

# Complicaciones neurológicas del virus chikungunya y dengue.

Autor:

Dr. Ricardo Erazo Torricelli <sup>1</sup>

Recibido para publicación: 15 de mayo de 2017

Aceptado para publicación: 18 de mayo de 2017

## Resumen

Los virus chikungunya (CHIKV) y dengue (DENV) son arbovirus transmitidos por el mosquito *Aedes*. La infección por ambos virus es casi privativa de regiones tropicales y subtropicales, pero en los últimos años han aparecido casos en la mayoría de los países, lo que ha aumentado el interés en estos virus. En esta revisión se describe las manifestaciones neurológicas de CHIKV y DENV. Los cuadros neurológicos observados en pacientes infectados por estos virus son en la mayoría de los casos encefalitis y encefalopatía. También hay cuadros de mielitis y encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) post infecciosas. Más infrecuentemente se observa compromiso periférico: síndrome de Guillain Barré (SGB) y mononeuritis. La miositis y la parálisis periódica se observan aunque raramente en la infección por DENV. El diagnóstico se realiza por serología Ig M específica o por detección de ARN viral en suero y LCR. El tratamiento es de sostén pues no hay tratamiento específico. Los pacientes con cuadros post infecciosos/inmunomediados se tratan con inmunoglobulina (IG) EV o plasmaféresis (SGB) y con metilprednisolona/IG en pacientes con ADEM. Es fundamental realizar el diagnóstico precoz de la infección por DENV y CHIKV para tratar a tiempo las complicaciones sistémicas y neurológicas, en especial las encefalitis y cuadros postinfecciosos.

**Palabras clave:** Virus Chikungunya, virus dengue, encefalitis, síndrome Guillain Barré, encefalomielitis aguda diseminada.

## Abstract

Chikungunya (CHIKV) and dengue (DENV) viruses are arboviruses transmitted by the *Aedes* mosquito. Infection by both viruses is almost deprived of tropical and subtropical regions, but in recent years cases have appeared in most countries, which has increased the interest in these viruses. This review describes the neurological manifestations of CHIKV and DENV. The neurological pictures observed in patients infected by these viruses are in most cases encephalitis and encephalopathy. There are also post-infectious myelitis and disseminated acute encephalomyelitis (ADEM). Peripheral involvement is more rarely observed: Guillain Barré syndrome (GBS) and mononeuritis. Myositis and periodic paralysis are seen but rarely in DENV infection. The diagnosis is made by specific IgM serology or by detection of viral RNA in serum and CSF. The treatment is supportive as there is no specific treatment. Patients with post-infectious / immunomediates squares are treated with immunoglobulin (IG) EV or plasmapheresis (SGB) and with methylprednisolone / GI in patients with ADEM. Early diagnosis of infection by DENV and CHIKV is essential to treat systemic and neurological complications, especially encephalitis and postinfectious disease.

**Keywords:** Chikungunya virus, dengue virus, encephalitis, Guillain Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis.

**Conflictos de interés:** El autor certifica que no existen conflictos de interés que impida la correcta publicación de este artículo y que el artículo es original y no ha sido publicado previamente en ninguna revista científica médica.

<sup>1</sup> Neurólogo pediatra, Hospital Luis Calvo Mackenna, Av. Antonio Varas 360, Santiago, Providencia, Región Metropolitana, Chile. Correo electrónico: ricardoerazo@yahoo.com

## Introducción

A raíz de la irrupción del virus Zika en América Latina el año 2015,<sup>1</sup> que produjo severas secuelas neurológicas (microcefalia) en recién nacidos, ha aumentado considerablemente el interés científico en el estudio de virus endémicos similares a Zika que se observan en diversos países de América. El virus dengue (DENV) y chikungunya (CHIKV) tienen especial relevancia por el aumento explosivo de las personas infectadas que ha ocurrido en los últimos 10 años en todo el mundo, con aparición creciente de complicaciones neurológicas, especialmente en los brotes epidémicos.<sup>2</sup>

Ambos son virus ARN de la familia *Togaviridae* transmitidos por artrópodos (el mosquito *Aedes*). Clásicamente, DENV y CHIKV producen cuadros de fiebre, mialgias y artralgias y ocurren mayoritariamente en regiones tropicales y subtropicales donde esta variedad de mosquito puede sobrevivir.<sup>2-4</sup> En esta revisión se describirá las manifestaciones neurológicas secundarias a la infección por virus dengue y chikungunya.

