



Mielitis transversa asociada con infección por virus de chikunguña

González-Galván LM¹, Arredondo-Ruiz P¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena AA¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA², Alonso-Martínez D², Ramírez-Valadez C³, Peña-Pérez CA⁴

Resumen

El virus de chikunguña se manifiesta en los seres humanos como una tríada de síntomas: fiebre, erupción cutánea y artralgias. El nombre de chikunguña se derivó del debilitante dolor en las articulaciones en las poblaciones africanas durante un brote en 1952-1953, en lo que ahora se conoce como Tanzania. La palabra local chikunguña significa lo que dobla hacia arriba, como resultado de la postura encorvada causada por el dolor que causa la enfermedad. La infección por el virus de chikunguña normalmente es una enfermedad de alivio espontáneo y puede manifestarse como encefalopatía, encefalitis, miocarditis, hepatitis e insuficiencia multiorgánica; sin embargo, se han reportado pocos casos con afección del sistema nervioso central, con mortalidad de 10% en este grupo de pacientes. Entre las complicaciones neurológicas reportadas están las encefalitis, miopatías, neuropatías y polineuropatía.

PALABRAS CLAVE: mielitis transversa, chikunguña.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):109-115.

Transverse myelitis associated to chikungunya virus infection.

González-Galván LM¹, Arredondo-Ruiz P¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena AA¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA², Alonso-Martínez D², Ramírez-Valadez C³, Peña-Pérez CA⁴

Abstract

Chikungunya virus is presented as a triad of symptoms: fever, rash and joint pain in humans. Chikungunya name was derived from debilitating joint pain in African populations during an outbreak in 1952-1953, in what is now known as Tanzania. The local word chikungunya means that which bends up as a result of the stooped posture secondary to pain caused by the disease. Infection due to chikungunya virus is usually a self-limiting disease. It may manifest as encephalopathy, encephalitis, myocarditis, hepatitis and multiple organ failure, but few cases have been reported with the central nervous system disease with a mortality of 10% in this group of patients. The neurological complications reported include encephalitis, myopathy, neuropathy and polyneuropathy.

KEYWORDS: transverse myelitis; chikungunya

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Internista.

³ Internista y neurólogo.

⁴ Jefe del curso de Medicina Interna.
Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

Recibido: 13 de abril 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dr. Luis Mario González Galván
dr.galvan1206@gmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Galván LM, Arredondo-Ruiz P, Chac-Lezama G, Molina-Villena AA y col. Mielitis transversa asociada con infección por virus de chikunguña. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):109-115.

ANTECEDENTES

El virus de chikunguña es un alfavírus transmitido por mosquitos que en los seres humanos causa fiebre y dolores debilitantes en las articulaciones. Estos dolores pueden durar meses o años. Su vector principal es por el mosquito tropical y subtropical *Aedes aegypti*, pero también es transmitido por el mosquito *Aedes albopictus*, especie que también puede encontrarse en climas más templados. En los últimos años, el virus ha pasado de una relativa oscuridad para convertirse en una amenaza mundial de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo, por lo que se ha vuelto causa frecuente de enfermedad febril asociada con los viajes. A continuación se comunica el caso de un paciente con infección por virus de chikunguña, con afectación neurológica, misma que es poco frecuente y cuya fisiopatología no puede entenderse.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 57 años de edad, de ocupación maquinista; actualmente es chofer de taxi y campesino, residente en Acapulco, Guerrero, sin antecedentes heredofamiliares de importancia de su padecimiento actual. Tuvo aplicación de vacuna antiinfluenza en noviembre de 2015, padecía diabetes mellitus tipo 2 de tres años de diagnóstico, en tratamiento con metformina 850 mg vía oral, cada 12 horas; entre los antecedentes infecciosos refirió diagnóstico de infección por virus de chikunguña en febrero de 2015 (fiebre y artralgias, con tratamiento con antiinflamatorios no esteroides).

