



Biomédica
ISSN: 0120-4157
ISSN: 2590-7379
Instituto Nacional de Salud

Restrepo, Berta Nelly; Arboleda, Margarita; Marín, Katerine; Romero, Paola; Muñoz, Ana Luisa; Bosch, Irene
Importancia de las características clínicas y de laboratorio en el diagnóstico de las infecciones concomitantes por dengue y chikungunya: reporte de un caso probable
Biomédica, vol. 40, núm. 3, 2020, pp. 472-478
Instituto Nacional de Salud

DOI: 10.7705/biomedica.5085

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84365262007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org
Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Reporte de caso

Importancia de las características clínicas y de laboratorio en el diagnóstico de las infecciones concomitantes por dengue y chikungunya: reporte de un caso probable

Berta Nelly Restrepo¹, Margarita Arboleda², Katerine Marín¹, Paola Romero¹, Ana Luisa Muñoz³, Irene Bosch⁴

¹ Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES, Sabaneta, Colombia

² Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES, Apartadó, Colombia

³ Grupo de Ingeniería de Biología Celular y Funcional y Biomoléculas, Facultad de Ciencias, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, United States of América

Se presenta el caso de una mujer de 38 años que consultó inicialmente por fiebre indiferenciada. A pesar de que el cuadro clínico evolucionó con manifestaciones clínicas de dengue con signos de alarma y de que la detección de IgM antidengue en una sola muestra indicaba que se trataba de un caso probable que había podido ocurrir durante los tres meses anteriores, la paciente consultó de forma reiterada, pues no presentaba una mejoría significativa.

En el décimo día del inicio de los síntomas, se observó edema simétrico en múltiples articulaciones acompañado de dolor, así como lesiones hiperpigmentadas en el surco nasogeniano. Se confirmó el diagnóstico de chikungunya por la presencia de anticuerpos IgM. Aunque puede pasar desapercibida, en los países endémicos para dengue y chikungunya existe la posibilidad de la infección concomitante, la cual puede agravar la evolución clínica de cada una de estas enfermedades. Por ello, es necesario que el médico considere las características clínicas y de laboratorio de ambas enfermedades para diagnosticar su presencia simultánea, garantizar un manejo adecuado y minimizar las complicaciones.

Palabras clave: fiebre chikungunya; dengue; coinfección; artralgia; hiperpigmentación; Colombia.

Importance of clinical and laboratory characteristics in the diagnosis of dengue and chikungunya co-infection: Probable case report

We report the case of a 38-year-old woman who initially consulted for an undifferentiated fever. Although her clinical condition evolved with signs and symptoms compatible with dengue with alarm signs and that the anti-dengue IgM detection in a single sample indicated it was a probable case that could have happened during the previous three months, the patient kept consulting due to little improvement.

On the tenth day after the onset of symptoms, she presented with painful polyarticular symmetric edema, as well as hyperpigmented lesions in the nasolabial fold. Chikungunya diagnosis was confirmed by the presence of IgM antibodies. In endemic countries for dengue and chikungunya, the possibility of co-infection exists, but it may go unnoticed. On the other hand, the co-infection may worsen the clinical course of these diseases. Therefore, physicians should evaluate the clinical and laboratory characteristics of both infections to be able to diagnose the coinfection for adequate management and to minimize complications.

Keywords: Chikungunya fever; dengue; coinfection; arthralgia; hyperpigmentation; Colombia.

El virus del dengue (DENV) y el de chikungunya (CHIKV) son transmitidos por la picadura de mosquitos infectados del género *Aedes*. El DENV pertenece al género *Flavivirus*, familia Flaviviridae y el CHIKV al género *Alphavirus*, familia Togaviridae (1).

Ambas arbovirosis son de importancia en salud pública en los países tropicales y subtropicales. Entre el 2010 y el 2016 se reportaron en Colombia 674.000 casos de dengue, y entre el 2014 y el 2016 se notificaron 774.831 casos de chikungunya (2).

