

Persisterende artalgiën na een verblijf in Bolivia: de grote chikungunyavirusepidemie op het westelijk halfrond.

Peer-reviewed author version

MESSIAEN, Peter; GYSSENS, Inge & VAN DER HILST, Jeroen (2016)

Persisterende artalgiën na een verblijf in Bolivia: de grote chikungunyavirusepidemie op het westelijk halfrond.. In: Tijdschrift voor geneeskunde (Gedrukt), 72(1), p. 36-40.

DOI: 10.2143/TVG.71.00.2000000

Handle: <http://hdl.handle.net/1942/29124>

Persisterende artralgieën na verblijf in Bolivië: de grote chikungunya virus epidemie op het westelijk halfrond

P. M. Messiaen^{1,2}, I. C. Gyssens^{1,2}, J.C.H. van der Hilst^{1,2}

1. Dienst Infectieziekten en Immuniteit, Jessa ziekenhuis, Hasselt
2. Biomedisch onderzoeks instituut BIOMED, Universiteit Hasselt, Hasselt

Conflict of interest: De auteurs hebben geen potentiële belangenverstrengelingen en geen financiële ondersteuning te melden.

Samenvatting

Persisterende artralgieën na verblijf in Bolivië: de grote chikungunya virus epidemie op het westelijk halfrond.

Een 20 jarige patiënte presenteerde zich met persisterende artralgiën na een viraal ziektebeeld opgelopen in Bolivië. Serologisch onderzoek bevestigt de diagnose van chikungunya. In het artikel wordt een overzicht gegeven van de pathogenese, de klinische verschijnselen en de behandeling van Chikungunya. De huidige epidemie op het westelijk halfrond wordt besproken.

Summary

Persistent arthralgia's after travelling to Bolivia: the large current outbreak of chikungunya virus on the Western hemisphere.

In this case report, a Belgian patient that has been diagnosed with chikungunya acquired in the Americas is described. The clinical features, pathogenesis, diagnosis, and treatment options are discussed. In addition, an overview of the current epidemic on the western hemisphere is given.

In een oogopslag

In dit case-report wordt een Belgische patiënte beschreven die chikungunya virus infectie opliep in Zuid-America. Een overzicht van de grote epidemie van chikungunya op het westelijk halfrond wordt besproken.

Trefwoorden: Chikungunya virus epidemie westelijk halfrond

In de afgelopen jaren is er een sterke toename geweest van het internationale toerisme. Waarin er 20 jaar geleden nog 527 miljoen internationale toeristische reizen waren, was dit vorig jaar gestegen naar meer dan 1,1 miljard (bron: www.unwto.com). Reizen naar bestemmingen in Azië en Afrika zijn in die periode zelfs meer dan verdrievoudigd. Hiermee neemt ook de kans toe dat reizigers met een tropische infectieziekte terugkeren. Bij patiënten die terugkomen van een tropische bestemming met een koorts-syndroom dient in eerste instantie altijd aan malaria gedacht te worden. Daarnaast bevat de differentiaal diagnose, afhankelijk van het gebied waar de patiënt is geweest, onder andere ook dengue (knokkelkoorts), rickettsiose, leptospirose en *Salmonella typhi* infectie (buiktyfus). Op dit moment is in de (sub)tropische landen van het westelijk halfrond een grote epidemie gaande van chikungunya virus infecties.

In dit artikel beschrijven we een patiënte die in België is gediagnosticeerd met chikungunya koorts na een verblijf in Bolivia.

Ziektegeschiedenis:

Een 20-jarige studente meldt zich op de polikliniek infectieziekten met persisterende artralgie ter hoogte van beide polsen en enkels. Ze was een tweetal weken daarvoor teruggekeerd uit Bolivia na een verblijf van vier maanden in Santa Cruz. De medische voorgeschiedenis was blanco. Ze kreeg alle nodige vaccins toegediend voor vertrek. **In de stad Santa Cruz komt geen malaria voor en patiënte heeft ook geen malariaprofylaxe genomen.** Tijdens de terugreis naar La Paz werd ze acuut onwel met een gegeneraliseerde vuurrode huiduitslag gepaard gaande met hoge koorts, malaise en intense artralgie, meest uitgesproken ter hoogte van beide knieën en voeten. Klinisch onderzoek in La Paz liet een goed georiënteerde patiënte zien met temperatuur 38,3 °C, exantheem op bovenste en onderste ledematen en beperkte mobiliteit omwille van hevige pijn. Ze werd voor enkele dagen opgenomen: het CRP bedroeg 12 mg/dl met een normaal leukocytenaantal en lymfocytair beeld. De dengue sneltest was negatief. Na 4-5 dagen en onder toediening van paracetamol verdwenen de koorts en het exantheem en waren de pijnklachten beter onder controle. Twee weken later echter presenteert ze zich op de polikliniek omwille van blijvende pijnlijke gewrichten. Bij lichamelijk onderzoek zien we een niet zieke vrouw, zonder koorts of huiduitslag. Ze heeft geen vergrote lymfeklieren, lever en milt zijn

