

ACTUALIZACION

MANIFESTACIONES INUSUALES EN ENFERMEDAD POR DENGUE EN PEDIATRIA. ¿OLVIDADAS O INFRECIENTES?

Irina Suley Tirado Pérez¹, Yamid Ariza Álvarez², Andrea Carolina Zárate Vergara³, Yorladis García Orozco⁴, Sindy Paola Puentes López⁵, Oscar Javier Ardila Cavarique⁶

¹ Médico Epidemióloga, Master en cuidados paliativos pediátricos, residente de cuidado intensivo pediátrico, Universidad de Santander

² Médico, Hospital Internacional de Colombia

³ Médico Epidemióloga, residente de cuidado intensivo pediátrico, Universidad de Santander

⁴ Médico, Fundación Cardiovascular de Colombia

⁵ Médico, Universidad de Sucre

⁶ Médico, Fundación Cardiovascular de Colombia

Resumen

Introducción: El dengue representa un importante problema de salud pública en países como Colombia. Usualmente se trata de una patología autolimitada con buena respuesta a manejo sintomático ambulatorio, sin embargo, cuadros con síntomas atípicos pueden complicar el diagnóstico dando lugar a manifestaciones inusuales que comprometen la vida del paciente.

Objetivo: Describir la información del tema expuesto resaltando aspectos relevantes como diagnóstico y manejo.

Metodología: Se efectuó una revisión bibliográfica con búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: PubMed, MEDLINE, Medscape, Scopus; en inglés y español incluyéndose diferentes tipos de artículo (artículos originales, revisiones de temas y guías de manejo que abordaran síntomas inusuales de dengue en pediatría desde el año 2009 al 2019).

Resultados: Se obtuvo 414 referencias después de una revisión de artículos, donde se describe el tema de complicaciones relacionadas con esta patología en pediatría, se seleccionaron 50 artículos en texto completo que cumplían los requisitos de búsqueda.

Conclusiones: El tema de manifestaciones atípicas del dengue tiene poca revisión registrada en el área de pediatría, son complicaciones poco frecuentes por lo cual la evidencia es escasa, estas se deben tener en cuenta para manejo y tratamiento oportuno.

Palabras claves: Dengue, Pediatría, Virus del dengue

Abstract

Introduction: Dengue represents a major public health problem in countries like Colombia. Usually it is a self-limited pathology with good response to outpatient symptomatic management, however, pictures with atypical symptoms can complicate the diagnosis resulting in unusual manifestations that compromise the patient's life.

Objective: Describe the information on the exposed topic highlighting relevant aspects such as diagnosis and management.

Methodology: A bibliographic review was carried out with electronic search in the following databases: PubMed, MEDLINE, Medscape, Scopus; in English and Spanish including different types of article (original articles, review of topics and management guides that will address unusual symptoms of dengue in pediatrics from 2009 to 2019).

Results: 414 references were obtained after an article review, which describes the topic of complications related to this pathology in pediatrics, 50 articles were selected in full text that met the search requirements.

Conclusions: The issue of atypical manifestations of dengue has little revision registered in the area of pediatrics, they are rare complications, so the evidence is scarce, these should be taken into account for timely management and treatment.

Keyword: Dengue, Pediatric, Dengue Virus

Introducción

El dengue (DENV) es una patología causada por un arbovirus del cual existen cuatro serotipos relacionados (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) es la virosis humana transmitida por artrópodos más importante. Constituyendo un problema de salud mundialmente importante. (1,2)

Se describe que una infección secundaria es más grave con un serotipo diferente; Debido a que las células T de memoria de la infección primaria se activa preferentemente mientras que la respuesta inmune específica al serotipo causante de infección secundaria no es suficiente. Existe predilección por algunos serotipos en infecciones específicas, por ejemplo; los serotipos DEN 2 y DEN 3 han sido más comúnmente implicados en afectar el sistema neuronal. Por lo cual se debate si es algo específico que nos pueda orientar en el diagnóstico y tratamiento. (3)

La respuesta inmune juega un papel muy importante en la patogénesis lo que lleva a diversas manifestaciones de la infección por el virus del dengue. Los cuatro serotipos pueden estar involucrados en causar complicaciones llámense neurológicas, hepáticas, renales entre otras. Estas son inusuales en pediatría su descripción es limitada por lo cual su revisión es muy importante para la práctica clínica. (4)

Metodología

Se efectuó una revisión bibliográfica con búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: PubMed, MEDLINE, Medscape, Scopus; en inglés y español incluyéndose diferentes tipos de artículo (artículos originales, revisiones de temas y guías de manejo que abordaran síntomas inusuales de dengue en pediatría desde el año 2009 al 2019.

Manifestaciones neurológicas

Se han definido varias teorías para explicar la afectación neurológica a continuación se describen las de mayor descripción en la literatura, esta afectación se da principalmente como un efecto secundario debido a la alteración multisistémica como shock, hipoxia, hepatitis, coagulopatía, infección bacteriana concurrente, anomalías metabólicas, hiponatremia y disfunción hepática o renal. Sin embargo, la presencia de anticuerpos IgM para virus del dengue en el líquido cefalorraquídeo ha

sido reportado al igual que aislamiento del virus a nivel de tejido cerebral y cerebroespinal lo cual sugieren la invasión directa de virus a sistema nervioso central (5, 6).