Recibido: 13/06/2019

Aceptado: 15/04/2020

Publicado: 29/04/2020

Citación:

Restrepo BN, Arboleda M, Marín K, Romero P, Muñoz AL, Bosch I. Importancia de las características clínicas y de laboratorio en el diagnóstico de las infecciones concomitantes por dengue y chikungunya: reporte de un caso probable. Biomédica. 2020;40:472-8.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5085>

Correspondencia:

Berta Nelly Restrepo, Carrera 43 N° 52s-99, Sabaneta, Antioquia, Colombia
Teléfono: (574) 305 3500, extensión 2293; fax: (574) 301 4258
brestrepo@ces.edu.co

Contribución de los autores:

Berta Nelly Restrepo: concepción de la idea de investigación
Margarita Arboleda: captación y seguimiento de la paciente
Katerine Marín: diagnóstico y seguimiento de la paciente
Paola Romero, Ana Luisa Muñoz e Irene Bosch: diagnóstico
Todas las autoras participaron en la escritura del caso.

Financiación:

El proyecto fue financiado por Colciencias (código No. 325672553402)

Conflictos de intereses:

Las autoras declaramos que no existieron conflictos de intereses en la realización y difusión de este trabajo.

La circulación de estos arbovirus en territorios con presencia de *Aedes aegypti* ha facilitado la aparición de infecciones concomitantes y, por ende, la intensificación de sus complicaciones, que pueden llegar incluso a ser mortales (3-5). Sin embargo, este diagnóstico es difícil, en parte porque las manifestaciones clínicas pueden superponerse, en tanto que las pruebas confirmatorias de laboratorio se recomiendan para los grupos de riesgo y la perspicacia clínica en su diagnóstico disminuye después de las epidemias. Por ello, la presunción diagnóstica basada en las manifestaciones clínicas y en los hallazgos de laboratorio es indispensable.

En el presente reporte de caso, se describen las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio que permitieron el diagnóstico simultáneo de estas dos infecciones con el propósito de sensibilizar al personal de salud sobre su diagnóstico clínico temprano para brindar al paciente un manejo más adecuado y evitar las complicaciones.

Reporte de caso

Se trata de una mujer de 38 años, residente en el municipio de Apartadó, Antioquia, que consultó el 2 de abril de 2018 por presentar cefalea, astenia, adinamia, sensación subjetiva de fiebre, náuseas y vómito, de un día de evolución. Se le trató ambulatoriamente con analgésicos y recomendaciones sobre los signos de alarma.

Al quinto día del inicio de los síntomas, la paciente consultó de nuevo porque continuaba presentándolos, además de mialgias, artralgias, exantema, prurito, dolor abdominal, inyección conjuntival y mareos, por lo que fue hospitalizada en el hospital de segundo nivel de atención.

En el examen físico se observó un brote petequial del tipo de “islas blancas en el mar rojo”. En los exámenes de laboratorio se evidenciaron trombocitopenia, leucopenia, hemoconcentración y anomalías en las pruebas hepáticas (cuadro 1). Mediante ecografía, se encontró hepatosplenomegalia y distensión fisiológica de la vesícula biliar. La presencia de IgM anti-DENV se verificó mediante una prueba comercial (Standard Diagnosis™, Abbot) en una sola muestra de suero, con lo que se consideró como un caso probable de dengue.

Cuadro 1. Evolución de los hallazgos de laboratorio en una paciente con infección concomitante por dengue y chikungunya

Hallazgos de laboratorio	Días después de la fecha de inicio de los síntomas							
	5°	6°	7°	10°	11°	12°	13°	17°
Hematocrito (%)	41,1	51,1	49,4	37,5	43,9	-	38,9	37,0
Hemoglobina (g/dl)	15	15	14,5	13,3	12,4	-	11,6	12,6
Plaquetas (células/10 ⁹ /L)	93	93	113	184	306	-	292	389
Leucocitos (células/mm ³)	2.800	-	4.200	4.520	5.200	-	6.600	-
Neutrófilos (células/mm ³)	1.400	-	2.700	2.214	2.800	-	4.100	-
Linfocitos (células/mm ³)	1.100	-	1.000	1.853	1.900	-	2.000	
AST(U/L)	-	116,7	-	109	71	-	36	18,9
ALT(U/L)	-	112	-	195	150	-	103	52,0
Bilirrubina total (mg/dl)	-	0,71	-	0,42	0,54	-	0,56	0,24
Bilirrubina directa (mg/dl)	-	0,29	-	0,31	0,42	-	0,47	0,09
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	-	0,42	-	-	0,12	-	-	0,15
CPK (UI/L)	-	-	-	-	-	110	-	-