## Virus Chikungunya

El virus chikungunya (CHIKV) se reconoció en los años 50, pero la gran expansión global de la infección ocurrida en la última década ha llevado a re-examinar su virulencia. El nombre se deriva del dialecto Makonde de Tanzania y significa "el que camina encorvado", que explicita las alteraciones posturales experimentadas por los pacientes debido a artropatías.<sup>4</sup> EL CHIKV es un virus ARN de hebra única, de la familia de los *Togavirus*, género *alfavirus*. Existen 3 genotipos del virus: Asia Central, África Oeste y Sudáfrica Centro Este (ECSA). Se transmiten por ciclo mosquito-hombre-mosquito sin necesidad de reservorio no humano.<sup>4</sup>

## Epidemiología

La historia y epidemiología del virus son importantes para comprender la expansión actual del virus CHIKV. La epidemia más reciente de virus ECSA ocurrió en Kenia el año 2004. La región más afectada fue Isla Reunión, donde el 38% de la población registró seropositividad para CHIKV.<sup>4</sup> El brote comenzó lentamente, probablemente debido a la escasa cantidad de mosquito *Aedes aegypti* pero aumentó mucho a fines del 2005, probablemente por la habilidad del virus para ser transportado por el mosquito *Aedes albopictus* mucho más abundante en esa región. El virus modificó su estructura y pudo ser transportado por el *A. albopictus*, capaz de vivir en regiones tropicales y también más templadas, es decir en la mayoría de los países del mundo, aumentando así sus posibilidades de propagación global, situación que estamos viviendo ahora.<sup>4</sup>

El genotipo asiático del CHIKV se propagó desde Isla Reunión a India, luego al sudeste asiático, norte de Italia, Islas del Pacífico (varios brotes desde el año 2011) pero el año 2013 difundió a América, primero a isla San Martín y luego a región del Caribe. Por su parte, el genotipo ECSA fue detectado por primera vez en América en Brasil, el año 2014, pero el virus no tenía la mutación que le permite ser transportado por *A. albopictus* y por lo tanto tuvo escasa propagación limitada a regiones tropicales donde habita el *A. aegypti*.

El año 2015, la OMS registró un total de 1370000 casos de sospecha de VCHIK en América. En USA se han detectado 700 casos de personas retornando del extranjero y sólo 11 casos autóctonos en Florida.<sup>4,5</sup>

## Fisiopatología

El aumento de los casos a nivel mundial se ha relacionado con creciente aparición de cuadros neurológicos, lo que ha llevado a investigar la causa de este fenómeno. Diversos estudios han sugerido que la infección por VCHIK activa el sistema inmune y los genes de la apoptosis celular.<sup>4</sup>

## Presentación Clínica

A diferencia de la mayoría de los arbovirus, VCHIK es sintomático en más del 70% de los casos. El período de incubación del virus es de 1-12 días y los signos clínicos principales son fiebre, exantema cutáneo, artralgias severas y trastornos gastrointestinales. Los signos desaparecen en 2 semanas pero el 50% de los casos queda con problemas reumatológicos crónicos.<sup>4,5</sup>

## Manifestaciones neurológicas del VCHIK

El compromiso neurológico en los pacientes infectados por VCHIK es infrecuente pero ha aumentado en los últimos 10 años, especialmente en los casos más severos. En casuísticas de 2005 en India se encontró compromiso neurológico en el 9% de los pacientes y en otro estudio se reportó en 16% con predominio en pacientes mayores de 60 años. En un brote epidémico en el Caribe de 2013-2014 se encontró un 33% de compromiso neurológico.

Existe mayor porcentaje de afecciones neurológicas en los pacientes más graves, de tercera edad y recién nacidos.