La afectación neurología fue descrita por primera vez en 1976 la infección puede observarse en forma de cefalea, alteración del sensorio, papiledema, rigidez del cuello o convulsiones. Las secuelas postinfección son muy infrecuentes, sin embargo, se pueden manifestar con signos o síntomas como amnesia, demencia, psicosis maníaca, síndrome de Reyé, manifestaciones del sistema nervioso periférico como polineuritis aguda, polirradiculoneuritis, síndrome de Guillain-Barré y mielitis transversa. Pero la mayoría de pacientes con encefalopatía o encefalitis por dengue se recuperan sin ninguna secuela neurológica. Los posibles mecanismos de la encefalopatía del dengue incluyen una invasión directa causando encefalitis, hipoperfusión cerebral, edema cerebral, alteración de electrolitos, hemorragia cerebral (subaracnoidea), hemorragia microcapilar y la liberación de sustancias tóxicas inclusive sangrado intracraneal con hemorragia microcapilar, liberación de productos tóxicos, edema, congestión vascular e infiltración linfocítica perivascular (7,8).

Esta enfermedad a menudo se presenta como una lesión hipóxica aguda generalmente dentro de las primeras 24 horas hasta 2 semanas después de inicio del cuadro, lo cual podría tener varias causas; La lesión hipóxica difusa afecta principalmente la materia gris con afectación preferencial del sensoriomotor además de la afectación de cortezas visuales, ganglios basales, tálamos, hipocampos y cerebelo. (9, 10)

Los hallazgos generales de la RM encefalitis viral incluyen edema cerebral, cambios en la materia blanca y atrofia cerebral lo que podría estar asociada con la presencia de infarto o hemorragia. Afectación leptomenígea sugestiva de la ruptura de la barrera hematoencefálica puede verse en imágenes post contraste. (11,12) En el estudio de Cam et al se estudiaron imágenes de resonancia magnética de 18 niños con infección por dengue las cuales mostraron cambios focales similares a encefalitis en 4 casos, pero los autores no mencionaron una distribución específica de las lesiones cerebrales (13,14)

En un estudio de Bhoi et al. 19 de 21 casos confirmados con serología para dengue se sometieron a imágenes resonancia magnética o tomografía de los cuales 10 pacientes mostraron anormalidad con cambios inespecíficos. En los niños con encefalopatía por dengue se han descrito cambios que fueron difusos e inespecíficos que involucraron todas las partes de cerebro incluyendo tanto la sustancia gris como la blanca, con afectación de ganglios basales y tálamo bilateral, descritos más común en la resonancia magnética. (13, 15)

Manifestaciones cardiacas

La miocarditis es una entidad predominantemente viral siendo los enterovirus los principales agentes etiológicos. En algunos pacientes infectados por dengue se ha descrito un efecto cronotrópico negativo sobre el miocardio. Como mecanismo fisiopatológico se propone una respuesta inmunológica asociada con mayor lesión del miocardio a través de la cascada inflamatoria iniciada por el sistema monocito macrófago con liberación de IL-1, IL-6 y especialmente el TNF por su efecto cronotrópico negativo; dando lugar a una liberación masiva de citoquinas inflamatorias, sumado a la existencia de un probable mimetismo molecular, producido por reacción cruzada entre péptidos virales con antígenos normales de diferentes tejidos, entre ellos el miocárdico, llevando a una actividad citotóxica y lisis celular directamente sobre el miocito, además de la destrucción de las miofibrillas y el intenso edema intersticial que ocurre en el miocardio. Asociado se da un aumento en la permeabilidad capilar y puede producir hipovolemia y choque generando compromiso del sistema cardiovascular. El paciente con DENV tiene parámetros de deformación significativamente más bajos en las fibras miocárdicas longitudinales, dichas fibras son más vulnerables a la isquemia manifestándose en la fracción de acortamiento. También se ha documentado una reducción significativa de la tensión circunferencial en la región subepicárdica en diferentes fases de la enfermedad. Este fenómeno puede explicar el mecanismo de compensación producida por fibras circunferenciales y radiales con el fin de mantener la función sistólica del ventrículo izquierdo. También se altera el almacenamiento de calcio en las células del músculo esquelético

in vitro, apoyando que la disfunción del músculo cardíaco y esquelético está asociada directamente al DENV. (16,17)

En miocarditis se describe una alteración difusa de la tensión longitudinal y una reducción irregular en la tensión circunferencial pericárdica. Se describen dentro de la afectación cardíaca más comunes del deterioro funcional miocárdico, con manifestaciones clínicas dadas por infarto o arritmias. La miocarditis ha sido incluida en la definición de dengue grave adoptada en el 2009 por la OMS. Su verdadera incidencia sigue siendo desconocida debido a la falta de la documentación. (18,19)