Rangos normales: hemoglobina: 12-17 g/dl; hematocrito: 40-50 %; plaquetas: 150-600/10⁹/L; leucocitos totales: 4,000-12,000 células/mm³; neutrófilos: 3,500-11,000 células/mm³; linfocitos: 1,300-4,000 células/mm³; aspartato-aminotransferasa (AST): 10-34 U/L; alanino-aminotransferasa (ALT): 5-59 U/L; bilirrubina total: 0,3-1,9 mg/dl; bilirrubina directa: 0-3 mg/dl; bilirrubina indirecta: menos de 1,0 mg/dl; creatinina cinasa (CPK): 0 y 170 UI/L

A la paciente se le dio de alta al tercer día de la hospitalización y, diez días después del inicio de los síntomas, consultó de nuevo porque el malestar general y el prurito persistían. Se la hospitalizó nuevamente por presunción diagnóstica de infección concomitante de dengue y leptospirosis, ya que la paciente provenía de una zona endémica para esta; con base en tal presunción, el médico tratante prescribió tratamiento con penicilina cristalina y doxiciclina.

Durante esa segunda hospitalización, la paciente firmó el consentimiento informado para ingresar al estudio sobre la “Dinámica clínica, inmunológica y viral de la infección por chikungunya”, proyecto aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad CES (Acta 82).

Los síntomas persistieron después de una semana de evolución. En ese momento, se observó en el examen físico hiperpigmentación bilateral en el surco nasogeniano (figura 1), adenomegalias dolorosas en la región suboccipital y en la inguinal, y edema y dolor en las articulaciones de manos y pies, síntomas no descritos previamente en su historia clínica. En la prueba de detección de anticuerpos IgM (Novalisa™), se confirmó el diagnóstico de infección por chikungunya; se hizo, además, una PCR en tiempo real (RT-PCR) para chikungunya (6) y una para dengue (7,8), con resultados negativos.

A los cuatro días de esta segunda hospitalización, se le dio de alta ante la mejoría en los resultados de los exámenes de laboratorio. A los 17 días de los síntomas iniciales, la paciente volvió a consultar en un hospital de tercer nivel por dolor en la pantorrilla de dos días de evolución; se decidió hospitalizarla dados sus antecedentes, pero a los dos días se le dio de alta, pues su evolución clínica y los resultados de laboratorio fueron satisfactorios (cuadro 1).

Como parte del protocolo del estudio citado, el seguimiento de la paciente incluyó el grado de actividad inflamatoria mediante la evaluación del dolor medido con la escala visual analógica, y la presencia de dolor e inflamación en las articulaciones y del grado de discapacidad medidos por el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (9), con los siguientes resultados.

En la fase aguda de la enfermedad (a diez días de los primeros síntomas), la paciente calificó el dolor con 10 puntos (máximo dolor); las articulaciones comprometidas fueron las de muñecas, tobillos y falanges de manos y pies, en las que refirió dolor y edema (artritis), y la cadera, en la que refirió solo dolor (artralgia). Presentó un grado de dificultad moderada para realizar actividades como bañarse, sentarse en una silla sin brazos, partir la carne con cuchillo, llevarse un vaso lleno a la boca, abrir tarros y subir escalas, y para algunas de ellas requirió la ayuda de otras personas. A los 30 días de los primeros síntomas (fase subaguda), calificó el dolor con 5 puntos en las



Figura 1. Hiperpigmentación en el surco nasogeniano en el décimo día del inicio de síntomas

mismas articulaciones, y refirió dolor y edema en los tobillos. El grado de dificultad para las actividades ya descritas fue leve.

En la evaluación a los tres meses de los primeros síntomas (fase crónica), la paciente calificó el grado de dolor aún con 5, pero solo en la cadera y las muñecas, y no presentó edemas. Relató, además, caída abundante del cabello. En la fase subaguda fue tratada por el reumatólogo con antiinflamatorios no esteroideos con lo que sus síntomas articulares mostraron mejoría.

Un mes después de los primeros síntomas, se descartó el diagnóstico de leptospirosis mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI), en la cual tanto los anticuerpos IgM como los IgG fueron negativos. El establecimiento de un diagnóstico adecuado fue clave para ajustar el tratamiento del caso.