Las manifestaciones neurológicas de VCHIK más comunes son encefalitis y neuropatías periféricas (incluido el síndrome de Guillain Barré). Se describen en la tabla 1

**Tabla 1. Resumen de síntomas neurológicos y el tiempo en que aparecen en relación a la infección por CHIKV.**

Presentación neurológica	Inicio de síntomas
Encefalopatía	Agudo
Encefalitis generalizada	Agudo o post infeccioso
Encefalomiелitis aguda diseminada	Post infeccioso
Encefalitis de tronco cerebral	Post infeccioso
Mielopatía y polineuropatía asociada	Post infeccioso
Síndrome de Guillain –Barré	Post infeccioso
Neuropatía craneal	Post infeccioso
Alteraciones psiquiátricas	Crónico

### Encefalitis y encefalopatía

La encefalitis es la manifestación neurológica más frecuente en los pacientes con VCHIK y ha sido descrita en India, Tailandia, Isla Reunión, Italia y el Caribe.<sup>4,5</sup> Aparece en los primeros días de la infección, es decir en fase aguda. Se relaciona con aislamiento del virus o IgM específica en líquido cefalorraquídeo (LCR) en el 60 % de los casos en un estudio realizado en Isla Reunión. Los signos clínicos más comunes son alteración de conciencia, crisis y alteraciones motoras focales.

Las encefalitis se observaron más frecuentemente en este mismo estudio en menores de 1 año y mayores de 65 años y representaron más del doble que todas las otras encefalitis observadas comúnmente en esa área geográfica.<sup>6</sup> En serie de 300 pacientes en India se observó encefalitis en el 9% de los casos y en otro estudio de casos severos de infección por VCHIK en Ahmedabad (India) se detectó encefalitis en el 15% de los pacientes. La mortalidad fue significativa en estos casos severos.<sup>7</sup> En contraste, en series de el Caribe se observó encefalitis en menos del 5% de los pacientes. La mortalidad por encefalitis por VCHIK puede superar el 15% y las secuelas pueden llegar al 30-45% de los casos.<sup>4,7</sup>

La encefalopatía no es infrecuente pero constituye un cuadro inespecífico y de etiología multifactorial en pacientes críticamente enfermos, por lo cual su significado es incierto. Las encefalitis post infecciosas o mediadas inmunológicamente también ocurren en infección por VCHIK, especialmente encefalomiелitis aguda diseminada y encefalitis de tronco cerebral aunque se observan muy infrecuentemente.<sup>7</sup>

### Mielopatía

La mielopatía y mielorradiculopatía ocurren en el 5-15 % de los pacientes con infección por VCHIK y tienen inicio más tardío por tratarse de cuadros post infecciosos o mediados inmunológicamente. Responden a los corticoides e inmunoglobulina EV.<sup>4,7</sup>

### Síndrome de Guillain Barré

El síndrome de Guillain Barré (SGB) se produce después de múltiples infecciones principalmente virales. Los arbovirus no son la excepción y se relacionan también con cuadros de SGB como se ha descrito con el virus Zika y Dengue. Se ha observado aumento significativo de la incidencia de SGB en relación a epidemias del VCHIK. En el brote ocurrido los años 2013-2014 en la polinesia francesa se observó aumento de casos de SGB y en el brote de 2006 en la Isla Reunión se observó aumento de 22% de incidencia de SGB, sugiriendo asociación con el virus. Además varios pacientes diagnosticados con SGB tenían serología positiva para VCHIK. La evolución de todos los casos fue favorable, con recuperación de la marcha independiente en todos.<sup>4,6</sup>

### Otros compromisos

Trastornos cognitivos y psiquiátricos se han observado como posibles secuelas 1 año después de la infección por VCHIK, pero no hay evidencias por falta de seguimiento a largo plazo. También se ha relacionado al virus con aparición de neuropatías craneales, pero no hay demostración fehaciente de esta asociación.<sup>4</sup>

### Diagnóstico de VCHIK

El diagnóstico se sospecha por la clínica clásica de fiebre y poliartalgias y se confirma con serología IgM positiva para VCHIK en suero y LCR, aunque puede ser negativo si se realiza muy precozmente. Se negativiza 3-4 meses después de iniciada la infección. Aunque más específico, el análisis del ARN del VCHIK por PCR tiene baja sensibilidad.<sup>4,6,7</sup>

### Manejo, pronóstico y prevención.

Las patologías neurológicas secundarias a VCHIK no requieren manejo diferente al clásico de cada entidad y el pronóstico tampoco es diferente, excepto en las encefalitis por CHIKV en menores de 1 año y mayores de 65, grupo que concentra forma de presentación muy severa, con alta mortalidad. No existe aún forma de prevenir la infección por VCHIK pues no hay vacuna disponible, pero está en elaboración.<sup>4,7</sup>