La miocarditis por DENV, resulta de la infección por un virus cardiotrópico seguido por la destrucción inflamatoria del miocardio esta puede extenderse al pericardio y endocardio. Se da un efecto citotóxico directo del virus en las fibras cardíacas además de la exacerbación de la respuesta inmune lo cual provoca una mayor expresión de citoquinas que pueden contribuir a los daños tisulares característicos. Los cambios histológicos en autopsias de pacientes con miocarditis por DENV son edema intersticial, infiltración de células inflamatorias, necrosis e infarto de fibras miocárdicas. Una intensa infección de células mononucleares es observada en inmunohistoquímica lo que confirma la liberación de mediadores inflamatorios como principal mecanismo de daño miocárdico en la infección por DENV, asociado a una acción directa del virus en la célula cardíaca, Se ha observado que la densidad del infiltrado de células inflamatorias determina el curso de la enfermedad a largo plazo. Serotipos como el DENV 1 han mostrado ser infectantes en miotúbulos sin destrucción de la célula miocárdica, sin similitudes específicas de otros serotipos. La miocarditis y la consecuente miocardiopatía podría ser causada por agentes infecciosos y no infecciosos e incluso medicamentos cardiotóxicos utilizados durante la enfermedad. Como hallazgos clínicos se encuentran ciertos grados de disfunción cardíaca, desde efectos subclínicos como arritmias lo cual se da de un 35-75%, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y muerte súbita. (16, 20,21)

Manifestaciones pulmonares

Aunque son manifestaciones inusuales la mayoría de las complicaciones pulmonares se posterior a la administración de líquidos endovenosos o transfusiones. Estudios de dengue produjeron resultados controversiales con respecto a la afectación pulmonar debido a que este es un síntoma inusual en esta patología. El virus aparece infectando potencialmente macrófagos y células tanto epiteliales como endoteliales del pulmón. Esto demuestra que el antígeno viral es posiblemente secuestrado por pinocitosis por numerosas células parenquimatosas, que no pertenecen al sistema reticuloendotelial. Post-mortem, en las piezas se describen en el estudio histopatológico edema intersticial, congestión alveolar difusa y hemorragia pulmonar. (22,23)

En el estudio A. Méndez el seguimiento en niños con dengue hemorrágico (clasificación actualmente modificada) por más de diez años, los pacientes con edema pulmonar mostraron, además, edemas periféricos con signos de hipervolemia cursando con presión arterial en percentiles superiores a los normales o elevados para su edad asociado a los pacientes en quien se prolongó la terapia con líquidos endovenosos después de la fase de fuga vascular. (24,25)

En adultos se han descrito casos asociado a síndrome de dificultad respiratoria aguda está marcado por agudo insuficiencia respiratoria hipoxémica debido a edema pulmonar causado por una mayor permeabilidad de la barrera capilar alveolar siendo la manifestación más grave del pulmón agudo. La lesión surge como una complicación de una respuesta generalizada secundaria a una respuesta sistémica a una inflamación o lesión aguda. Podría explicarse por diversas condiciones que van desde una lesión directa (por ejemplo, aspiración, infección difusa) o lesión indirecta (p. ej., sepsis, trauma no torácico). Muchos agentes infecciosos se ha encontrado que desencadenan SDRA, desde bacterias, virus, hongos y parásitos. La evaluación clínica completa es necesaria para diagnosticar y establecer la causa del SDRA. El virus del dengue no es una causa bien conocida de SDRA se han descrito reportes de casos en población adulta. (26,27)

El manejo del SDRA en el dengue es similar al SDRA de cualquier otra etiología. La terapia

inicial se centra en mantener una oxigenación y perfusión tisular adecuadas a través de ventilación mecánica y manejo de fluidos. Minimizando las complicaciones nosocomiales y atenuando la respuesta inflamatoria ya que también desempeñan papeles fundamentales en la gestión de SDRA. Un estudio reciente ha propuesto el papel de los no invasivos ventilación para mejorar la morbilidad y mortalidad de SDRA en niños con dengue grave en áreas endémicas de dengue. El papel del ácido micofenólico (MPA), un agente inmunosupresor, también se está investigando en el tratamiento del dengue. Los factores de buen pronóstico del paciente podrían atribuirse a la edad más joven del paciente, mínimo retraso en la administración del tratamiento necesario y la terapia con antibióticos para prevenir infecciones nosocomiales. (28,29)

Manifestaciones gastrointestinales

Dentro de las manifestaciones inusuales las más frecuentes son las gastrointestinales y dentro de este grupo haremos énfasis en la afectación hepática y colecistitis calculosa. La fisiopatología de la colecistitis por infección con el virus del dengue compleja. El principal cambio fisiopatológico es el aumento vascular asociado a cambios de permeabilidad, causando fugas de plasma y derrame seroso con alto contenido de proteínas (principalmente albúmina), que luego inducen engrosamiento de la pared de la vesícula biliar. Manifestaciones como dolor abdominal, dispepsia y emesis aumentan la dificultad para distinguir el virus del dengue de las infecciones bacterianas. En la mayoría de los pacientes presentan estos síntomas lo cual puede hacer difícil el diagnóstico ya que no se diferencia en primera instancia de otras enfermedades con manifestaciones gastrointestinales. Dentro de las hipótesis se han sugerido que la colestasis y aumento de la viscosidad biliar se debe al ayuno prolongado, espasmos de la ampolla de Váter, infección, endotoxemia, microangiopatía y lesión por isquemia-reperusión, entre otras causas. El dolor abdominal grave en el dengue es otra manifestación asociada y se ha atribuido a varios factores como distensión de la cápsula hepática, estimulación de plexos nerviosos por la distensión del espacio retroperitoneal a causa del edema o por la disminución de la perfusión mesentérica. (30)