Discusión

La circulación de los virus de chikungunya y dengue en zonas con presencia de *A. aegypti* ha facilitado la aparición de infecciones concomitantes cuya frecuencia oscila entre el 0,01 y el 38 % en pacientes con síndrome febril (4,5,10-18). En estos estudios se incluyeron 28.604 pacientes (entre 24 y 23.871 pacientes por estudio), y la presencia de infección simultánea con CHIKV-DENV se confirmó en el 0,9 % de los casos (214 casos). Las diferencias de estas frecuencias se explicarían por el momento epidemiológico, el tamaño de la muestra y el tipo de técnica diagnóstica utilizada.

La infección concomitante con estos dos arbovirus se ha relacionado con una mayor gravedad de las manifestaciones clínicas. En una serie de 25 casos, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con infección concomitante (4). Otros estudios no comparativos describen hallazgos tales como el compromiso del sistema nervioso central en dos de los seis casos de infección concomitante (5), el desarrollo del síndrome de Guillain-Barré en tres de los pacientes con infección concomitante en estudio (11), la aparición de púrpura trombocitopénica trombótica (19) e, incluso, la muerte de un paciente por falla renal (3) y de varios más por otros motivos (18). En Colombia, un estudio *post mortem* de siete casos de infección simultánea por dengue y chikungunya evidenció el compromiso renal y hepático por estos dos arbovirus en la histopatología (20). Por el contrario, otros autores han descrito una evolución benigna en los casos de infección concomitante (12,16,17,21).

Al comparar las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio de los pacientes con infección simultánea por los virus CHIKV y DENV, y los de aquellos con infección con uno solo de los virus, se ha encontrado que el dolor abdominal, el vómito, la cefalea y las manifestaciones hemorrágicas son significativamente más frecuentes en los pacientes con dengue o con la infección concomitante que en aquellos infectados únicamente con el CHIKV (14). Otros autores han observado una mayor frecuencia de trombocitopenia en los casos de infección solo por dengue y de infección simultánea con CHIKV y DENV que en los casos infectados solo por chikungunya (22). Además, los pacientes con infección concomitante por CHIKV y DENV referían dolor con un mayor puntaje en la escala visual análoga, así como mayor intensidad de las artralgias y mayor limitación de los movimientos de las articulaciones en comparación con los pacientes con diagnóstico solo de dengue (13).

Las manifestaciones en la piel son frecuentes en ambas infecciones. En los pacientes con dengue oscilan entre el 50 y el 82 % y, en aquellos con infección por chikungunya, están en cerca del 70 % (23,24). La manifestación cutánea

más común en el dengue es la erupción máculo-papular y la morbiliforme que, al presentarse juntas, dan la apariencia de “islas blancas en un mar rojo”; también, se presentan la erupción petequial y las lesiones purpúricas (25,26).

En la infección por chikungunya, se ha descrito erupción morbiliforme, eritema macular, bulas y vesículas, úlceras, cambios en las uñas, hiperpigmentación y exacerbación de las dermatosis existentes (27-29); además, algunos autores han registrado la hiperpigmentación como el hallazgo más frecuente (29,30). La lesión puede aparecer en forma de máculas o pecas, pero también como melasma, melanosis periorbital o con un patrón de pigmentación flagelado. La ubicación más frecuente es la parte frontal de la cara en forma simétrica, aunque cualquier parte del cuerpo puede verse comprometida; puede aparecer durante la defervescencia o en la fase subaguda y persistir de tres a seis meses (31,32) y su causa se desconoce.

En la biopsia de estas lesiones, se observa una capa basal intacta con hipermelanosis difusa de toda la epidermis, sugestiva de un aumento de la dispersión de la melanina intraepidérmica y la retención del virus (31). En Colombia, se ha documentado poco este hallazgo dermatológico.

En el presente caso, las manifestaciones concordaron con lo descrito en los artículos citados en cuanto a la superposición de síntomas y los hallazgos de laboratorio en pacientes con infección simultánea por estos dos arbovirus (14,22,25,26). Sin embargo, en el inicio de la enfermedad, las hemorragias y los hallazgos de laboratorio (trombocitopenia, leucopenia y hemocencentración), poco usuales en pacientes con infección por chikungunya, inclinaron la balanza hacia el diagnóstico de dengue con signos de alarma. A pesar del tratamiento adecuado, la paciente continuó sintomática y con compromiso hepático, lo que la llevó a consultar reiteradamente, aunque no se indagó por otros hallazgos clínicos que aumentaran la posibilidad del diagnóstico de infección concomitante, como la presencia de artritis o artralgias de pequeñas articulaciones en forma simétrica y de hiperpigmentación.

