

Diplopie et ptose intermittentes comme signes de myasthénie grave oculaire séropositive après une infection à la COVID-19

Thomas A. Keith, OD, MS, FAAO

Optométriste membre
du personnel,
Birmingham Veterans Affairs
Medical Center,
Birmingham, AL

Professeur adjoint adjoint,
Université de l'Alabama,
Birmingham School
of Optometry,
Birmingham, AL

Megan C. Mills, OD

Optométriste membre
du personnel,
Birmingham Veterans Affairs
Medical Center,
Birmingham, AL

Professeur adjoint adjoint,
Université de l'Alabama,
Birmingham School
of Optometry,
Birmingham, AL

RÉSUMÉ

Un homme de 65 ans s'est présenté à la clinique des yeux avec une vision floue non spécifique, une légère diplopie horizontale intermittente et une légère ptose intermittente de la paupière supérieure gauche à la suite d'une infection à la COVID-19 non traitée trois semaines auparavant. Les constatations oculaires étaient variables et incohérentes entre les deux examens. Une ptose et une diplopie intermittentes, suivies de l'apparition d'un problème d'équilibre et d'un essoufflement, ont conduit à la recherche d'anticorps sériques contre le récepteur de l'acétylcholine, qui a donné un résultat positif. Le patient a reçu un diagnostic de myasthénie grave séropositive post-infectieuse et a été traité avec succès par pyridostigmine et prednisone. Dans ce rapport de cas, les fournisseurs de soins oculaires sont prévenus qu'une myasthénie grave peut se développer suite à une infection récente par la COVID-19.

MOTS CLÉS :

œil, COVID-19, myasthénie grave, ptose, diplopie

INTRODUCTION

La myasthénie grave (MG) est une maladie auto-immune dans laquelle les auto-anticorps détruisent les connexions neuromusculaires, ce qui entraîne une faiblesse et une fatigabilité des muscles squelettiques, qui s'aggravent avec l'activité et s'améliorent avec le repos. Les symptômes de cette maladie peuvent inclure une ptose ou une diplopie intermittentes et variables¹ dues à la faiblesse et à la fatigabilité du levator palpebrae superioris, de l'orbicularis oculi et des muscles oculomoteurs². Lorsque les symptômes sont localisés dans la zone oculaire, la maladie est diagnostiquée comme une myasthénie grave oculaire. Dans les deux ans suivant la présentation, environ 50 à 60 % des patients atteints de myasthénie grave oculaire peuvent développer une MG généralisée potentiellement mortelle et présentent une faiblesse et une fatigabilité généralisées des muscles squelettiques du corps³. Les symptômes de la MG généralisée peuvent inclure la dyspnée, la dysphagie, la dysarthrie et une faiblesse dans le cou et les extrémités⁴. Bien qu'un diagnostic rapide soit important⁵, le bilan de la MG est généralement considéré comme non urgent, sauf en cas de dyspnée ou de dysphagie⁶. La MG peut se manifester à tout âge, mais elle a tendance à toucher les femmes de moins de 40 ans et les hommes de plus de 50 ans⁷. Les patients qui ont reçu un diagnostic de MG peuvent souffrir d'exacerbations dues à des infections ou à la prise de certains médicaments. Les infections peuvent déclencher la MG chez les patients présentant des facteurs de prédisposition tels que la présence de certains marqueurs génétiques, la présence d'anticorps contre les récepteurs de l'acétylcholine en l'absence d'un diagnostic de myasthénie grave ou la présence d'anomalies thymiques⁸. Il existe de plus en plus de données probantes indiquant que l'infection par la COVID-19 peut entraîner le développement de manifestations liées à l'auto-immunité⁹. Dans ce rapport de cas, les fournisseurs de soins oculaires sont avertis de la possibilité qu'une myasthénie grave apparaisse suite à une infection récente par la COVID-19.

RAPPORT DE CAS

Un homme de 65 ans s'est présenté pour un examen en signalant une vision floue non spécifique, une légère diplopie horizontale intermittente et un