Otra hipótesis consiste en la invasión directa del virus en la pared de la vesícula biliar causando edema. Una pared engrosada puede llevar a problemas de motilidad. La hipoalbuminemia asociada puede ser un factor contribuyente importante. La colecistitis acalculosa (CA) suele ser autolimitada y el grosor de la pared de la vesícula biliar suele volver a la normalidad. Por lo cual el tratamiento es conservador con terapia antibiótica. La colecistectomía generalmente no está indicada en pacientes con dengue a diferencia de otros subgrupos de pacientes. Se debe individualizar el caso ya que el manejo quirúrgico está indicado si existen complicaciones como la gangrena y la perforación. (22)

En cuanto al mecanismo exacto de la patogénesis del compromiso hepático no está claro; sin embargo, existen algunas evidencias que la fisiopatología se relaciona con los siguientes fenómenos: un efecto directo del virus secundario a una respuesta inflamatoria del huésped, uso excesivo de paracetamol o acetaminofén (dosis mayores de 4 g/día) o por efecto de alguna hepatopatía crónica concomitante. Con respecto al efecto directo del virus, se ha encontrado la presencia de antígenos virales en el tejido hepático. Además de asociarse a la capacidad de replicarse del virus, tanto en los hepatocitos como en las células de Kupffer esto podría causar una obstrucción de la luz capilar sinusoidal hepática, provocando una disminución de la velocidad de la sangre venosa portal y el flujo al hígado y cuando sea grave se desviará la sangre porta del hígado (flujo hepatofugal). Debido a que la sangre venosa portal comprende el 75% de la sangre hepática total, esto junto con la disminución del flujo sanguíneo hepático arterial como consecuencia del shock, podría provocar un daño hepático grave e irreversible. (31,32)

Otra explicación se ha relacionado con aumento en la congestión de la vena porta durante la etapa tóxica de la infección. La vena porta se dilata y la velocidad del flujo sanguíneo disminuye. Este hallazgo generalmente se observa en pacientes con alta resistencia en la red capilar sinusoidal hepática, como aquellos con cirrosis hepática correlacionándose con el grado de hipertensión venosa portal. Se destacan las similitudes entre los hallazgos clínicos en pacientes con infección por DENV y síndrome de obstrucción sinusoidal, como

hepatomegalia, ascitis, derrame pleural derecho, edema de la pared de la vesícula biliar y disminución de la velocidad o dirección inversa del flujo sanguíneo portal. (33)

Se ha observado un amplio espectro de cambios histológicos hepáticos en el dengue. Comprende cambios grasos (micro vesiculares), necrosis de hepatocitos, hiperplasia y destrucción de células de Kupffer, infiltrados de células mononucleares en el tracto portal. La lesión de hepatocitos, incluidos los cambios necróticos, comúnmente involucra el área medio zonal seguida del área centrilobular. La explicación podría explicarse por qué las células hepáticas en esta área son más sensibles a los efectos de la anoxia o la respuesta inmune o por ser una zona de destino de preferencia de los DENV. Una serie de autopsias de pacientes con dengue de Myanmar mostraron diferentes grados de daño en el hígado y la mayoría de los sujetos presentaban congestión sinusoidal de grado moderado a grave con predominio de la muerte celular en el área medio zonal y centrilobular. (34, 35)

Entre las características clínicas de la afectación hepática, los pacientes tienen dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. Se ha encontrado que los síntomas como el dolor abdominal y la anorexia son significativamente más comunes en dengue grave. En la mayoría de los estudios, la elevación de la AST es mayor que la ALT y es más frecuente en la primera semana de infección, lo cual nos orienta en el diagnóstico diferencial principalmente con la hepatitis aguda, tiene una tendencia a disminuir a niveles normales dentro de las tres semanas. (36,37)

Actualmente no se tiene el mecanismo exacto por el cual la inmunidad del huésped causa daño al hígado, aunque no se puede descartar el papel de las células T que ingresan al hígado causando la citopatología. La patogenia de la lesión hepática en el dengue es principalmente un proceso mediado por células T que involucra la interacción entre los anticuerpos y el endotelio y una tormenta de citoquinas concomitante a menudo etiquetada como citoquina "Tsunami" y factores del hospedador como los polimorfismos genéticos. (38,39,40)

Manifestaciones renales

La insuficiencia renal aguda (IRA) tiene muchas causas, estas son algunas enfermedades como malaria, la leptospirosis, tétanos. La Insuficiencia renal aguda asociada a salmonelosis, shigelosis y cólera son menos comunes. La hepatitis B y C son virus están asociados con la enfermedad renal crónica. La insuficiencia renal aguda del Dengue grave (denominación anterior) se produce en el 5% de los casos. Esto es por efecto secundario a edema intersticial e infiltración de células mononucleares. La glomerulonefritis mesangial puede ser vista por depósitos de IgG, IgM y C3. Asociándose a proteinuria leve y sedimento de orina anormal. (41, 42)