La infección concomitante con DENV y CHIKV se confirma mediante pruebas moleculares (RT-PCR) que permiten demostrar la presencia simultánea de los dos virus en el paciente. Su detección por la presencia de anticuerpos IgM tiene la desventaja de que, dado que estos anticuerpos son detectables en sangre hasta durante tres meses, la infección por uno de los virus puede haber precedido al otro, pero sin estar presentes simultáneamente. En algunos de los artículos consultados, los casos de infección concomitante de DENV y CHIKV se confirmaron con pruebas moleculares (5,10,15,19), en otros, solo con la detección de anticuerpos IgM (4,11,17), y en otros, mediante la combinación de ambas pruebas (12-14).

En cuanto al presente caso, la detección de anticuerpos IgM anti-DENV y anti-CHIKV, conjuntamente con las manifestaciones clínicas sugestivas de dengue y fiebre de chikungunya, permitieron concluir que la paciente presentaba una probable infección simultánea por CHIKV y DENV.

En los países endémicos para dengue y chikungunya, existe la posibilidad de la infección concomitante, aunque puede pasar desapercibida. Por otra parte, se ha observado que su presencia puede agravar la evolución clínica de estas enfermedades, por lo que los médicos tratantes deben estar atentos a las manifestaciones clínicas y a los resultados de laboratorio para ayudarse en el diagnóstico de la infección concomitante, con el fin de conocer su frecuencia y su perfil clínico y epidemiológico.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2015. Fecha de consulta: 10 de febrero de 2019. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28232/9789275318904_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Padilla JC, Lizarazo FE, Murillo OL, Mendigaña FA, Pachón E, Vera MJ. Transmission scenarios of major vector-borne diseases in Colombia, 1990-2016. Biomédica. 2017;37:27-40. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3769>
3. Rosso F, Pacheco R, Rodríguez S, Bautista D. Co-infection by Chikungunya virus (CHIK-V) and dengue virus (DEN-V) during a recent outbreak in Cali, Colombia: Report of a fatal case. Rev Chilena Infectol. 2016;33:464-7. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000400013>
4. Gandhi BS, Kulkarni K, Godbole M, Dole SS, Kapur S, Satpathy P, et al. Dengue and chikungunya coinfection associated with more severe clinical disease than mono-infection. Int J Health Biomed Res. 2015;13:117-23.
5. Chahar HS, Bharaj P, Dar L, Guleria R, Kabra SK, Broor S. Co-infections with chikungunya virus and dengue virus in Delhi, India. Emerg Infect Dis. 2009;15:1077-80. <https://doi.org/10.3201/eid1507.080638>
6. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Panella AJ, Vélez JO, Lambert AJ, et al. Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. Emerg Infect Dis. 2007;13:764-7. <https://doi.org/10.3201/eid1305.070015>
7. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GF, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1992;30:545-51.
8. Harris E, Roberts TG, Smith L, Selle J, Kramer LD, Valle S, et al. Typing of dengue viruses in clinical specimens and mosquitoes by single- tube multiplex reverse transcriptase PCR. J Clin Microbiol. 1998;36:2634-9.
9. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. Versión española del *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Fecha de consulta: 16 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/07/HAQ-SER-SPANISH-QUESTIONNAIRE.pdf>
10. Leroy EM, Nkoghe D, Ollomo B, Nze-Nkoghe C, Becquart P, Grard G, et al. Concurrent chikungunya and dengue virus infections during simultaneous outbreaks, Gabon, 2007. Emerg Infect Dis. 2009;15:591-3. <https://doi.org/10.3201/eid1504.080664>
11. Kularatn SA, Gihan MC, Weerasinghe SC, Gunasena S. Concurrent outbreaks of chikungunya and dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006-07: A comparative analysis of clinical and laboratory features. Postgrad Med J. 2009;85:342-6. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.066746>
12. Omarjee R, Prat C, Flusin O, Boucau S, Tenebray B, Merle O, et al. Importance of case definition to monitor ongoing outbreak of chikungunya virus on a background of actively circulating dengue virus, St Martin, December 2013 to January 2014. Euro Surveill. 2014;19. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20753>
13. Londhey V, Agrawal S, Vaidya N, Kini S, Shastri JS, Sunil S. Dengue and Chikungunya virus co-infections: The inside story. J Assoc Physicians India. 2016;64:36-40.
14. Mukherjee S, Dutta SK, Sengupta S, Tripathi A. Evidence of dengue and chikungunya virus co-infection and circulation of multiple dengue serotypes in a recent Indian outbreak. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36:2273-9. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3061-1>
15. Carrillo-Hernández MY, Ruiz-Saenz J, Villamizar LJ, Gómez-Rangel SY, Martínez-Gutiérrez M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. BMC Infect Dis. 2018;18:61. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2976-1>
16. Zaidi MB, García-Cordero J, Rivero-Gómez R, Corzo-Gómez J, González Y, Almeida ME, et al. Competitive suppression of dengue virus replication occurs in chikungunya and dengue co-infected Mexican infants. Parasit Vectors. 2018;11:378. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2942-1>
17. Raina S, Rashmi KR, Agarwala N, Raina SK, Sharma R. Coinfections as an aetiology of acute undifferentiated febrile illness among adult patients in the sub-Himalayan region of north India. J Vector Borne Dis. 2018;55:130-6. <http://www.jvbd.org/text.asp?2018/55/2/130/242560>