Inició su padecimiento actual en noviembre de 2015 con cuadro de tres semanas de evolución, de curso insidioso, caracterizado por fiebre intermitente, astenia, adinamia, hiporexia, mioartralgias y ataque al estado general. Se valoró en medio privado y en el Hospital Naval

de Acapulco, donde recibió tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroides bajo el presunto diagnóstico de infección subaguda por virus de chikunguña sin mostrar alivio; debido a la evolución tórpida, acudió a revaloración el 21 de noviembre de 2015 por tener disminución de la fuerza en las extremidades inferiores, con zonas de hipoestesias y disestesias, además de dificultad en la deambulación; lo anterior progresó en 48 horas, con disminución de la fuerza en las extremidades superiores y se agregó un cuadro de tos productiva, pero con dificultad para la expectoración.

Se refirió al Hospital General Naval de Alta Especialidad, bajo la sospecha diagnóstica de síndrome de Guillain-Barré y neumonía nosocomial. A su ingreso se integró el diagnóstico de síndrome medular transverso nivel T5 de causa a determinar; además, el paciente tenía datos de sepsis grave y disfunción orgánica múltiple (SOFA 11 puntos). Con base en lo anterior se cumplieron metas de la campaña para incrementar la supervivencia en sepsis; asimismo, se necesitó otorgar soporte a la función renal con hemodiálisis por una lesión renal aguda AKIN III. Ingresó a la sala de cuidados intensivos con la siguiente evolución clínica:

Signos vitales con frecuencia cardiaca: 73 lpm, frecuencia respiratoria 13 rpm, temperatura: 36.6°C, presión arterial: 156/79 mmHg, presión arterial media: 103 mmHg, SO₂: 97%; en términos neurológicos, con funciones mentales sin alteraciones, nervios craneales: sin alteraciones, sistema motor: con hipotonía y plejía de los miembros pélvicos, fuerza muscular: miembro torácico izquierdo 3/5 y miembro torácico derecho 4-5/5, tanto distal como proximal, sistema sensitivo: hipoestesias a nivel T5, reflejos de estiramiento muscular: con arreflexia patelar y aquilea, ++/+++ en las extremidades superiores, respuesta plantar indiferente bilateral; esfínteres: con hipotonía del esfínter anal, con



sonda trasuretral; cerebro: sin alteraciones, menígeos y movimientos anormales: ausentes, marcha: sin poder erguirse con apoyo de vasopresores, con deshidratación moderada de las mucosas, palidez de tegumentos + /++, ruidos cardiacos rítmicos, sin datos de soplos, con existencia de estertores subcrepitantes infraescapulares bilaterales, abdomen blando, depresible, sin datos de irritación peritoneal, sin visceromegalias. Con todo lo anterior se integró el diagnóstico de síndrome medular trasverso a nivel de T5, de causa a determinar. Se decidió realizar el siguiente abordaje: punición lumbar con las siguientes características del líquido cefalorraquídeo: proteínas 668 mg/dL, glucosa 140 mg/dL, leucos 0 cel, eritrocitos 63,500 cel, tinción de Gram y tinta china negativa. En el estudio de resonancia magnética de la columna se observó hiperintensidad en el cordón medular, en secuencias T2 desde C3 hasta T1, de predominio en cordones anteriores y laterales, pero que prácticamente abarcaban todo el cordón medular con edema (Figura 1).

Estudios de laboratorio: biometría hemática con leucocitos de 29,400 cel/mm³, linfocitos 4,900, neutrófilos de 14,300, hemoglobina de 12.5 g/dL, hematocrito: 33.8%, plaquetas: 201,000, química sanguínea BUN: 121 mg/dL, creatinina: 4.6 mg/dL, glucosa: 470 mg/dL; examen general de orina: sedimento 1-2 leucos XC, bacterias +, eritrocitos 8-15 XC, folato 18 ng/mL, vitamina B₁₂ 1,500 pg/mL, procalcitonina 9.49; pruebas de funcionamiento hepático: albúmina: 2.2 g/dL, fosfatasa alcalina: 196 UI/L, ALT: 64 UI/L, AST: 94 UI/L, BD: 2.6 mg/dL, BI: 2 mg/dL, BT: 4.6 mg/dL, deshidrogenasa láctica 1,725 UI/L, electrolitos séricos: magnesio: 3.11 meq/L, sodio: 132 meq/L, fósforo: 7.9 meq/L, cloro: 96 meq/L, calcio 7.2 meq/L, inmunoglobulina E 65.23 mg/dL, inmunoglobulina A: 417.00 mg/dL, inmunoglobulina G: 1,155 mg/dL, inmunoglobulina M: 33 mg/dL parámetro bajo, complemento C3: 142.8 mg/dL, complemento C4: 32.9 mg/dL, proteína C reactiva: 13 g/L, VSG: 56 mm/h, gasometría arterial con pH: 7.43, PCO₂: 26, pO₂: 91, SO₂: 96%, HCO₃: 17.7 con BE: -6.7, lactato de 2.2 mmol,