trouble de l'équilibre à la suite d'une infection par la COVID-19 non traitée trois semaines auparavant. Les antécédents oculaires comprenaient une erreur de réfraction et un dermatochalasis bilatéral. Ses antécédents médicaux comprenaient une arthrose pour laquelle il prend de l'oxycodone 5 mg/acétaminophène 325 mg au besoin aux huit heures et une ostéomyélite chronique de la cheville gauche pour laquelle il prend du sulfaméthoxazole 800/triméthoprime 160 mg deux fois par jour. Les antécédents médicaux familiaux n'avaient rien d'anormal. Sa meilleure acuité visuelle de loin corrigée était de 20/25 à l'œil droit et de 20/20 à l'œil gauche. Les résultats de tous les tests préliminaires, y compris les tests de pupilles, les tests écran, la motilité extraoculaire, les champs visuels dans leur ensemble et les pressions intraoculaires étaient normaux dans les deux yeux. La diplopie n'a pas pu être observée pendant l'examen. Les résultats de l'examen du segment antérieur ont révélé une kératoconjonctivite sèche bilatérale et un possible dermatochalasis asymétrique à l'origine d'une légère ptose de l'œil gauche. La MRD-1 était de 4 mm à l'œil droit et de 1 mm à l'œil gauche. L'examen du fond de l'œil dilaté n'avait rien d'anormal dans les deux yeux. En raison de résultats non concluants, on a demandé au patient de revenir deux semaines plus tard pour surveiller ses symptômes.

Entre la première et la deuxième visite à la clinique d'optométrie, le médecin traitant a demandé une imagerie par résonance magnétique du cerveau et une angiographie de la tête et du cou dans le cadre d'un bilan de santé, le trouble de l'équilibre laissant soupçonner un accident vasculaire cérébral. Aucun des deux tests n'a révélé un problème d'importance. Les tests supplémentaires effectués par le médecin comprenaient l'hormone stimulant la thyroïde, la T4 libre, une numération sanguine complète avec différentiel, la glycémie, la protéine C réactive, un test rapide de la réagine plasmatique, les anticorps antinucléaires, le virus de l'immunodéficience humaine et le taux de sédimentation des érythrocytes (REE). Les résultats de tous les tests étaient normaux, à l'exception d'un REE légèrement élevé.

À son retour à la clinique d'optométrie, le patient a déclaré qu'il continuait d'avoir une diplopie intermittente. La meilleure acuité visuelle à distance corrigée était de 20/20 dans chaque œil. Un test écran a révélé une légère hypertropie à l'œil droit. Il n'y avait aucune ptose apparente. Les résultats de tous les autres tests préliminaires étaient normaux. Le patient a été traité avec un prisme de Fresnel de 4 dioptries, base en bas sur le verre de l'œil droit, ce qui a atténué la diplopie au bureau, mais a suscité une réponse variable au cours des jours suivants. Deux semaines plus tard, la clinique d'optométrie a appelé le patient pour un suivi téléphonique. Il a mentionné qu'il avait récemment été évalué par son médecin traitant pour l'essoufflement aigu. En raison d'une suspicion de myasthénie grave, l'optométriste a prescrit un dosage des anticorps sériques contre le récepteur de l'acétylcholine (AChR) et le médecin traitant a demandé une consultation en neurologie. Un résultat positif pour l'AChR a permis de confirmer le diagnostic de myasthénie grave séropositive. L'imagerie tomodensitométrique du thorax était négative pour les anomalies thymiques.

La clinique de neurologie a lancé un traitement par pyridostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, à raison de 30 mg trois fois par jour, qui a amélioré les symptômes, mais qui ne les a pas fait disparaître complètement. En raison de symptômes persistants, la dose de pyridostigmine a été augmentée à 60 mg trois fois par jour et 180 mg de pyridostigmine à libération contrôlée chaque soir au coucher. On a également ajouté 10 mg de prednisone une fois par jour au traitement. Les symptômes du patient se sont améliorés avec le traitement ci-dessus et, au suivi optométrique de six mois, il n'a signalé aucun autre épisode de diplopie, d'essoufflement ou de difficulté à avaler ou à mâcher. L'examen n'a révélé aucune ptose ni diplopie et un traitement avec prisme de Fresnel n'était plus nécessaire. Les cliniques d'optométrie, de soins primaires et de neurologie suivent toujours le patient pour assurer la stabilité de son état.

DISCUSSION

La myasthénie grave constitue un défi diagnostique en raison de signes et de symptômes non spécifiques². La ptose observée dans la myasthénie grave oculaire et la MG généralisée peut être unilatérale ou bilatérale et est souvent asymétrique. Elle peut se distinguer des autres causes par sa variabilité et la fatigabilité qu'elle cause. Les tests de fatigue du levator peuvent être effectués en demandant au patient de lever les yeux pendant 30 à 60 secondes, puis de revenir au regard primaire. Le clinicien observe le retard de la paupière ou l'aggravation de la ptose, ce qu'on appelle le pseudo-signe de von Graefe. Le signe de Cogan est souvent noté dans les cas de MG et survient lorsque le patient regarde vers le bas pendant 15 secondes, puis fixe une cible en face de lui. Un résultat est défini comme positif lorsque la paupière supérieure s'élève excessivement et rapidement, puis revient à un état ptotique, en raison de la fatigabilité du muscle et de la récupération. La diplopie observée dans la MGO et la MG peut également être variable, s'aggraver au cours de la journée ou à l'effort et peut imiter n'importe quel trouble du mouvement des yeux ou une ophtalmoplégie externe complète⁶.