18. Mercado-Reyes M, Acosta-Reyes J, Navarro-Lechuga E, Corchuelo S, Rico A, Parra E, et al. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: Results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e77. <https://doi.org/10.1017/S095026881800359X>
19. Bastos ML, Araújo RM, Oliveira DS, Cavalcante AN, Silva Junior GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with dengue and chikungunya virus coinfection: Case report during an epidemic period. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2018;60:e48. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201860048>
20. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, Pardo L, Rico A, Campo A, et al. Clinical and histopathological features of fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection in Colombia, 2014 to 2015. *Euro Surveill*. 2016; 21. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.22.30244>
21. Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ, Uribe-García AM, González-Arismendy E, Castellanos JE, Calvo EP, et al. Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. *Int J Infect Dis*. 2016;51:135-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.07.017>
22. Kaur M, Singh K, Sidhu SK, Devi P, Kaur M, Soneja S, et al. Coinfection of chikungunya and dengue viruses: A serological study from North Western region of Punjab, India. *J Lab Physicians*. 2018;10:443-7. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_13_18
23. Huang HW, Tseng HC, Lee CH, Chuang HY, Lin SH. Clinical significance of skin rash in dengue fever: A focus on discomfort, complications, and disease outcome. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9:713-8. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.05.013>
24. Hochedez P, Jaureguiberry S, Debruyne M, Bossi P, Hausfater P, Brucker G, et al. Chikungunya infection in travelers. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1565-7. <https://doi.org/10.3201/eid1210.060495>
25. Thomas EA, John M, Bhatia A. Cutaneous manifestations of dengue viral infection in Punjab (north India). *Int J Dermatol*. 2007;46:715-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03298>
26. Hasan S, Jamdar SF, Alalowi M, Al Ageel Al Beiji SM. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6:1-6. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.175416>
27. Bandyopadhyay D, Ghosh SK. Mucocutaneous features of Chikungunya fever: A study from an outbreak in West Bengal, India. *Int J Dermatol*. 2008;47:1148-52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03817.x>
28. Bhat RM, Rai Y, Ramesh A, Nandakishore B, Sukumar D, Martis J, et al. Mucocutaneous manifestations of chikungunya fever: A study from an epidemic in coastal Karnataka. *Indian J Dermatol*. 2011;56:290-4. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.82483>
29. Kumar R, Sharma MK, Jain SK, Yadav SK, Singhal AK. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: Observations from an outbreak at a Tertiary Care Hospital in Southeast Rajasthan, India. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8:336-42. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_429_16
30. Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: Observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol*. 2008;47:154-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03478.x>
31. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: Causes and treatment. *Br J Dermatol*. 2013;169(Suppl.3):41-56. <https://doi.org/10.1111/bjd.12536>
32. Cunha RVD, Trinta KS. Chikungunya virus: Clinical aspects and treatment - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112:523-31. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170044>