

Encefalitis viral en la fiebre hemorrágica del dengue. Caso de autopsia.

Guillermo López A., Blanca Rosales

Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Universidad Federal de Rio de Janeiro - Brasil.

Resumen

Se reporta un caso fatal de dengue hemorrágico en habitante de zona endémica; la configuración laboratorial para dengue virus Tipo 2 se realizó por inmunofluorescencia indirecta y ELISA IgM. Factores epidemiológicos, patogenéticos y virológicos son revisados. Se analizan las manifestaciones neurológicas que fueron predominantes tanto en la clínica como en el análisis histopatológico de autopsia, caracterizados por una gama de fenómenos entre los que la Leucoencefalopatía perivenosa con daño de la sustancia blanca y pérdida de mielina, constituyen secuelas autoinmunes "tardías" post - infección primaria, así como también la encefalitis como evento viral directo causado por la infección secundaria y aquellos fenómenos coagulativos terminales que se han traducido por microtrombosis diseminada del encéfalo. **Rev Fac Cien Med (Quito) 2001; 26(2-3): 33-36**

Palabras claves: Dengue hemorrágico: enzima inmuno análisis (EIA), anticuerpo.

Abstract

A fatal case of haemorrhagic dengue in an endemic zone resident is reported; Dengue Virus Type 2 was confirmed by indirect immunofluorescence and IgM ELISA. Epidemiologic, pathogenetic and virologic factors was reviewed. Proeminent clinic and histopathology necropsy neurologic features was analyzed characterized by Perivenous Leukoencephalopathy with white matter damage and myelin loss, like autoimmune late results after primary infection; encephalitis, as direct viral effect of secondary infection and disseminated encephalic microthrombosis as last coagulation events. **Rev Fac Cien Med (Quito) 2001; 26(2-3): 33-36**

Key words: dengue hemorrhagic, enzyme immunoassay (EIA), antibodies.

Introducción

El dengue es una infección aguda producida por un rotavirus que forma parte de los Arbovirus. A nivel ultraestructural son partículas cuyo tamaño oscila entre 45-55 nanómetros de diámetro. Están constituidos por una doble cadena de ARN, una cápsula cúbica icosaédrica y una envoltura lipoprotéica, que los hace lábiles a solventes orgánicos, cambios de PH y temperatura.¹⁻³

Existen varios serotipos del virus, diferenciados antigénicamente y denominados como Dengue 1, 2, 3 y 4.⁴ El principal vector del Dengue es el mosquito *Aedes aegypti*, es un insecto color oscuro, con bandas blancas en las patas y el abdomen.⁵ El mosquito habita entre el nivel del mar y los 1200 metros de altura, es domiciliario y pica en horas de la mañana. La proliferación urbana resulta en criaderos tales como latas, llantas y recipientes de agua, preferentemente limpia. El virus del dengue se transmite por la picadura del mosquito. El hombre parece ser el

único reservorio urbano del virus; a nivel selvático los monos juegan el papel más importante.⁶

El mosquito vector hembra, hematófago se infecta alimentándose al picar a la persona infectada, luego de lo cual el virus se encuentra en las glándulas salivales del insecto desde donde va a ser transmitido a otra persona susceptible.⁷ El período de multiplicación viral en el vector se encuentra afectado por la temperatura, siendo la ideal 30°C o más, estando evidenciado que este período extrínseco no se cumple a temperaturas menores a la indicada. No existe la transmisión de persona a persona.

Epidemiología

El primer brote de dengue hemorrágico se reportó en las Filipinas en 1954, actualmente la enfermedad se encuentra ampliamente distribuida en el continente asiático ya ha producido unos 20.000 fallecimientos desde entonces.

En 1977 la epidemia de Cuba por dengue tipo 1 inmunizó al 45% de la población urbana y en 1981 se produjo otra epidemia por dengue 2 que ocasionó el

Dirección para correspondencia: Dr. Guillermo López A., Servicio de Citología, Hospital Solca, Quito - Ecuador.

cuadro severo de dengue hemorrágico, que causó 158 muertes y casi 350.000 casos reportados, constituyéndose en el mayor brote de dengue hemorrágico en el continente americano. A partir de entonces se han reportado epidemias en casi todos los países Centro y Sudamericanos.⁷⁻¹³

Existe suficiente evidencia para aceptar la presencia de un fenómeno inmunológico en la génesis del shock por dengue (dengue hemorrágico), siendo el primer factor predisponente la inmunidad previa, adquirida con la infección primaria.¹⁴⁻¹⁶

Otros factores son edad, sexo, raza y enfermedades crónicas tales como asma, anemia falciforme y diabetes mellitus.^{17,18}

Patogénesis

En base a numerosos estudios seroepidemiológicos se ha logrado determinar que cuando existen 2 ó más serotipos de dengue circulando en el ambiente, ocurre una respuesta inmunológica anormal del huésped.

