dalla casistica presentata si possono delineare gli aspetti fondamentali dell'artropatia da CHIK.

L'artropatia colpisce più frequentemente il sesso femminile che, secondo la letteratura, è a maggior rischio di manifestare sintomi articolari per lungo tempo (5). In tutti i pazienti da noi osservati si è verificata una fase acuta tipica per CHIK, caratterizzata da febbre, rash e artralgie, insorte durante un viaggio in zone endemiche. La febbre e il rash erano solitamente di breve durata. Non si sono osservati quadri clinici gravi. In tutti i pazienti si sono manifestate artralgie simmetriche e periferiche della durata media di 3 mesi. La sintomatologia era disabilitante e tale da interferire con l'attività lavorativa e del tempo libero. È raro osservare artrite o alterazioni degli indici di flogosi o presenza di marker autoanticorpali a titolo elevato. I nostri risultati sono sovrapponibili a quelli riportati da Taubitz et al che hanno descritto 20 casi di CHIK in viaggiatori. Anche in questa casistica prevaleva il sesso femminile (70%); la presenza di artralgie si ve-

rificava nel 100% dei pazienti con una durata che, nel 69% dei casi, era superiore a 2 mesi e nel 13% era maggiore di 6 mesi. Anche in questa serie di pazienti le artralgie coinvolgevano prevalentemente il distretto periferico (90%) (9).

Per quanto attiene alla patogenesi delle artropatie da Alfavirus, la maggior parte delle informazioni ci vengono dallo studio del Ross river virus, che è l'unico diffuso in un paese industrializzato (Australia) e quindi con adeguati mezzi in ambito di ricerca medica. Gli studi svolti dimostrano che il virus, dopo essere penetrato attraverso la puntura d'insetto, si localizza nel sistema monocito-macrofagico, dove può permanere per lungo tempo protetto dal sistema immunitario. In questo processo sembra giocare un ruolo importante il fenomeno definito "antibody-dependent enhancement" (ADE), che consiste nel fatto che il virus utilizza gli anticorpi specifici anti-virali per penetrare in modo "facilitato" nelle cellule monocito-macrofagiche attraverso il recettore Fc o del complemento (10). I macrofagi in tal modo infettati sono inibiti nel produrre mediatori "anti-virali", mentre sono stimolati a produrre chemochine infiammatorie (per esempio MCP-1) che contribuiscono alle manifestazioni infiammatorie articolari e muscolari della virosi. (10, 11).

La terapia è di solito rappresentata dagli anti-infiammatori non steroidei. In uno dei casi da noi descritto, caratterizzato da lievi aspetti infiamma-

tori a livello articolare e refrattario alla terapia con FANS, è stata impostata terapia con idrossiclorochina, con soddisfacente risultato. Pochi sono gli studi riguardanti il trattamento dell'artropatia da CHIK refrattaria. Nel 1984 era stata segnalata, in un piccolo studio pilota, una certa efficacia della cloroquina (12); tale dato è stato messo recentemente in discussione peraltro in modo controverso (3, 13). Un altro studio, anch'esso di piccole dimensioni, ha dimostrato nell'artrite da Ross river virus l'efficacia e l'assenza di complicanze della terapia corticosteroidica, solitamente ritenuta controindicata per timore di riaccensione del processo infettivo. Gli autori concludevano che la terapia steroidea potrebbe essere considerata nei casi refrattari una volta dimostrata mediante il test sierologico la presenza di immunità antivirale; il dato però necessita conferma su casistica più ampia (14). Nel lavoro di Taubitz et al è stato segnalato che due pazienti non responsivi al trattamento con FANS erano stati trattati rispettivamente il primo

con steroide (prednisolone fino a 40 mg/die) e il secondo con cloroquina (150 mg/die); solo la cloroquina si dimostrava efficace (9).

È interessante accennare che in Agosto 2007 si è verificato quello che precedentemente era stato solo teorizzato e cioè un focolaio epidemico in Italia, nella zona di Ravenna per la precisione, dove *Aedes albopictus* è fortemente presente. L'epidemia ha coinvolto comuni 2 vicini (Castiglione di Ravenna e Castiglione di Cervia) con un totale di 205 pazienti colpiti tra luglio e settembre 2007, e un decesso imputato alla malattia. L'incidenza riportata di artralgie in tale popolazione era del 97% (15).

È utile che il reumatologo conosca e sia in grado di identificare l'artropatia da CHIK, poiché la pratica clinica può portarlo ad osservare casi di importazione, coinvolgenti soprattutto turisti (l'epidemia ha colpito zone come le isole Seychelles e Mauritius), e casi autoctoni verificatisi nelle aree italiane infestate da *Aedes albopictus*.

RIASSUNTO

La Chikungunya è una arbovirosi trasmessa dalla zanzara *Aedes*. La malattia è caratterizzata da una fase acuta con febbre e rash, cui si associa una sintomatologia poliarticolare intensa che può protrarsi per mesi. Il virus Chikungunya, che appartiene al genere *Alfavirus*, ha recentemente causato un'epidemia su vasta scala nelle isole dell'oceano Indiano e nel subcontinente Indiano, e ha coinvolto più di 1,5 milioni di persone, tra cui molti viaggiatori.

In questo articolo vengono descritti 6 casi di artropatia da Chikungunya manifestatasi in viaggiatori. In tutti i pazienti si era verificato un episodio autolimitantesi di febbre e rash durante il soggiorno nei paesi interessati dall'epidemia; comparivano inoltre poliartralgie con impegno delle articolazioni periferiche la cui durata era maggiore di 2 mesi in 4 casi (66%); in un paziente (16%) la sintomatologia si protraveva oltre i 6 mesi.

Parole chiave - Chikungunya, artrite virale, alfavirus.

Key words - Chikungunya, viral arthritis, alphavirus.

BIBLIOGRAFIA

1. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955; 49: 28-32.
2. Enserink M. Infectious diseases. Massive outbreak draws fresh attention to little-known virus. *Science* 2006; 311: 1085.
3. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 319-27.
4. Jeandel P, Josse R, Durand JP. Exotic viral arthritis: role of alphavirus. *Med Trop* 2004; 64: 81-8.
5. Colin de Verdière N, Molina JM. Rheumatic manifestations caused by tropical viruses. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 410-3.
6. Ligon BL. Reemergence of an unusual disease: the chikungunya epidemic. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17: 99-104.
7. Pfeffer M, Loscher T. Cases of chikungunya imported into Europe. *Euro Surveill* 2006; 16: 11:E060316.2.
8. Volpe A, Caramaschi P, Angheben A, Marchetta A, Monteiro G, Bambara LM, et al. Chikungunya outbreak - remember the arthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1449-50.
9. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e1-4.
10. Rulli NE, Melton J, Wilmes A, Ewart G, Mahalingam S. The molecular and cellular aspects of arthritis due to alphavirus infections: lesson learned from Ross River virus. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1102: 96-108.

11. Suhrbier A, La Linn M. Clinical and pathologic aspects of arthritis due to Ross River virus and other alphaviruses. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 374-9.
12. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. *S Afr Med J* 1984; 66: 217-8.
13. Savarino A, Cauda R, Cassone A. On the use of chloroquine for chikungunya. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 633.
14. Mylonas AD, Harley D, Purdie DM, Pandeya N, Vecchio PC, Farmer JF. Corticosteroid Therapy in an Alphaviral Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 326-330.
15. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al; CHIKV study group. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007; 370: 1840-6.