Les troubles susceptibles d'être confondus avec la MG oculaire comprennent également la faiblesse des paupières et des muscles extraoculaires, ce qui produit une diplopie et une ptose. L'ophtalmopathie thyroïdienne restreint les mouvements oculaires en raison de l'hypertrophie des muscles extraoculaires et peut causer une proptose, la rétraction de la paupière, le retard de la paupière et l'œdème périorbitaire. Bien que la ptose ne soit pas une caractéristique typique, elle peut être un signe avant-coureur d'une ophtalmopathie thyroïdienne¹⁰. L'ophtalmoplégie

externe chronique progressive, la dystrophie myotonique et la dystrophie oculaire sont également des affections qui peuvent ressembler beaucoup à la MG. Ces troubles progressent généralement lentement, tandis que la MG a habituellement une présentation aiguë¹¹. La MG peut aussi passer pour n'importe quelle ophtalmoplastie pupillaire⁶. Les tumeurs et les anévrismes peuvent nuire au fonctionnement des troisième, quatrième et sixième nerfs crâniens. Les neuropathies motrices crâniennes multiples, comme celles produites par la méningite ou le syndrome de Miller-Fisher, peuvent également produire des anomalies du mouvement des yeux qui peuvent être confondues avec la MG. L'IRM et les tests sérologiques peuvent aider à clarifier le diagnostic¹².

Les tests sérologiques pour la myasthénie grave comprennent principalement le dosage des anticorps sériques contre le récepteur de l'acétylcholine (AChR) suivi d'un dosage des anticorps contre la kinase spécifique aux muscles (MuSK) si le premier dosage est négatif. Un résultat positif au dosage des anticorps sériques contre le récepteur de l'acétylcholine est considéré comme un diagnostic de myasthénie grave, mais, en cas de résultat négatif, un dosage des anticorps contre la kinase spécifique aux muscles est réalisé. Un résultat positif au dosage des anticorps contre la kinase spécifique aux muscles est également considéré comme un diagnostic de myasthénie grave^{6,13}. Environ 85 % des patients atteints de myasthénie grave sont séropositifs pour les anticorps contre l'AChR et environ 40 % des patients qui sont séronégatifs pour les anticorps contre l'AChR sont séropositifs pour les anticorps contre la MuSK¹⁴. Environ 85 % des patients atteints de myasthénie ont des anomalies thymiques¹⁵ et 15 % d'entre eux ont un diagnostic de thymome¹⁶.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, qui ont pour fonction de prévenir la dégradation de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire, sont considérés comme des traitements de première intention pour la MG⁶. Les agents immunosuppresseurs, comme les corticostéroïdes, sont souvent utilisés conjointement avec des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour aider à prévenir d'autres dommages aux récepteurs de l'acétylcholine et peuvent être utilisés à court ou à long terme selon les besoins. En plus des corticostéroïdes, d'autres options d'agents immunosuppresseurs à long terme comprennent l'azathioprine, la cyclosporine A, le mofétilmycophénolate, le cyclophosphamide, le rituximab, le tacrolimus, le méthotrexate et l'*étanercept*. Les options d'immunosuppresseurs à court terme comprennent les immunoglobulines intraveineuses et la plasmaphérèse. Les patients qui ont un thymome doivent aussi subir une thymectomie⁶. Si les symptômes visuels persistent, il est possible de prodiguer des traitements de soutien comme le positionnement de la tête et l'occlusion oculaire. Une ptose persistante peut s'améliorer par des injections de toxine botulinique ou nécessiter une réparation chirurgicale⁶.