Durante la infección primaria por un serotipo particular de dengue, la respuesta inmune normal involucra la presencia de anticuerpos y la inmunidad mediada por células permiten la recuperación de esta infección.

Durante la infección secundaria, si esta ocurre con un serotipo homólogo, la memoria linfocítica del huésped elimina el virus y no se produce enfermedad. Si la infección ocurre con un serotipo heterólogo, anticuerpos potenciadores no neutralizantes liberan linfocinas que a través de sus efectos sobre la permeabilidad vascular, complemento y coagulación pueden producir el shock. Esta evolución mucho más complicada tiene una mortalidad de hasta 15 % en los pacientes afectados.^{19,20}

Manifestaciones clínicas neurológicas

Las manifestaciones neurológicas, a excepción del síntoma cefalea, no constituyen elementos importantes para el diagnóstico de la enfermedad. sin embargo la afectación del sistema nervioso puede ocasionar complicaciones graves que amenacen la vida del paciente.²¹ Los síntomas generales como coriza, mialgias, artralgias, linfadenopatías y erupción papular, purpúrea o petequial (que no deben confundirse con dengue hemorrágico) son claves diagnósticas. Las infecciones heterotípicas hemorrágicas (hematemesis y melenas), náuseas, vómitos, hepatomegalia, obligan a hospitalización y tratamiento del paciente.

Diagnóstico virológico

1) *Aislamiento del virus:* En cultivo celular, por medio de la inmunofluorescencia indirecta o, en mosquitos u otros animales susceptibles.^{22,23} También el diagnóstico en material de biopsia especialmente de los órganos del sistema retículo endotelial como mé-

dula ósea, bazo, hígado y ganglios linfáticos en los que mediante inmunofluorescencia directa o inmunohistoquímica se detectan antígenos virales.

Otras pruebas como la hibridación con sondas de ARN, PCR, Western Blot, o la determinación de nucleótidos distintivos de flavivirus, determinan el origen y distribución geográfica de los virus, sin embargo, su empleo no está al alcance de la mayoría de laboratorios.^{24,25}

2) *Pruebas inmunológicas:* permiten la detección de anticuerpos IgM, IgG, y antígenos virales, siendo las más utilizadas: la prueba de hemaglutinación: los eritrocitos de ganso no aglutinan en presencia del suero del enfermo, ya que la aglutinación normal en presencia del virus se encuentra bloqueada por la reacción antígeno-anticuerpo.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 32 años, blanca, ocupación auxiliar de enfermería, residente en el Municipio de Caxias, estado de Río de Janeiro, Brasil. No refiere antecedentes patológicos personales o familiares de importancia. Como antecedente epidemiológico, es habitante de zona epidémica de dengue en el área norte de la ciudad de Río de Janeiro.

Paciente presentó cuadro de ocho días de evolución con fiebre, cefalea y mialgia. Doce hora antes del ingreso presentó desorientación en tiempo y espacio, disminución del nivel de conciencias, las que fueron profundizándose hasta el estado de coma y muerte. Se realizaron exámenes de laboratorio como: inmunofluorescencia indirecta positiva para dengue virus tipo 2, Elisa IgM positiva para dengue virus y otros exámenes de gabinete.

Se realizó autopsia de sistema nervioso central, encontrándose un cerebro con peso de 1400 gr (Ref. 1250 - 1400).

Se realizan cortes tomográficos, observándose un punteado vascular en la sustancia blanca "aspecto tigróide". Microscópicamente los cortes mostraban edema cerebral con alargamiento de los espacios de Virchow-Robin; manguito inflamatorio perivascular constituido por linfocitos y macrófagos, edema vacuotal y desmielinización perivenosa, microtrombos de fibrino en pequeños vasos.