niet palpabel. Bij onderzoek van het bewegingsapparaat is er sprake van drukpijn op beide polsen en enkels zonder roodheid of zwelling. Gezien het ziektebeeld met koorts, huiduitslag en artralgie in combinatie met de reisbestemming denken we differentiaal diagnostisch aan chikungunya koorts, dengue (knokkelkoorts), parvovirus B19 infectie en rickettsiose, maar ook aan reumatoïde artritis en SLE. Het CRP, de bezinking en het leucocytenaantal en differentiatie zijn normaal. Serologisch onderzoek naar dengue en chikungunya wordt herhaald: er zijn geen antilichamen tegen dengue, echter de IgG titer gericht tegen chikungunya virus bedraagt $> 1/320$ en ook de IgM antistoffen zijn positief, waarmee de diagnose wordt bevestigd.

Beschouwing:

Het virus

Chikungunya is een positief ssRNA virus behorend tot de familie van de alfavirussen. Er bestaan drie verschillende genotypes van het virus: het West-Afrikaanse, het East/Central/South African (ECSA-genotype) en het Aziatische genotype. Vanuit het ECSA-genotype is er in 2005 een nieuwe stam ontstaan die Indian Ocean Lineage (IOL) wordt genoemd. De naam chikungunya is afkomstig uit de Kimakonde-taal die wordt gesproken in het grensgebied van Tanzania en Mozambique en betekent zoiets als: 'hij die gebogen loopt'; dit wijst op de houding die mensen aannemen bij een infectie ten gevolge van de gewrichtsklachten.

De vector

Chikungunya kan door zowel de *Aedes aegypti* als door de Aziatische tijgermug (*Aedes albopictus*) worden overgedragen. *Aedes aegypti* is de belangrijkste vector voor humane transmissie. Deze mug komt alleen voor in een (**sub**)tropisch klimaat en kan dus in het gematigde klimaat van België niet overleven. Globalisering heeft niet alleen invloed op de beweging van mensen en goederen: ook vectoren raken verspreid buiten het eigen territorium. Zo kwam de *Aedes aegypti* oorspronkelijk alleen in Afrika voor, maar in de afgelopen eeuwen heeft de mug zich via internationale scheepvaart verspreid naar de tropische en subtropische delen van Azië, Noord-en ZuidAmerika, het noorden van Australië en de gebieden rond de Indische Oceaan. In de afgelopen jaren heeft de mug zich ook gevestigd op het Portugese eiland Madeira. (1)

Bij de meest recente uitbraak **in** landen rond de Indische oceaan blijkt *Aedes albopictus* ook een belangrijke rol te hebben gespeeld in de transmissie van chikungunya. *Aedes albopictus* kwam oorspronkelijk alleen in Azië voor. Door internationale handel is het leefgebied van de mug uitgebreid en komt deze heden ten dage ook voor in Noord-, Midden- en Zuid-Amerika. In de afgelopen decennia heeft de mug zich ook gevestigd in de Balkan, Zuid Frankrijk, Italië en delen van Spanje(2). In België wordt de tijgermug af en toe gesignaleerd, voornamelijk via import van autobanden en lucky bamboe. Vooralsnog lijkt *Aedes albopictus* niet in België te kunnen overwinteren (3) In tegenstelling tot de malariamug, zijn zowel *Aedes albopictus* als *Aedes aegypti* vooral overdag actief en gedijen ze goed in een urbane omgeving.

Het klinisch beeld:

Chikungunya geeft een acuut ziektebeeld met hoge koorts die meestal boven 39° C stijgt. Dit gaat gepaard met intense malaise, hoofdpijn, spierpijn, artralgie en een diffuse maculopapulaire rash.(4) De incubatieperiode bedraagt gemiddeld 3 dagen(5) . Het klinisch beeld van koorts, rash en gewrichtsklachten wordt dikwijls verward met dengue om begrijpelijke redenen: het endemisch gebied komt grotendeels overeen aangezien beide virussen dezelfde vectoren delen. Er zijn echter ook enkele klinische verschillen die zijn samengevat in tabel 1. Het meest typische verschijnsel van chikungunya zijn gewrichtsklachten. Bijna alle patiënten hebben pijnlijke gewrichten in de acute fase. Het betreft een symmetrische polyartritis voornamelijk van de enkels, polsen, knieën, vingers en tenen. Gewrichtsklachten zijn vaak hevig in de acute fase en kunnen langdurig aanwezig blijven. In een Franse studie waarbij 47 teruggekeerde reizigers met chikungunya-infectie werden opgevolgd bleek na een half jaar 48% van de patiënten nog gewrichtsklachten te hebben.(6) **Inst** een andere retrospectieve studie van 147 patiënten op het eiland Réunion, bleek na 15 maanden nog 57% van de patiënten gewrichtsklachten te ervaren. Het betrof vooral pijn, ochtendstijfheid en zwelling van de gewrichten(7). Patiënten die in de acute fase van de ziekte veel pijn ervaren hebben een grotere kans op persisterende klachten(7,8) Bij een uitbraak in de jaren '70 van de vorige eeuw in Zuid-Afrika bleek dat 3 jaar na infectie nog 12 % van de patiënten last van gewrichtsklachten had variërend van ochtendstijfheid van de handen tot continue polyartritis. Het persisteren van gewrichtsklachten bleek in die studie te correleren met een hoge antistof titer(9)

De diagnostiek: De ziekte kan worden aangetoond door middel van serologisch onderzoek. **Dit wordt uitgevoerd in het nationale referentiecentrum voor chikungunya: het Instituut voor Tropische Geneeskunde.** Aangezien een humorale immuunrespons tijd nodig heeft is bij een negatieve uitslag tijdens de acute fase het advies om de serologie op een later tijdstip te herhalen. In de acute fase kan het virus via PCR technieken in het serum worden opgespoord. **Deze test is niet routinematig voorhanden, maar kan op aanvraag in het ITG worden verricht. Voor meer info:**
<http://labo.itg.be/lgm/nl/analysen/microbiologie/virologie.aspx>

Epidemiologie

Chikungunya circuleert al lange tijd in sub-Saharisch Afrika, meer bepaald in landen die grenzen aan de Indische oceaan en in Zuidoost Azië. (10) Na enkele kleine epidemieën eind jaren '70 en begin jaren '80 van de vorige eeuw leek chikungunya koorts op de terugweg. Echter, vanaf 2005 was er een grote epidemie die zich vanuit Kenia en de eilanden rond de Indische Oceaan verspreidde naar India en Zuid-Oost Azië. Bij deze uitbraak zijn miljoenen mensen ziek geworden en zijn enkele duizenden Westerse reizigers geïnfecteerd geraakt (11). Het betrof een variant van het chikungunya EACS-genotype waarbij enkele mutaties een veel betere transmissie door *Aedes albopictus* toelaten (12). Dit verklaart ook dat er in Frankrijk en Italië **sinds 2007 meer dan 200** gevallen van autochtone chikungunya-infectie zijn gerapporteerd, aangezien *Aedes albopictus* zich in de afgelopen jaren ook in die regio heeft gevestigd (13). Juist nu deze uitbraak over het hoogtepunt heen was, werden in oktober 2013 op het Franse deel van het Caraïbische eiland Sint Maarten de eerste patiënten met autochtone chikungunya beschreven (14). Het betrof een andere stam van chikungunya dan de stam verantwoordelijk voor de uitbraak rond de Indische oceaan. Sindsdien heeft het virus zich snel verspreid in het Caraïbisch gebied en vandaar naar landen in Midden-en Zuid Amerika (15). Ook zijn er inmiddels 11 gevallen van autochtone transmissie gemeld in Florida, USA (16). Sinds oktober 2013 zijn er 1.6 miljoen gevallen op het westelijk halfrond gemeld bij de Pan-American Health Organisation (www.paho.org), waarvan 400.000 in de eerste helft van 2015. In Bolivia zijn tot 26 juni 2015 1059 gevallen van chikungunya gemeld.

Behandeling en preventie:

Er zijn geen geregistreerde geneesmiddelen actief tegen chikungunya virus. Favipiravir, een breed antiviraal middel, heeft *in vitro* activiteit tegen chikungunya maar is nog niet getest op patiënten (17) . De behandeling is symptomatisch met paracetamol en NSAIDs. In de acute fase dienen **NSAIDs** met voorzichtigheid toegediend te worden aangezien deze tegenaangewezen zijn bij dengue **gezien de verhoogde bloedingsneiging** en het vaak lastig is om de twee ziektebeelden enkel op klinische gronden te onderscheiden. In de jaren '80 van de vorige eeuw werd een levend-verzwakt vaccin getest bij gezonde vrijwilligers, **waarbij 98% van de proefpersonen neutraliserende antilichamen ontwikkelde** (18). Verdere vaccin-ontwikkeling is afhankelijk van de commerciële mogelijkheden. Mogelijks kan door de recente verspreiding van chikungunya naar de Verenigde Staten de vaccin-ontwikkeling in **een** stroomversnelling geraken. Vooralsnog is niet aannemelijk dat er op korte termijn een vaccin beschikbaar gaat komen. Daarom blijft het voorkómen van chikungunya door goede muggenbeschermingsmaatregelen essentieel. Mensen die endemische gebieden bezoeken dienen ook overdag kleding met lange mouwen te dragen en onbedekte delen in te smeren met DEET bevattende middelen. Het is belangrijk dat mensen zich ook overdag en in de stad beschermen tegen muggenbeten.