Les infections sont depuis longtemps considérées comme des facteurs de causalité potentiels dans le développement de maladies auto-immunes. L'émergence de la myasthénie grave pendant les semaines ou les mois¹⁷ suivant une infection virale a déjà été associée, notamment, au virus d'Epstein-Barr, au virus de la polio, au cytomégalovirus, au virus du papillomavirus humain¹⁶, au zona, au virus du Nil occidental, au virus Zika, au virus de la dengue⁸ et, plus récemment, à celui de la COVID-19^{18,19} bien que le lien de causalité soit difficile à prouver¹⁶. On croit que la COVID-19 entraîne des réponses immunitaires inflammatoires semblables à celles des troubles auto-inflammatoires et autoimmunitaires²⁰ et limite les réponses immunitaires innées et adaptatives²¹. Selon les facteurs environnementaux et génétiques, cela peut entraîner une perturbation de la tolérance au soi et éventuellement une réponse et une maladie auto-immunes²⁰.

Les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) des cellules épithéliales alvéolaires des voies respiratoires ont été identifiés comme le principal point d'entrée cellulaire pour le virus de la COVID-19²². La liaison du virus de la COVID-19 aux récepteurs ACE-2 de l'hôte entraîne une dysrégulation du signal de l'angiotensine II²³, ce qui engendre une cascade inflammatoire importante. Les auto-anticorps se forment en raison d'une lésion inflammatoire et entraînent une diminution de la tolérance au soi¹⁸. En raison de la pathogenèse de la COVID-19, des traitements ciblant directement la COVID-19 peuvent être recommandés plus tôt dans l'évolution de la maladie, ainsi que des traitements immunosuppresseurs et anti-inflammatoires plus tard au cours de l'évolution de la maladie²⁴.

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer la perte de la tolérance au soi, notamment le mimétisme moléculaire, la propagation de la réponse immune, l'activation des cellules T autoréactives et la persistance virale. Le mimétisme moléculaire entre les anticorps contre la COVID-19 et les protéines hôtes peut endommager les récepteurs de l'ACh et du MuSK à la membrane postsynaptique^{8,18}. La propagation de la réponse immune fait référence à une réponse immune à des épitopes endogènes, plutôt qu'à des épitopes antigéniques, à la suite d'une insulte infectieuse ou inflammatoire qui cause des dommages à la membrane postsynaptique²⁶. L'activation des cellules T autoréactives implique l'autoactivation de lymphocytes qui ne sont pas spécifiques à l'antigène viral, ce qui entraîne des dommages à la membrane postsynaptique²⁷. On pose aussi l'hypothèse qu'une infection virale persistante dans le thymus, due à l'infiltration de protéines virales dans les séquences de protéines des cellules de la membrane postsynaptique, entraîne des dommages à la membrane postsynaptique. Dans ces cas, la présence prolongée d'anticorps antigéniques peut être mesurée dans les titres sériques²⁸.

CONCLUSION

La COVID-19 peut provoquer une dysrégulation immunitaire et déclencher des troubles auto-immuns chez les personnes vulnérables. Bien que l'émergence de la myasthénie grave quelques semaines ou quelques mois après un diagnostic de COVID-19 soit rare, les fournisseurs de soins oculovisuels doivent être conscients de cette possibilité pour assurer un diagnostic et un traitement rapides. ●