El diagnóstico patológico en SNC fue leucoencefalopatía perivenosa a consecuencia de fiebre hemorrágica del dengue.

Discusión

En el caso particular presentado, los antecedentes epidemiológicos se inclinan hacia un predominio del sexo femenino, atribuido a una mayor inmunocompetencia de la mujer, aunque este sea no significativo estadísticamente. En cuanto a la raza, el balance se inclina definitivamente hacia la blanca, como más susceptible a padecer la infección llegando al

criterio de que la fiebre hemorrágica del dengue "no era enfermedad de negros", lo que se explicaría por las diferencias en antígenos de histocompatibilidad HLA étnicas, lo mismo tiene relación con enfermedades como el asma bronquial, la anemia falciforme, y diabetes que predisponen para el síndrome. Sin embargo dada la mezcla racial existente en mayor o menor grado en los países americanos (ej. Cuba, Brasil), estas consideraciones no pueden extrapolarse a otras regiones de nuestro continente, sino más bien ser objeto de investigación científica en cada nación.

Se presenta el caso con diagnóstico inmunológico de dengue hemorrágico tipo 2 en el que las manifestaciones neurológicas fueron predominantes tanto en la clínica como después del cadáver en el análisis histopatológico de autopsia. Se aclara que los hallazgos en otros órganos y aparatos fueron inespecíficos predominando la congestión capilar especialmente a nivel de lámina propia intestinal, donde este dato fue importante. Se considera que dichas alteraciones inflamatorias encefálicas se manifiestan principalmente por cefalea, mareos, alteraciones del estado de conciencia y convulsiones, y que especialmente estas últimas se observan en aquellos pacientes con complicaciones graves y en estadios finales del shock hemorrágico.²¹ Se reportaron convulsiones en el 12% de los niños afectados durante la epidemia de Saigón de 1960.²²

Los estudios microscópicos evidenciaron edema de la pía-aracnoides y aumento del tamaño de los espacios de Virchow-Robin, no se evidenciaron signos de necrosis neuronal ni de infiltración perivascular, ni tampoco de proliferación aglial. Concluyeron estos autores que las alteraciones anatomopatológicas en la fiebre hemorrágica eran producidas por el daño vascular generalizado.

En 1969 Sarker y colaboradores señalaron la posibilidad de un daño encefálico por ataque directo del virus sobre el SNC.²²

Durante la epidemia de dengue de Cuba en 1977 producida por el virus tipo I, se observaron varios casos de encefalitis y meningoencefalitis como síntomas de la infección inicial por dengue, y otros pacientes que días o semanas después desarrollaron cuadros neurológicos que adoptaron la forma de polirradiculoneuritis aguda idiopática (síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl),¹⁸ y mielitis post infecciosa, que se observaron como complicaciones tardías a la infección clínica, y probablemente están relacionadas con fenómenos de desmielinización. Debe aclararse que en esta epidemia no hubieron casos de shock por dengue.

En la infección secundaria, dengue hemorrágico propiamente dicho, se ha descrito formas neurológicas de encefalitis o meningoencefalitis en la etapa aguda de la enfermedad, pero no se han señalado com-

plicaciones neurológicas "tardías".²¹

Estos acontecimientos hacen suponer que en el síndrome de shock por dengue, los síntomas neurológicos son producidos por una afectación directa del SNC por el virus, mientras que en una infección primaria los cambios encefálicos serían indirectos producidos por cambios de la permeabilidad vascular y ulteriormente inducidos por la facilitación inmunitaria. En el caso en cuestión, se observa una gama de fenómenos patológicos en el SNC, que principalmente se caracterizan por la inflamación perivascular, con presencia de macrófagos que ingieren los constituyentes virales irritantes y los mueven hacia el espacio perivascular, en las cerebritis.

Leucoencefalopatía es un fenómeno posterior que implica daño de sustancia blanca, con pérdida de mielina y presencia de macrófagos, lo que ilustra perfectamente con el método histoquímico de la hematoxilina fosfotungstática.

Los nódulos gliales, se observan circundando neuronas muertas o en otros procesos inflamatorios, desmielinizantes y degenerativos. La microglia activada es presuntamente importante en las condiciones degenerativas. Todo este espectro inflamatorio estaría en relación con secuelas desmielinizantes autoinmunes "tardías" post infección primaria, así como con los eventos directos virales sobre el SNC., causados por la infección secundaria, y aquellos fenómenos coagulativos terminales que se han traducido por microtrombosis diseminada del encéfalo.