### Virus dengue

El virus dengue (DENV) es uno de los arbovirus más frecuentes que afectan al ser humano, y ha sido reconocido como una causa importante de enfermedades neurológicas. Aunque se trata de una infección endémica antigua, existente desde hace más de 2 siglos en regiones tropicales y sub-tropicales del mundo, la expansión actual del virus dengue a otros territorios ha generado renovado interés.<sup>2,3,8</sup>

DENV forma parte del género Flavivirus, al cual pertenecen el virus del Nilo occidental (WNV) el virus de la fiebre amarilla (YFV), el virus de la encefalitis japonesa (JEV), el virus de la encefalitis de Murray Valley (MVEV), el virus de la encefalitis transmitida por garrapata (TBEV), el virus de la encefalitis rusa de primavera y verano, el virus de Poswassan y el virus de la encefalitis de Saint Louis (SLEV). Todos ellos se relacionan con enfermedades neurológicas. <sup>8</sup> El DENV es un virus ARN que se propaga por ciclo de transmisión humano-mosquito-humano. El principal vector del virus es el mosquito *Aedes aegypti* seguido por *Aedes albopictus*.<sup>2,3,8</sup>

**Epidemiología**

DENV es la infección viral transmitida por mosquitos más importante del mundo. 390 millones de personas son infectadas anualmente en más de 100 países, de las cuales 100 millones son sintomáticas, con una mortalidad de 20.000 pacientes por año. <sup>8</sup> La rápida globalización con gran desplazamiento humano en todo el mundo más la urbanización no planificada más la extensión del área geográfica donde habita el mosquito *Aedes aegypti* a gran parte de la superficie terrestre han contribuido a aumentar la incidencia de la infección por DENV. Es más frecuente en Asia, centro y Sudamérica y África sub-sahariana. <sup>8</sup>

El *Aedes aegypti* se ha observado en escasas regiones del sur de USA, en cambio el *Aedes albopictus* está más ampliamente distribuido en USA. Desde el año 2001 se han registrado brotes de dengue en este país, afectando a decenas de personas. El grupo más numeroso se produjo el año 2012 con 3900 infectados por DENV en Puerto Rico, donde el dengue es considerado endémico. <sup>8</sup> La asociación entre VDENV y enfermedad neurológica fue descrita en 1976 y su frecuencia actual oscila entre el 1-21% de los casos. Depende del tipo de VDENV, pues hay 2 serotipos neurotrópicos (DENV 2 y DENV 3) y de la severidad de la infección. <sup>8,9</sup>

**Formas clínicas.**

La presentación clínica se produce 2 a 7 días después de la inoculación del virus DENV y se divide en 3 fases: fase febril, fase crítica y fase de recuperación. Hay que destacar que la mayoría de los pacientes infectados con DENV permanecen asintomáticos o tienen compromiso muy leve autolimitado. La fase febril se caracteriza por alza térmica, cefalea, astenia, anorexia, artralgias, lumbalgia, mialgias, conjuntivitis, exantema maculopapular, epistaxis y sangramiento gingival. La fase crítica ocurre el día 4 o 5 de enfermedad, luego que la fiebre baja y dura 3 días.

El signo principal de alarma es la fuga plasmática, producida por cambio en la permeabilidad capilar. Se produce edema, aumento del hematocrito y linfopenia. Si aparece dolor abdominal permanente, vómitos repetidos, hipotermia y trombocitopenia se está ante un cuadro de dengue grave. <sup>8-10</sup>

**Dengue grave**

El dengue grave se diagnostica si existe 1 o más de los siguientes signos: hipotensión o shock, sangrado mayor y/o lesiones severas de órganos (miocardiopatía, hepatopatía y encefalopatía). Los criterios diagnósticos de dengue y sus grados de severidad definidos por la OMS el 2009 se detallan en la tabla 2. <sup>8,11</sup>

**Tabla 2**

<b>Criterios de dengue</b>
Residentes o visitantes a regiones endémicas de dengue
<b>Fiebre y 2 de los siguientes signos:</b>
Náuseas, vómitos
Rash (exantema)
Molestias y Dolores
Test del torniquete positivo
Leucopenia
Cualquier signo de alarma
<b>Signos de alarma</b>
Dolor abdominal
Vómito persistente
Acumulación de fluidos
Sangramiento de mucosas
Letargia, bradipsiquia
Hepatomegalia
Hemoconcentración y trombocitopenia
<b>Dengue severo</b>
Pérdida severa de plasma
Acumulación de fluidos asociado a disnea
Shock
Hemorragia severa
Compromiso severo de órganos
Hepático: Transaminasas sobre 1000 U
SNC: Compromiso de conciencia
Corazón u otros órganos