AUTEUR CORRESPONDANT

Thomas Keith – alexkeithod@gmail.com

RÉFÉRENCES

1. Pelak VS, Quan D. Ocular myasthenia gravis. UpToDate [Internet]. 2018 Jul [cited 2021 May 14]. www.uptodate.com/contents/ocular-myasthenia-gravis-gravis.
2. Fortin E, Cestari DM, Weinberg DH. Ocular myasthenia gravis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Nov; 29: 477-484.
3. Galassi G, Mazzoli M, Ariatti A, et al. Antibody profile may predict outcome in ocular myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2018 Sep [cited 2021 May 17]; 118: 435-443. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858757/#:~:text=Antibody%20profile%20may%20predict%20outcome%20in%20ocular%20myasthenia,patients%20may%20progress%20within%201-2%20years%20since%20onset. doi: 10.1007/s13760-018-0943-7
4. Fact sheet: Myasthenia Gravis [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2020 Mar [cited 2021 Jul 1]. www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Myasthenia-Gravis-Fact-Sheet
5. Ramos-Fransi A, Rojas-García R, Segovia S, et al. Myasthenia gravis: descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. *Eur J Neurol* [Internet]. 2015 Apr 06 [cited 2021 May 14]; 22: 1056-1061. www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.12703
6. Klemencic SA, Condie J, Mei D. Ocular and Generalized Myasthenia: A Teaching Care Series. *Optom Educ*. 2014; 39(3):129-37.
7. Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008 Feb; 37(2):141-149.
8. Gilhus NE, Romi F, Hong Y, et al. Myasthenia gravis and infectious disease. *J Neurol* [Internet]. 2018 Jan 25 [cited 2021 Jun 21]; 265: 1251-1258. doi.org/10.1007/s00415-018-8751-9
9. Reddy YM, Kumar SB, Osman S, et al. Temporal association between SARS-CoV-2 and new-onset myasthenia gravis: is it causal or coincidental? *BMJ Case Rep*. [Internet]. 2021 Jul 21 [cited 2022 May 3]; 14(7):e244146. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34290032/
10. Weiler D. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom* [Internet]. 2017 July 16 [cited 2021 Nov 16]; 100:20-25. www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cxo.12472 doi: 10.1111/cxo.12472
11. McClelland C, Manousakis G, Lee M. Progressive External Ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2016 Jun [cited 2021 Nov 14]; 16(6):53. doi: 10.1007/s11910-016-0652-7.
12. Cornblath W. Diplopia due to ocular motor cranial neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* [Internet]. 2014 Aug [cited 2021 Nov 14]; 20(4Neuro-ophthalmology):966-80. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25099103/ doi: 10.1212/01.CON.0000453309.44766.b4.
13. Evoli A, Iorio R. Controversies in Ocular Myasthenia Gravis. *Front Neurol* [Internet]. 2020 Nov 30 [cited 2021 May 15]; 11:605902. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7734350/ doi: 10.3389/fneur.2020.605902
14. Assini A, Gandoglia I, Damato V, et al. Myasthenia gravis associated with anti-MuSK antibodies developed after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2021 Oct 1]; 28:3537-39. doi.org/10.1111/ene.14721
15. Jowkar AA. Myasthenia Gravis Treatment and Management. *Medscape* [Internet]. 2018 Aug 27 [cited 2021 Nov 4]. emedicine.medscape.com/article/1171206-treatment
16. Leopardi V, Chang Y, Pham A, et al. A Systematic Review of the Potential Implication of Infectious Agents in Myasthenia Gravis. *Front Neurol* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2021 Nov 14]; 12: 618021. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34194378/ doi: 10.3389/fneur.2021.618021
17. Acosta-Ampudia Y, Monsalve D, Ramirez-Santana C. Identifying the culprits in neurological autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun* [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Jul 1]; 2: 100015. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32743503/
18. Sriwastava S, Tandon M, Kataria S, et al. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review. *J Neurol* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Aug 2]; 12: 1-7. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7549728/
19. Blackburn K, Wang C. Postinfectious neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Nov 1]; 13: 1. www.journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1756286420952901
20. Rodriguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. [Internet] 2020 Jun 16 [cited 2022 May 3]; 114:102506. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563547/
21. Senthamizhselvan K, Ramalingam R, Mohan P, et al. De Novo Crohn's Disease Triggered after COVID-19: Is COVID-19 More Than an Infectious Disease? *ACG Case Rep J* [Internet] 2021 Aug 24 [cited 2022 May 3]; 8:e00652. www.journals.lww.com/acgcr/Fulltext/2021/08000/De_Novo_Crohn_s_Disease_Triggered_After_COVID_19_2.aspx
22. Kopel J, Ristic B, Tenner TE, et al. The regulation of ACE-2 in the heart and lungs. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles* [Internet] 2021 Jul 6 [cited 2022 May 5]; 9(40):47-52. www.pulmonarychronicles.com/index.php/pulmonarychronicles/article/view/895
23. Krishna S, Insel P, Loomba R. What is the ACE2 receptor? *ASBMB TODAY* [Internet] 2020 May 16 [cited 2022 May 4]. www.asbmb.org/asbmb-today/science/051620/what-is-the-ace2-receptor#:~:text=ACE2%20acts%20as%20the%20receptor%20for%20the%20SARS-CoV-2,go%20on%20to%20regulate%20functions%20in%20the%20cell
24. Clinical Management Summary [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2022 Apr [cited 2022 May 4]. www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/clinical-management-summary/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlightswww.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/clinical-management-summary/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlights
25. Elull MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2022 May 1]; 19(9):767-783. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622375/
26. Vanderlugt CJ, Miller SD. Epitope Spreading. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 1996 Dec [cited 2021] Aug 20; 8(6):831-6. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8994863/ doi: 10.1016/s0952-7915(96)80012-4
27. Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Bystander activation and autoimmunity. *J Autoimmun* [Internet]. 2019 Sep [cited 2021 Jul 1]; 103:102301. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326230/
28. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses* [Internet]. 2019 Aug 19 [cited 2021 Sep 12]; 11(8): 762. doi: 10.3390/v11080762