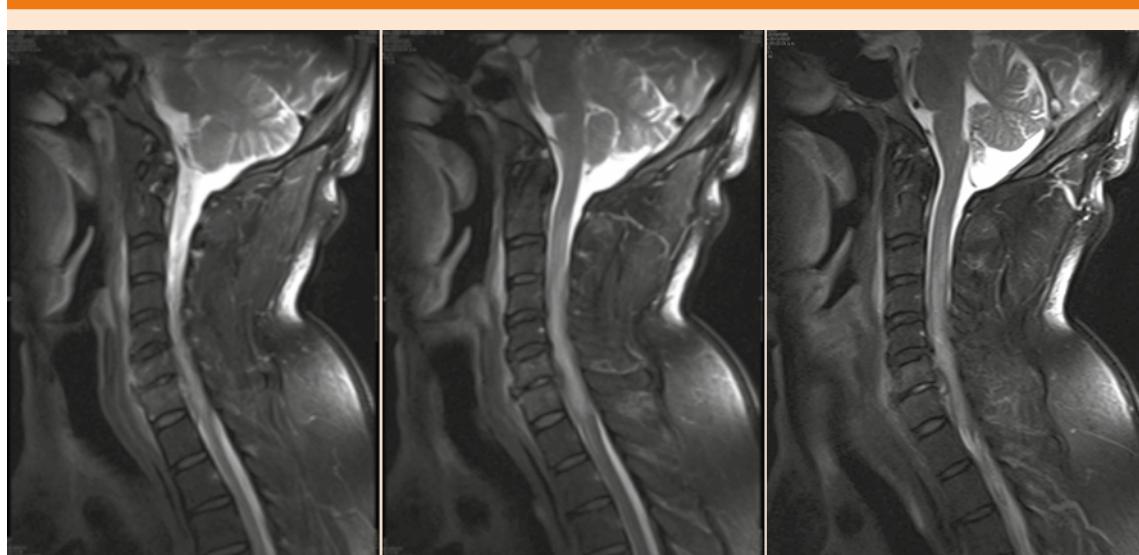


Figura 1. Hiperintensidad en el cordón medular en secuencias T2, desde C3 hasta T1, de predominio en los cordones anteriores y laterales que prácticamente abarcaba todo el cordón medular con edema.

CKT total: 365 UI/L, *Brucella* (2-mercaptopetanol) negativa, lupus eritematoso generalizado (ANAS, anti-ADN doble cadena) negativo, neuromielitis óptica anti-NMO (anticuerpos antiacuaporina 4) negativa, chikunguña (anticuerpos antichikunguña IgM) positiva, líquido cefalorraquídeo con GeneXpert y neuroaminidasa negativos. En otros estudios de gabinete de tórax portátil, se realizó broncograma basal derecho con consolidación basal derecha (Figura 2).

Con base en lo anterior, se trató de una mielitis transversa, extendida de manera longitudinal, que generaba líquido cefalorraquídeo inflamatorio. Debido al antecedente de vacunación se descartó encefalomielitis aguda diseminada posvacunal, debido a que el paciente no manifestaba datos clínicos de encefalopatía ni lesiones asimétricas en el neuroeje. Se descartó neuromielitis óptica, procesos autoinmunitarios como lupus eritematoso generalizado, por lo que se concluyó mielitis infecciosa viral con serología positiva para infección subaguda por virus de chikunguña.

El paciente recibió un esquema antimicrobiano de amplio espectro y ante la imposibilidad de recibir tratamiento inmunosupresor con pulsos



Figura 2. Broncograma basal derecho con consolidación basal derecha.

de metilprednisolona, se inició tratamiento con inmunoglobulina normal endovenosa a 10%, 40 g/día, durante cinco días. Debido a la neumonía nosocomial se le realizó broncoscopia el 1 de diciembre de 2015, en la que se observó abundante material purulento en el bronquio izquierdo, así como superior y basal; en el cultivo respectivo se reportó la existencia de *Candida lusitanie*, por lo que se le prescribió tratamiento dirigido.