Bibliografía

1. Senado D. et.al.: Fiebre hemorrágica dengue. Cuadro clínico y complicaciones. Rev Cub Med 1984; 23:100-7.
2. Carmona J.: El virus del dengue hemorrágico. Temas microbiológicos. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín.
3. Velásquez G. et.al.: Memorias seminario taller nacional. Dengue: Manejo clínico, epidemiológico y del vector. Medellín. 1989; Octubre, 19-20.
4. Barrera R. et.al.: Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. Rev. Panam. Salud Pública/Public Health 2000; 8 (4): 225 - 233.
5. Valderrama R.: Aedes aegypti, vector del dengue. Temas microbiológicos, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín. 1990; 11 (1): 17 -19.
6. Blok et. al.: Isolation and characterization of dengue viruses serotype 1 from an epidemic in northern Queensland, Australia. 1988; Arch Virol 100 (3 - 4): 213 - 220.
7. Aaskov J. Et. al: Failure of a dengue 1 sub unit vaccine to protect mice against a lethal dengue virus infection. Am J Trop Med Hyg. 1988; 39 (5): 511 -519.
8. Figueredo R. et. al.: Diagnóstico, tratamiento y control del dengue en la República del Perú: informe final. 1990; OPS.
9. Padilla O et. al.: Encuesta sero epidemiológica de dengue en la ciudad de Choluteca. Rev. Med. Hondureña

- 1990; 58 (3): 170 - 3.
10. <http://www.who.int/wer:weekley epidemiological record releve épidémiologique hebdo nadaire 2000; 75: 193-200>.
 11. Dengue hemorrágico en el estado de Aragua. Informe preliminar. Bol venezolano de Infectol 1990; 1 (4):34-7.
 12. Kouri G. et al.: Epidemia de dengue en Nicaragua 1985; Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 1991, 33 (5): 365 - 71.
 13. Caraballo A. Hernández J.: Brote de dengue en San José de Guaribe, Venezuela: Reporte preliminar. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1991;33(5):413-5.
 14. Antuñano F., et. al: Desarrollo de agentes inmunizantes contra el dengue Re. Panam. Salud Pública/Public Health 2000; 7 (5): 285 - 90.
 15. Halstead SB. Inmune enhanced of viral infections. Progress in alergía. 1982; 31:301 - 364 Ed. Kallos, P., B. Karger Switzarland.
 16. Bravo, et. al.: Why dengue haemorrhagic fever in Cuba?1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome. Trans Roy Soc Trop Med Hyg. 1987; 81 (5): 816 - 820.
 17. Martínez E. et. al.: Algunos factores individuales en la fiebre hemorrágica del dengue. Arch Domin. de Ped. 1988; 24 (3) 75 - 78.
 18. Taurel - López E. Dengue. Revisión. Invest Clin. 1991; 32 (4): 202 - 217.
 19. Halstead S. Dengue hemorrhagic fever, a public health problem and a field for reserch. Bull. WHO. 1980; 58 (1): 1-21.
 20. Vásquez S. et. al: Detección de IgM contra el virus del dengue en sangre absorbida en papel de filtro 1998; 3(3): 174-78.
 21. Cabrera J. Et. al.; Alteraciones electroencefalográficas en la fiebre hemorrágica del dengue. Revisión sobre sus manifestaciones neurológicas. 1984; 468-477.
 22. Puri B., et. a.: A rapid method for detection and identification of flaviviruses by polymerase chain reaction and nucleic acid hibridization. 134 (1-2):29-37.
 23. Patarapotikul J., et.al.: Western blot analysis of anti-guens specifically recognized by natural immune responses of patients with Japanese encephalitis infections. Sout Asian J. Trop med Public Health. 1993; 24(2): 269-76.
 24. Chow VT. et. al.: Use of NS3 consensus primers for the polymerase chain reation amplification and sequencing of dengue viruses and other flaviviruses. Arch Virol 1993; 133 (1-2):157-70.
 25. Alvarez D. et. al.: Reacción en cadena de la polimera-sa para la detección rápida y determinación del sero-tipo de virus del dengue en muestras clínicas 1998; 4(1): 1.5.