Patiënten die gewrichtsklachten houden na de acute fase dienen soms met disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's) zoals methotrexaat of sulfasalazine behandeld te worden (19). Recent is er een Franse richtlijn beschikbaar gekomen voor de behandeling van chikungunya (20) .

Conclusie: Bij de teruggekeerde reiziger met koorts uit een endemisch gebied dient chikungunya in de differentiaal diagnose te staan, vooral indien de patiënt zich presenteert met symmetrische artralgie of artritis. De gewrichtsklachten kunnen langdurig aanwezig blijven. Aangezien er geen gerichte therapie bestaat, blijft preventie van groot belang.

1. Schaffner F, Mathis A. Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 May 18];14(12):1271–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172160>
2. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne A, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife* [Internet]. 2015 Jun 30 [cited 2015 Jun 30];4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126267>
3. Deblauwe I, Demeulemeester J, De Witte J, Hendy A, Sohler C, Madder M. Increased detection of *Aedes albopictus* in Belgium: no overwintering yet, but an intervention strategy is still lacking. *Parasitol Res* [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2015 Jul 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26113506>
4. Mourya DT, Mishra AC. Chikungunya fever. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 Jul 15 [cited 2015 Jul 8];368(9531):186–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16844472>
5. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DAT. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Jul 8];90(5):882–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4015582&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine* (Baltimore) [Internet]. 2007 May [cited 2015 Jun 21];86(3):123–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505252>
7. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moschetti F, Ledrans M, et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Apr 21];3(3):e389. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2647734&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Larrieu S, Poudroux N, Pistone T, Filleul L, Receveur M-C, Sissoko D, et al. Factors associated with persistence of arthralgia among Chikungunya virus-infected travellers: report of 42 French cases. *J Clin Virol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Jul 9];47(1):85–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004145>
9. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* [Internet]. 1983 Feb 26 [cited 2015 Jul 8];63(9):313–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6298956>
10. Weaver SC, Forrester NL. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Res* [Internet]. 2015 May 12 [cited 2015 May 16];120:32–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979669>
11. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 Feb 18 [cited 2015 Jul 9];379(9816):662–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100854>

12. Schuffenecker I, Itman I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney M-C, et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* [Internet]. 2006 Jul [cited 2015 Jun 30];3(7):e263. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1463904&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Mar 12];11(5):274–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962447>
14. Cassadou S, Boucau S, Petit-Sinturel M, Huc P, Leparç-Goffart I, Ledrans M. Emergence of chikungunya fever on the French side of Saint Martin island, October to December 2013. *Euro Surveill* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Jun 19];19(13). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721536>
15. Cauchemez S, Ledrans M, Poletto C, Quenel P, de Valk H, Colizza V, et al. Local and regional spread of chikungunya fever in the Americas. *Euro Surveill* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Jun 11];19(28):20854. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4340072&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Kuehn BM. Chikungunya virus transmission found in the United States: US health authorities brace for wider spread. *JAMA* [Internet]. 2014 Aug 27 [cited 2015 Jul 9];312(8):776–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25120064>
17. Delang L, Segura Guerrero N, Tas A, Quérat G, Pastorino B, Froeyen M, et al. Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 Oct [cited 2015 Jun 21];69(10):2770–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951535>
18. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2000 Jun [cited 2015 Jul 9];62(6):681–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304054>
19. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis--our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Jul 9];59:83–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751641>
20. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2015 Jul [cited 2015 Aug 25];45(7):243–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X15001444>

Klinische verschijnselen van Chikungunya (CHKV) en Dengue (DNV)

	Chikungunya	Dengue
incubatieperiode	2-7 dagen	3-14 dagen
Asymptomatisch beloop	15%	30-80%
Retro-orbitale hoofdpijn	-	+
Polyartralgie	+++	+
Persisterende artralgie	++	-
Rash	+	+
Trombopenie	+	++
Shock	-	+
bloedingsneiging	-	+
Immuniteit na infectie	Levenslang	Alleen tegen serotype van infectie (4 serotypes)