El 8 de diciembre del 2015 se decidió su egreso de la unidad de cuidados intensivos, pues mostró mejoría en la fuerza muscular 3/5 en el miembro torácico derecho y 4+/5 en el miembro torácico izquierdo, pero con plejía de los miembros pélvicos, con afección en el control de esfínteres, REM +++++ en los miembros torácicos y los miembros pélvicos con arreflexia. En cuanto a la función pulmonar, mostró alivio del proceso infeccioso pulmonar; sin embargo, a su egreso al área de hospitalización persistió con fiebre; en una nueva resonancia magnética de la columna se encontró espondilodiscitis en C6-C7, con absceso intersomático, por lo que se ajustó el tratamiento antimicrobiano por el servicio de Infectología, al que respondió de manera satisfactoria y tuvo una evolución favorable; asimismo, con mejoría de la función renal, por lo que se le retiró el soporte con hemodiálisis. Durante su hospitalización se le brindó apoyo por el servicio de Rehabilitación física y egresó del nosocomio el 15 de enero de 2016, continuando en vigilancia mensual.

DISCUSIÓN

Al igual que con muchos otros alfavirus trasmitidos por mosquitos, el virus de chikunguña causa una tríada de síntomas en los seres humanos, como fiebre, erupción cutánea y artralgias. El nombre chikunguña se deriva del dolor debilitante en las articulaciones en las poblaciones africanas durante un brote en 1952-1953, en lo que ahora se conoce como Tanzania. La palabra



local chikunguña significa lo que dobla hacia arriba, como resultado de la postura encorvada causada por el dolor que causa la enfermedad.^{1,2} La artralgia puede persistir durante meses o incluso años en algunas personas afectadas y puede progresar a artritis en algunos casos.^{3,4} Los síntomas ocurren de manera típica en 72 a 97% de los infectados, pero un estudio en el que el virus se reportó de manera endémica mostró que sólo 18% de las infecciones resultaron en la enfermedad clínica, debido posiblemente a la reexposición, que no dan lugar a la enfermedad clínica. Desde 2004 ha habido brotes masivos en áreas urbanas que producen morbilidad considerable en todo el mundo.⁵

Ciclos de trasmisión y los mosquitos vectores

Se reconocen tres genotipos virales de chikunguña, mismos que en términos históricos han circulado en las regiones geográficas: el genotipo de África Occidental, el genotipo del sur de África Central Oriental y el genotipo asiático.⁶ Al igual que el dengue, los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus), la fiebre amarilla y el Zika, los humanos no son huéspedes finales del virus de chikunguña, sino más bien sirven como parte del ciclo de trasmisión de manera eficiente mediante la infección de los mosquitos *Aedes aegypti*. Esta propiedad permite que los ciclos de trasmisión mosquito-humano sean rápidos en zonas urbanas para que puedan producir brotes masivos.^{7,8} Asimismo, *Aedes aegypti* se reproduce en agua, ya sea en piscinas y en áreas en las que el agua se queda estancada, por lo que el ser humano es fácilmente infectable. Además de *Aedes aegypti*, otros mosquitos deben considerarse vectores; de particular interés es *Aedes albopictus*, que es un mosquito agresivo que se ha extendido a todo el mundo desde Asia, en gran medida debido al comercio internacional de neumáticos usados y otras materias primas en los últimos años.^{9,10} A diferencia de *Aedes aegypti*, que existe en zonas tropicales y subtropicales, *Aedes albopictus* también puede

prosperar en regiones templadas, con lo que introduce potencialmente el virus chikunguña.^{11,12}

Epidemia actual. Factores causales

La epidemia actual, en curso desde 2004, involucra varias áreas tropicales y subtropicales de África, Asia, Europa, el archipiélago del Pacífico y América. Los serotipos comentados, el agente vectorial *Aedes aegypti* y los ciclos de trasmisión urbana humano-mosquito-humano han incrementado la epidemia actual.¹³ Los factores atribuidos a la aparición del dengue incluyen aumento de los viajes humanos, urbanización de las poblaciones, crecimiento urbano no controlado y falta de medidas de control adecuadas. Si bien la incidencia del dengue en América ha aumentado desde hace más de tres décadas, se produjeron grandes incrementos en la última década, lo que sugiere un punto de inflexión epidemiológica altamente permisiva en la trasmisión y propagación de este virus.^{14,15}