La hipoperfusión renal producto de un reemplazo inadecuado de la reanimación hídrica durante la fase hipovolémica, podría ser el mecanismo de una enfermedad de compromiso sistémico, pero de manera adicional podría refutar la teoría de hipoperfusión en la generación de una lesión aguda renal en etapa temprana del cuadro de dengue, se ha demostrado que la presentación atípica de falla renal se manifiesta con albuminuria, hematuria y baja concentraciones de C3. La hipoalbuminemia y proteinuria son características en la infección por dengue. Esto se cree que se debe a la alteración de la filtración alterada por alteración del glicocálix, como el virus del dengue y NS1 son conocidos por unirse a sulfato de heparán, que es parte de la glicocálix. La proteinuria ha sido detectada hasta en 74% de pacientes con dengue grave. El grado del índice creatininuria/proteinuria podría indicar la severidad de la infección por el dengue, manifestando una patogénesis por mecanismo autoinmune que el virus desencadena en el sistema linfocítico dando lugar a la fuga de proteínas en el glomérulo debido a glomerulonefritis asociada. En pacientes adultos con dengue se observó que el pico UPCR (índice proteinuria/creatininuria) podía distinguir a los pacientes susceptibles de desarrollar dengue grave de los que no lo hicieron y ese pico UPCR esto ocurrió en el día 7 de la enfermedad. Un aumento significativo de la proteinuria se observó un día antes de desaparición de la fiebre que corresponde a un día antes del desarrollo de dengue grave. Los pacientes con dengue sin signos de alarma tuvieron niveles de proteinuria significativamente

más bajos que los pacientes con dengue son signos de alarma y choque por dengue. Evidenciándose un pico de este hallazgo los días 4 y 7, justo antes de desaparición de la fiebre y coincidente con la fuga plasmática. La hematuria ha sido detectada hasta en 12,5% de pacientes. Varios tipos de glomerulonefritis han sido reportados durante o poco tiempo después de infección por dengue en humanos y modelos de ratones infectados con el virus. La proliferación mesangial y depósito de complejos autoinmunes son las alteraciones histológicas dominantes en el dengue asociado a glomerulonefritis. (43, 44)

Algunos reportes de biopsias informan cambios glomerulares caracterizadas por la hipertrofia y la hiperplasia mesangial y de las células endoteliales, la presencia de monocitos como las células en algunos de la luz capilar glomerular y la distancia focal de la membrana basal glomerular con engrosamiento lo que se correlacionara con una reacción cruzada del virus o acción directa del mismo. En la microscopía electrónica se pueden observar partículas densas, esféricas las cuales serían los núcleos de nucleocápside de los viriones del dengue. Hay evidencias de que el virus del dengue induce glomerulopatía por el aumento de la celularidad mesangial y endocapilar junto a la deposición glomerular de IgM y una lesión difusa glomerular proliferativa a los 14 días después de la inoculación del virus. (45, 46)

A continuación, se resume la patogenia en varios puntos:

1. Disminución del flujo sanguíneo al glomérulo. La respuesta de algunas citoquinas contribuye a este como factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina-1 (IL-1), factor activador de plaquetas (PAF) y la angiotensina II. El desequilibrio entre el efecto vasoconstrictor de la endotelina (ET) y el efecto vasodilatador del óxido nítrico (NO). (42, 47)

2. Disminución de la tasa de filtración glomerular. Esto producto de la hipoperfusión, disminuyendo la permeabilidad glomerular debido a una respuesta inflamatoria de las células endoteliales, la agregación de los neutrófilos en los capilares glomerulares y de aumento de la presión luminal tubular. (42, 47)

3. Daño tubular. Esto debido a una lesión de los túbulos que induce apoptosis. Entre los factores que llevan a la lesión son los radicales libres por la excesiva producción de óxido nítrico (ON) debido a la sobre producción de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (NOS-I) provocada por la sepsis. Algunas células tubulares lesionadas, pero viables se desprenden de la membrana basal y se depositan en la luz tubular junto con las células necróticas. (42, 47)

4. La obstrucción luminal. Esto es producto del cubrimiento de los túbulos por células lesionadas y proteínas intraluminales. (42, 47)

5. Fugas. Estas producen pasos de contenidos tóxicos tubulares de la luz hacia el intersticio por la alta presión luminal y la disfunción de las células tubulares dañadas aumentando el daño en dichas células. (42)

Síndrome hemofagocítico

El síndrome hemofagocítico es una condición médica rara y potencialmente mortal que puede ocurrir después de que un paciente tiene una infección. Este se asocia más comúnmente con las infecciones por el virus de Epstein-Barr, pero también se ha informado que es una complicación del dengue. Otros virus que desencadenan SH incluyen Herpesviridae, Poxviridae, Flaviviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae y Retroviridae. Aproximadamente el 5% de los casos de dengue progresarán a dengue grave, este se caracteriza por una fuga de plasma que conduce a derrames, dificultad respiratoria, shock hipovolémico y hemorragia. Investigaciones recientes han demostrado que los niveles de ferritina sérica más altos están asociados con el dengue en comparación con otras enfermedades febriles agudas y que el grado de elevación de la ferritina está asociado con la gravedad de la enfermedad y un perfil de citocinas proinflamatorias. Similar a los síndromes hemofagocíticos, la infección con DENV o EBV produce un perfil de respuesta inmune genética que se asocia con respuestas inflamatorias no controladas estas vías inmunológicas pueden ser comunes a aquellas que conducen al desarrollo de HLH adquirida. Se han descrito un total de 74 casos de HLH pediátricos y adultos asociados con el dengue desde 1966, en el que la tasa acumulativa de

letalidad fue del 9,5%. Sin embargo, los factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de que los pacientes con dengue desarrollen esta complicación son factores como la edad, las características clínicas tempranas y la infección por DENV, no se han investigado previamente. (48, 49)