El manejo adecuado y precoz es fundamental para revertir la gravedad del cuadro grave, pero la mayor dificultad está en identificar los casos más severos que frecuentemente no muestran los signos de alarma. La mayor parte de los pacientes con dengue o dengue grave pasan a la tercera fase, que es la de recuperación. Fase de recuperación: Superados los 3 días de la fase crítica de la enfermedad, el paciente comienza a mostrar signos de mejoría, con recuperación del estado general y desaparición de los dolores y astenia. Puede aparecer exantema generalizado con manchas blancas, característico de esta fase. Los valores hematológicos se normalizan y el paciente se recupera totalmente. <sup>9</sup>

### Manifestaciones neurológicas del DENV

Las manifestaciones neurológicas del DENV que afectan el sistema nervioso central (SNC) se producen como consecuencia directa de la infección viral en el SNC o son secundarias a lesión extraneural como es el caso de la encefalopatía hepática. También se puede producir por mecanismo inmunomediado, pero esta causa es muy infrecuente.

Se ha descrito que la incidencia del compromiso neurológico en la infección por DENV es del 10% promedio (1-21%) aunque se desconoce la incidencia exacta. Ocurre más frecuentemente durante epidemias y en pacientes con clínica de dengue hemorrágico (DHF), shock por dengue (DSS) y en jóvenes.<sup>8,11</sup> La complicación del SNC constituye el 95% de las alteraciones neurológicas, destacando la encefalopatía y la encefalitis que son las más frecuentes con una incidencia que varía entre el 0,5 y 6,2%. Se ha detectado una incidencia de 4-47% de DENV en pacientes con signos de encefalitis en áreas endémicas.<sup>8</sup> El espectro clínico de signología neurológica secundaria a infección por DENV es muy amplio y va desde la disfunción muscular leve a la encefalitis.<sup>8,9,11</sup>

La patogenia de las diversas manifestaciones neurológicas de las infecciones por DENV son varias: acción viral directa, trastornos metabólicos, mecanismo inmunomediado o respuesta inmune exagerada. Las patologías se dividen en centrales y periféricas.<sup>8,11</sup> Las entidades neurológicas centrales observadas son meningitis, meningoencefalitis, encefalitis, cerebelitis, opsoclonos – mioclonos, encefalopatía, accidente vascular cerebral, hematoma subdural, vasculitis cerebral, mielitis, encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), y coriorretinitis.<sup>8,11,12</sup> La encefalopatía incluye alteración de conciencia, crisis convulsivas, trastornos del ánimo y conducta, depresión y psicosis.

El compromiso periférico incluye SGB, mononeuritis múltiple, parálisis hipokalémica, parálisis diafragmática y miositis.<sup>8,11,13,14</sup> La inflamación muscular puede ser severa, con mialgias intensas, hipercalemia significativa y compromiso respiratorio precoz.<sup>8,11</sup> La parálisis hipokalémica se produce por insuficiencia tubular renal o por entrada de potasio a la célula por liberación de catecolaminas e insulina en respuesta al stress.<sup>8,11</sup>

Los síndromes inmunomediados incluyen el SGB, Síndrome de Miller-Fisher, encefalomielitis, neuromielitis óptica y mielitis post infecciosa.<sup>8,9,11,13,14</sup>

### Neuroimágenes

La encefalitis por virus dengue puede producir o no alteraciones en la resonancia magnética (RM). El hallazgo más frecuente es el edema cerebral es el edema cerebral. Puede observarse cambios de señal en sustancia gris, sustancia blanca, tálamos, ganglios basales, cápsula interna y lesiones cortico-subcorticales. Las lesiones bitemporales pueden confundirse con encefalitis herpética (VHS) y las lesiones profundas de sustancia gris pueden ser idénticas a las producidas por otros flavivirus.<sup>8,11</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de infección por DENV se realiza por detección de antígenos virales, ARN viral o de anticuerpos específicos de dengue (IgM e IgG). La detección no debe hacerse muy precozmente, pues puede resultar negativo. Si se realiza entre el día 5 y 30 -60 de la enfermedad, se obtiene positividad en el 92-99% de los pacientes. Hay que considerar la existencia de reacción cruzada con otros flavivirus.<sup>8-11</sup> El diagnóstico de DENV del SNC se realiza mediante la detección de IgM-IgG específica o ARN viral en LCR. Este examen de ARN viral tiene alta sensibilidad (93-100%) y está positivo antes que exista anticuerpos IgM específicos.<sup>8</sup>