Manifestaciones clínicas

La fiebre de chikunguña es una enfermedad febril de comienzo rápido, caracterizada por astenia, artralgias, mialgias, dolor de cabeza y erupción cutánea. La aparición repentina de fiebre sigue un periodo medio de incubación de tres días; cuando el paciente tiene fiebre, la temperatura corporal suele ser mayor a 39°C.^{16,17} El inicio de la fiebre coincide con la viremia y la carga viral puede alcanzar rápidamente hasta 109 copias del genoma viral por mililitro de sangre. La intensidad de la infección aguda se correlaciona con la de la viremia y la infección aguda por lo general dura una semana; la viremia termina cuando aparece la inmunoglobulina M.^{18,19}

El dolor de las articulaciones es, por lo general, simétrico y localizado en los brazos y las piernas en 90% de los pacientes; en ocasiones puede existir edema periartricular y artritis aguda, en particular en las articulaciones interfalangicas, las muñecas y los tobillos, así como dolor a lo

largo de las inserciones de los ligamentos.^{19,20} La erupción se produce en 20 a 80% de los casos de fiebre chikunguña, misma que es maculopapular, concentrada en el tronco, pero también puede extenderse a la cara, los brazos, las piernas, las plantas y las palmas; también se observa enrojecimiento del oído externo, lo que puede reflejar condritis.²¹ Los signos y síntomas inespecíficos menos comunes incluyen linfadenopatías, prurito y alteraciones digestivas, que son más comunes después que la viremia se ha resuelto. La confusión y trastornos de déficit de atención se observan en la fase aguda, pero siempre son representativas de la intensidad de la fiebre y hay complicaciones poco comunes que pueden ocurrir durante la fase aguda e incluyen conjuntivitis, uveítis, iridociclitis y retinitis.²¹

Los pacientes con fiebre chikunguña que muestran manifestaciones clínicas graves y requieren hospitalización tienden a ser adultos mayores con condiciones coexistentes cardiovasculares, neurológicas y trastornos respiratorios o factores metabólicos como diabetes mellitus, que son factores de riesgo independientes de la enfermedad. La fiebre chikunguña grave puede manifestarse como encefalopatía, encefalitis, miocarditis, hepatitis e insuficiencia multiorgánica. Las complicaciones hemorrágicas son poco comunes y deben conducir a la consideración de diagnósticos alternativos, como coinfección con el virus del dengue o condiciones coexistentes, como hepatopatía crónica.²¹

El dolor crónico en las articulaciones puede ser persistente o recidivante, se manifiesta principalmente en las articulaciones distales, puede estar asociado con artritis y puede ser similar a la artritis reumatoide hasta en 50% de los pacientes; puede conducir a incapacidad persistente y requerirá tratamiento a largo plazo con fármacos antiinflamatorios no esteroides e inmunosupresores, como metotrexato, que a pesar de su seguridad, aún no se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos.^{22,23}

Manifestaciones neurológicas

En modelos animales, el virus chikunguña puede propagarse en el sistema nervioso central, infectar los plexos coroideos y llegar al líquido cefalorraquídeo, las meninges y las células ependimarias que envuelven el sistema nervioso central. No se sabe el tipo de células diana endoteliales que infecta, como pueden ser los vasos del cerebro o las células neuronales;²⁴ sin embargo, la infección de las meninges y células ependimarias, así como los efectos citopáticos resultantes y las respuestas del huésped que desencadenan pueden afectar a las células neuronales subyacentes. Esta infección está asociada de manera más frecuente con secuelas neurológicas; después de que el virus se elimina de la circulación, los astrocitos activan la expresión de TLR2.²⁵ En una serie de casos reportados en la India, alrededor de 10% de los pacientes afectados murieron. Entre las complicaciones neurológicas se reportó: encefalitis, miopatía, neuropatía y polineuropatía, así como reportes de casos de mielorradiculopatía asociada con infección por virus de chikunguña.²⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de la fiebre de chikunguña es clínico, debido a que la asociación de fiebre aguda y artralgias es altamente predictiva en zonas donde la enfermedad es endémica y donde han ocurrido las epidemias. El diagnóstico definitivo se basa en la detección del virus a través de pruebas de polimerasa de la transcriptasa inversa de la cadena de la polimerasa durante la fase de viremia (la primera semana). La IgM es detectable a partir del día 5 (o antes), incluso varios meses después de la aparición de la enfermedad y también se considera diagnóstico. No hay un estudio específico de la evaluación de los signos y síntomas asociados con la fiebre chikunguña crónica, aunque las concentraciones elevadas de proteínas y citocinas proinflamatorias, como reacción en cadena de la polimerasa, también se