En individuos sanos, el reconocimiento de un antígeno extraño iniciará una cascada inflamatoria, con la liberación de citocinas por las células de respuesta inmune Th1 (IFN-, TNF-, IL-18 y otras), lo que induce la proliferación de NK células linfocitarias T estas células albergan gránulos que contienen enzimas citolíticas (perforina y granzima). La acción combinada de estas proteínas citolíticas induce la apoptosis de las células objetivo, eliminando el estimulante antigénico y señalando la terminación de la respuesta inflamatoria. Se han descrito diversas mutaciones en el síndrome hemofagocítico, alteración genética en los genes que regulan la expresión y la actividad de gránulos citotóxicos en las células efectoras (linfocitos T y NK), que contienen perforina y granzima, lo que explica el deterioro o la falta de función en la respuesta Th1. Estas mutaciones incluyen PRF1, UNC13D, STXBP1, LAR, STX11, SH2D1A y XIAP10 y afectan las funciones intracelulares y conducen a niveles insuficientes de exocitosis vesicular. Cuando la citotoxicidad mediada por la ejecución es reducida o ausente, la eliminación de toxas peligrosas en el huésped se ve comprometida, la estimulación antigénica se mantiene y no hay terminación o "desconexión" de la respuesta inmune; Este defecto conduce a la hiperactivación y expansión de las células efectoras (histiocitos, macrófagos y células T CD8 +), que pueden infiltrarse en varios órganos, y a la sobreexpresión de citocinas ("tormenta de citoquinas"). El resultado de este proceso es la activación no controlada e ineficaz de la respuesta inmune, el daño celular y la disfunción de múltiples órganos. (48, 50)

La hemofagocitosis es la firma histológica de esta enfermedad y es causada por la activación de macrófagos diferenciados que "devoran" las células sanguíneas en la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y otros órganos. Sin embargo, la hemofagocitosis puede no observarse cuando aparecen las primeras manifestaciones clínicas y no es un

rasgo específico, dado que también se puede encontrar en diversas enfermedades inflamatorias e infecciosas. (50, 51)

Los mecanismos que conducen a un defecto en la citotoxicidad y una respuesta inmune mal controlada son probablemente multifactoriales y no se han definido por completo. Estos mecanismos incluyen mutaciones hipomórficas y polimorfismos en los genes que regulan la respuesta inmune, la interferencia del virus en la función citotóxica y los desequilibrios entre las células infectadas y efectoras. Los pacientes que mantienen una función inmune completamente preservada tienen una baja probabilidad de presentar la enfermedad y las mutaciones que afectan la función citotóxica disminuyen el umbral para que pueda aparecer la enfermedad. (48, 52)

La asociación entre el síndrome hemofagocítico y diversas infecciones ha sido ampliamente documentada y tanto los casos familiares como esporádicos a menudo se precipitan por infecciones, generalmente virales. Los virus son los agentes más frecuentemente asociados también se ha implicado una amplia gama de patógenos, incluidos hongos, bacterias, micobacterias y parásitos. (48, 49, 53)

El diagnóstico del SH se basó en cinco criterios (fiebre, esplenomegalia, bicitopenia, hipertrigliceridemia y / o hipofibrinogenemia, y hemofagocitosis). En 2004 tres criterios se adicionaron los cuales son; ausencia o baja actividad de las células NK, hiperferritinemia e interacciones altamente solubles niveles de receptor de leucina-2. Cinco de estos ocho criterios deben ser cumplido para un diagnóstico de SH. La actividad de las células NK y la IL2 soluble las pruebas de cuantificación de receptores no se realizan en la práctica clínica habitual ya que requieren enviar muestras a centros especializados y por lo tanto, la utilidad de estas pruebas en la práctica diaria es limitada. La posibilidad de SH debe tenerse en cuenta particularmente en el primer episodio de infecciones por dengue. El diagnóstico es generalmente desafiante ya que puede confundirse fácilmente con otras situaciones, como sepsis u otros síndromes de respuesta inflamatoria sistémica. (54, 55)

Conclusiones

El aumento de casos de dengue con manifestaciones atípicas, como miocarditis, encefalitis, hepatitis o afectación renal, sugiere cambios en el perfil de la enfermedad que podrían deberse a cambios del tropismo del virus; esto muestra la necesidad de conocer más sobre el virus y los mecanismos implicados para infectar los diferentes tipos celulares o tejidos. La descripción de manifestaciones inusuales en pediatría es escasa, se podría relacionar con una baja incidencia, pero además podrían estar subdiagnosticadas ya que la presentación en pacientes con manifestaciones graves cursa concomitantemente con patologías como sepsis y shock lo cual podría retrasar el diagnóstico de estas manifestaciones; esta es una de las principales causas que hace difícil dilucidar si son atípicas o en realidad no son detectadas en la práctica clínica. El tratamiento está dirigido al manejo de la patología principal evitando complicaciones asociadas. La importancia de conocer estas manifestaciones es vital en un manejo adecuado con el fin de disminuir la mortalidad, el personal de salud necesita ser consciente de estas complicaciones raras e inusuales para aplicar una terapia apropiada sin demora lo que resulta en un mejor resultado.