### Patogenia del compromiso SNC por DENV

La patogénesis del compromiso SNC por DENV no es bien comprendida. La entrada del virus al SNC se puede producir pasivamente por hemorragia, difusión de plasma o interrupción de la barrera hematoencefálica. Rara vez puede haber infección activa por DENV lo cual ha sido demostrado al no encontrar el virus en el suero.<sup>8</sup>

### Tratamiento

No hay tratamiento específico para la infección por DENV pues no existe fármaco antiviral específico. La terapia se reduce al manejo de las complicaciones. Si la infección por DENV produjo cuadros neurológicos inmunomediados, como ADEM o SGB, el uso de inmunoglobulina y corticoides están indicadas. El control del DENV dependerá de la existencia de una vacuna efectiva, control del vector que propaga el virus y la síntesis de nuevos antivirales que sean efectivos para neutralizar el DENV.<sup>8,9,11</sup>

### Discusión y conclusiones

10 años atrás probablemente no hubiéramos tenido el mismo interés que tenemos ahora en investigar los arbovirus transmitidos por el mosquito Aedes: Zika, Dengue y Chikungunya.

El mayor impacto lo tuvo en América la asociación de infección por virus ZIKA y la microcefalia en recién nacidos, con muchos casos reportados primero en Brasil y luego en Colombia y otros países. Esta microcefalia severa produjo graves secuelas neurológicas en los recién nacidos afectados: parálisis cerebral, epilepsia, retardo mental y otras.

El progresivo aumento de la infección por DENV y CHIKV en todo el mundo también es una voz de alerta, pues no sólo por la infección nativa sino por infección ocurrida en otros países considerando el alto y creciente porcentaje de inmigración y movilidad de los seres humanos a través del mundo, tenemos que ser capaces de identificar a tiempo casos de infección por Zika, DENV y CHIKV aún si estamos en países en los cuáles estas infecciones no son endémicas o incluso si son inexistentes por ausencia de virus nativo.

## Referencias

1. Malta JM, Vargas A, Leite PL et al. Guillain –Barré Syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol Serv Saude* 2017;26(1):9-18.
2. Puccioni-Sohler M, Roveroni N, Rosadas C, Ferry F, Peralta JM, Tanuri A. Dengue infection in the nervous system: lesson learned for Zika and Chikungunya. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(2):123-126.
3. Solbrig MV, Perng GC. Current neurological observations and complications of dengue virus infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15(6):29.
4. Brizzi K. Neurologic manifestation of Chikungunya infection. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19(2):6.
5. Agarwal A, Vibha D, Srivastava AK, Shukla D, Prasad K. Guillain Barré syndrome complicating virus chikungunya infection. *J Neurovirol* 2017;23(3):504-507.
6. Acevedo N, Waggoner J, Rodriguez M et al. Zika Virus, Chikungunya Virus and Dengue Virus in Cerebrospinal Fluid of Adults with Neurological Manifestations, Guayaquil, Ecuador. *Front. Microbiol.* 2017;8:42. doi: 10.3389/fmicb.2017.00042. eCollection 2017.
7. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurol India* 2009;57(2):177-80.
8. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013;12(9):906-19.
9. Castellanos J, Bello J, Velandia-Romero M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio*. 2014;18(4):167-176
10. Puccioni-Sohler M, Rosadas C, Cabral-Castro MJ. Neurological complications of virus dengue: a review for clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(9B): 667-671.
11. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue infection: a review. *J Neurol Sci* 2014; 346(1-2):26-34.
12. Fong CY, Khine MM, Peter AB, Lim WK, Rozalli FI, Rahmat K. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenic lesion (MERS) due to dengue virus. *J Clin Neurosci*. 2016;36:73-75.
13. Simon O, Billot S, Guyon D et al. Early Guillain Barré Syndrome associated with acute dengue fever. *J Clin Virol.* 2016; 77: 29-31.
14. Ralapanawa DM, Kularatne SA, Jayalat WA. Guillain Barré Syndrome following dengue fever and literature review. *BMC Res Notes* 2015;8:729.