correlacionan con la actividad de la enfermedad, las concentraciones de IgG y la persistencia de anti-IgM.²²

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones neurológicas en los pacientes con infección por virus de chikunguña son poco comunes e inusuales y sin una fisiopatogenia definida que pueda orientarnos a la causa de las mismas. Sin duda, con secuelas neurológicas y complicaciones graves que implican un alto riesgo de mortalidad. Son pocos los casos reportados en la bibliografía y debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial que conlleva todo un reto para los médicos internistas.

REFERENCIAS

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. Lumsden WH. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. Trans R Soc Trop Med Hyg 1955;49:33-57.
3. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, 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 2009;3:389.
4. Thiberville S, Boisson V, Gaudart J, et al. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. PLoS Negl Trop Dis 2013;7:2004.
5. Yoon IK, Alera MT, Lago CB, et al. High rate of subclinical chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. PLoS Negl Trop Dis 2015;9:0003764.
6. Weaver SC, Forrester NL. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. Antiviral Res 2015;120:32-39.
7. Reiter P. Oviposition, dispersal, and survival in *Aedes aegypti*: implications for the efficacy of control strategies. Vector Borne Zoonotic Dis 2007;7:261-273.
8. Chretien J, Anyamba A, Bedno SA, et al. Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. Am J Trop Med Hyg 2007;76:405-407.
9. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, et al. The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. Sci Data 2015;2:150035.
10. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. eLife. 2015;4:08347.
11. Paupy C, Delatte H, Bagny L, et al. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. Microbes Infect 2009;11:1177-1185.
12. Bonizzoni M, Gasperi G, Chen X, James AA. The invasive mosquito species *Aedes albopictus*: current knowledge and future perspectives. Trends Parasitol 2013;29:460-468.
13. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature 2013;496:504-507.
14. Liang G, Gao X, Gould EA. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. Emerg Microbes Infect 2015;4:18.
15. Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. Annu Rev Microbiol 2008;62:71-92.
16. Leisnham PT, LaDeau SL, Juliano SA. Spatial and temporal habitat segregation of mosquitoes in urban Florida. PLoS One 2014;9:91655.
17. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. Am J Trop Med Hyg 2014;90:882-891.
18. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, et al. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. PLoS Negl Trop Dis 2013;7:2004.
19. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, et al. Prospective study of chikungunya virus acute infection in the Island of La Réunion during the 2005-2006. PLoS One 2009;4:7603. doi:10.1371/journal.pone.0007603
20. Capeding MR, Chua MN, Hadinegoro SR, et al. Dengue and other common causes of acute febrile illness in Asia: an active surveillance study in children. PLoS Negl Trop Dis 2013;7:2331.
21. Javelle E, Tiong TH, Leparc-Goffart I, Savini H, Simon F. Inflammation of the external ear in acute chikungunya infection: experience from the outbreak in Johor Bahru, Malaysia, 2008. J Clin Virol 2014;59:270-273.
22. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. PLoS Negl Trop Dis 2013;7:2137.
23. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis—our experience with DMARDs over two year follow up. J Assoc Physicians India 2011;59:83-86.
24. Couderc T, Chrétien F, Schilte C, et al. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. PLoS Pathog 2008;4:29.
25. Inglis FM, Lee KM, Chiu KB, Purcell OM, et al. Neuropathogenesis of Chikungunya infection: astrogliosis and innate immune activation. J Neurovirol 2016;22:140-148.
26. Taraphdar D, Roy BK, Chatterjee S. Chikungunya virus infection amongst the acute encephalitis syndrome cases in West Bengal, India. Indian J Med Microbiol 2015;33:153-156.