Referencias

1. G Malavige, S Fernando, D Fernando, S Seneviratne. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004 Oct; 80 (948): 588–601.
2. Héctor F. Acosta, Miguel A. Bayona, Tatiana E. Zabaleta et al. Compromiso hepático por Dengue en niños del Huila, Colombia. *Rev. salud pública.* 14 (6): 978-988, 2012
3. Kiran Iqbal Masood, Bushra Jamil, Maryam Rahim, et al. Role of TNF α , IL-6 and CXCL10 in Dengue disease severity. *Iran J Microbiol.* 2018 junio; 10 (3): 202-207.
4. Lei H, Yeh T Liu H, Lin Y, Chen S. Immuno pathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci.* 2001; 8:377-88.

5. Brito-Ferreira M, Gomes C, Alvarenga C, Dórenlas S. Manifestações neurológicas de dengue. *Etudio de 41 casos. Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:488-93.
6. Jaime Castellanos, Jorge Bello y Myriam Velandia-Romero. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio.* 2014;18(4):167-176.
7. Solomon T, Dung N, Vaughn D, Kneen R, Thao L, Raengsakul-rach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet.* 2000;355:1053---9.
8. Araújo F, Nogueira R, de Sousa M, Perdigão A, Cavalcanti L, Bril-hante R, et al. Dengue in Patients with Central Nervous System Manifestations, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:677-9.
9. Domingues R, Kuster G, Onuki-Castro F, Souza V, Levi J, Pannuti C. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci.* 2008;267:36-40.44
10. Castorena K, Peltierb D, Penga W, Millera D. Maturation-dependent responses of human neuronal cells to western equine encephalitis virus infection and type I interferons. *Virology.* 2008;372:208-20.
11. Misra UK, Kalita J, Syam UK, et al. Neurological manifestations of dengue virus infection. *J Neurol Sci* 2006;244:117–22.
12. Nadarajah J, Madhusudhan KS, Yadav AK, Gupta AK, Vikram NK. Acute hemorrhagic encephalitis: An unusual presentation of dengue viral infection. *Indian J Radiol Imaging* 2015;25:52-5.
13. Cam BV, Fonsmark L, Hue NB, et al. Prospective case control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:848–51
14. Rastogi, R., Garg, B. Findings at brain MRI in children with dengue fever and neurological symptoms. *Pediatr Radiol* 46, 139–144 (2016).
15. S. A. M. Kularatne, Udaya Ralapanawa, Chamara Dalugama et al. Series of 10 dengue fever cases with unusual presentations and complications in Sri Lanka: a single centre experience in 2016. *BMC Infectious Diseases* (2018) 18:674
16. Silvia Catalina Corrales, Doris Martha Cecilia Salgado. Miocarditis en la infección viral del dengue en pediatría. *Archivos de medicina.* (2017) 17:1;160-170
17. Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP et al. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:335–45.
18. Miranda CH, Borges MDC, Matsuno AK, Vilar FC, Gali LG, Volpe GJ, et al. Evaluation of Cardiac Involvement During Dengue Viral Infection. *Clin Infect Dis* 2013; 57:812–9
19. Kirawittaya T, Yoon I-K, Wichit S, Green S, Ennis FA, Gibbons RV, et al. Evaluation of Cardiac Involvement in Children with Dengue by Serial Echocardiographic Studies. *PLoS Negl Trop Dis* (2015); 9(7): e0003943.
20. Méndez Ángela, González Gerardo. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica.* 2006; 26 (1): 61-70.
21. Robert E. Mccarthy III, M.D., John P. Boehmer, M.D., Ralph H. Hruban, M.D., Grover M. Hutchins, M.D., Edward K. Kasper Et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non fulminant) myocarditis. *NEJM* 2000;342:690
22. Daiana María Correa Recalde, Raúl Real. Manifestaciones del dengue a nivel renal. *Daiana. Rev Nac.* 2015; 7(1): 8-16
23. MÉNDEZ A., GONZÁLEZ G. *Biomédica* 2003;23:180-93 Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica
24. Setlik RF, Morgan J, McAllister K et al. Pulmonary haemorrhage syndrome associated with an autochthonous case of dengue haemorrhagic fever. *Southern Medical Journal* 2004; 97 (7): 688-91.

25. TV Devarajan, PS Prashant, Ashwin K Mani, Suma M Victor, P Shabeena Khan. Dengue with ARDS. *JIACM* 2008; 9(2): 146-9
26. Etienne Simon-Lorière, Veasna Duong, Ahmed Tawfik, Sivlin Ung, Sowath Ly, Isabelle Casadémont, Matthieu Prot, Noémie Courtejoie et al. Increased adaptive immune responses and proper feedback regulation protect against clinical dengue. *Sci. Transl. Med.* 9, eaal5088 (2017)
27. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, Tien NM, Tuan HM, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002; 48:335-9.
28. Nagat Ali Mohamed a, Emad Abd El-Raouf b, Hoda A. Ibraheem. Respiratory manifestations of dengue fever in Taiz-Yemen. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* (2013) 62, 319–323
29. Sriram Pothapregada1 & Banupriya Kamalakannan1 & Mahalakshmy Thulasingham. Clinical Profile of Atypical Manifestations of Dengue Fever. *Indian J Pediatr*, (2016), 83 (6), 493–499.
30. Bhatti S, Shaikh NA, Fatima M, Sumbhuani AK. Acute acalculous cholecystitis in dengue fever. *J Pak Med Assoc.* 2009 Aug;59(8):519-21.
31. Keng-Liang Wu, Chi-Sin Changchien, Chung-Mou Kuo, Seng-Kee Chuah, Sheng-Nan Lu, Hock-Liew Eng et al. Dengue fever with acute acalculous cholecystitis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 68(6), 2003, pp. 657–660
32. Lilly M. Verhagen, Ronald de Groot. Dengue in children, *J Infect* (2014), 1-10
33. Johan Marín, Stalin Vilcarromero, Brett M. Forshey, Juan C. Celis-Salinas, Cesar Ramal-Asayag et al. Compromiso gastrointestinal agudo en pacientes con dengue por serotipo 4. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (5): 541-547
34. Marciano Viana Paes1, Henrique Leonel Lenzi2, Ana Cristina Martins Nogueira, Gerard James Nuovo, angela Teixeira Pinha, Ester Maria Mota, Carlos Alberto Basilio de Oliveira. Hepatic damage associated with dengue-2 virus replication in liver cells of BALB/c mice. *Laboratory Investigation* (2009) 89, 1140–1151
35. Farah HISAMONIE KOH, Hartini MISLI, Vui Heng CHONG. Acute acalculous cholecystitis secondary to dengue fever. *Brunei Int Med J.* 2011; 7 (1): 45-49
36. Shaheen Bhatti, Niaz Ahmed Shaikh, Mariam Fatima, Aneel Kumar Sumbhuani. Acute acalculous cholecystitis in dengue fever. *J Pak Med Assoc.* Vol. 59, No. 8, August 2009. 519- 521
37. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases* 2015; 3(2): 125-131
38. Manish Chandey, Harjot Kaur, Sukhjeet Kaur. Acute acalculous cholecystitis in dengue fever patients. *Int J Adv Med.* 2017 Apr;4(2):375-377
39. Khongphatthanayothin A, Mahayosnond A, Poovorawan Y. Possible cause of liver failure in patient with dengue shock syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2013 Jul;19(7):1161-3.
40. Jorge Gómez, David Berri, Johana Ortiz, Ledys Gómez, Ángela Rumbo, Omar Geovanny Pérez, Noé Castro. Gravedad y pronóstico de las alteraciones hepáticas en pacientes hospitalizados por dengue en el HUEM. *INBIOM* 2016; 3: 41-49
41. Daiana María Correa Recalde, Raúl Real. Manifestaciones del dengue a nivel renal. *Daiana. Rev Nac.* 2015; 7(1): 8-16
42. TESIS NEIVA. INJURIA RENAL AGUDA (IRA) EN PACIENTES CON FIEBRE DENGUE (FD) EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO. NEIVA COLOMBIA 01-01-2007 AL 31-08-2010

43. Carlos Manuel Jiménez Cárdenas, Francisco Javier Gutiérrez Moreno†. Disfunción renal aguda relacionada con dengue hemorrágico. Reporte de un caso. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2006;20(2):93-95
44. Wills BA, Dung NM, Loan HT. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877-89
45. Lizarraga K, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. *J Nephropathol.* 2014;3(2):57-62.
46. Repizo L, Malheiros D, Yu L, Barros R, Burdmann E. Biopsy proven acute tubular necrosis due to rhabdomyolysis in a dengue fever patient. A case report and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2014 Jan-Feb;56(1):85-88.
47. Futrakul P, Poshyachinda V, Mitrakul C, Kun-Anake C, Boonpucknavig V, Boompucknavig S, Bhamarapravati N. Renal involvement and reticulo-endothelial-system clearance in dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai.* 1973 Jan;56(1):33-9.
48. Ellis EM, Sharp TM, Pérez-Padilla J, González L, Poole-Smith BK, Lebo E, et al. (2016) Incidence and Risk Factors for Developing Dengue Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Puerto Rico, 2008 - 2013. *PLoS Negl Trop Dis* 10(8): e0004939.
49. Mostaza-Fernández JL, Guerra Laso J, Carriedo Ule D, Ruiz de Morales JMG. Linfocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapéutico. *Rev Clin Esp.* 2014.
50. Ujjwayini Ray, Soma Dutta, Susovan Mondal, Syamasis Bandyopadhyay, Severe dengue due to secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: *IDCases* 8 (2017) 50–53
51. Kai-qian Kam, Shui Yen Soh and Rajat Bhattacharyya, A Rare Complication of a Common Infection in Singapore, *J Pediatr Hematol Oncol*, Vol 00, Number 00, 2017
52. Hoang Thi Nam Giang, Keita Banno, Le Huu Nhat Minh Lam Tuyet Trinh Le Thai Loc Asmaa Eltobgy Luu Lam Thang Tai, Dengue Hemophagocytic Syndrome : A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors, *Rev Med Virol.* Nov;28(6):e2005.
53. Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, Iyer R, Jayashree M. Severe Dengue and Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in PICU. *Indian Journal of Pediatrics.* 2019 Dec;86(12):1094-1098.
54. Brisse E, Wouters CH, Andrei G and Matthys P (2017) How Viruses Contribute to the Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front. Immunol.* 8:1102.
55. Foong Kee Kan, 1 Cheng Cheng Tan, 2 Tatiana von Bahr Greenwood, 3,4 Khairil E. Khalid, 1 Premaa Supramaniam, 5 Ida Hed Myrberg, Dengue Infection Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Experiences From 180 Patients With Severe Dengue. *CID.* 2019.