



Caso clínico

Respuesta autoinmune en niños con dengue. Reporte de casos

Zoilo Morel^{a,*} y Andrea Ramírez^b

^a Servicio de Pediatría, Reumatología Pediátrica, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

^b Servicio de Pediatría, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de diciembre de 2012

Aceptado el 3 de julio de 2013

On-line el 22 de marzo de 2014

Palabras clave:

Dengue

Respuesta autoinmune

Síndrome hemofagocítico

Síndrome de activación de macrófagos

R E S U M E N

El dengue es una enfermedad infecciosa producida por el virus del dengue (VD), que puede evolucionar hacia fiebre hemorrágica dengue y síndrome de choque por dengue. El VD es causante de la producción de autoanticuerpos contra células humanas. Una amplia variedad de factores han sido asociados al síndrome de activación de macrófagos, incluyendo infecciones, fármacos y enfermedades autoinmunes de base (lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico). Presentamos 3 casos de pacientes que desarrollaron clínicamente una respuesta autoinmune relacionada con una infección por VD. Nuestro país actualmente presenta casos de dengue en forma endémica, con respuestas hiperinmunes. Por lo tanto, el médico tratante debe pensar en esta posibilidad ante la presencia de afecciones no comunes.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Autoimmune response in children with dengue. Case reports

A B S T R A C T

Dengue is an infectious disease caused by the dengue virus (DV), which can progress to dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. DV causes the production of auto-antibodies against human cells. A variety of factors have been associated with macrophage activation syndrome, including infections, drugs and autoimmune pathologies (systemic lupus erythematosus, systemic onset juvenile idiopathic arthritis). We present three cases of patients that clinically developed an autoimmune response related to a DV infection. Our country currently has endemic cases of dengue, with hyperimmune responses. Therefore, the physician should consider this possibility in the presence of unusual conditions.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Dengue

Autoimmune response

Hemophagocytic syndrome

Macrophage activation syndrome

Introducción

El dengue es una enfermedad infecciosa producida por el VD, que puede evolucionar hacia fiebre hemorrágica dengue y síndrome de choque por dengue (SCD)^{1,2}. La infección viral también puede causar respuestas inmunitarias anormales. La autoinmunidad se caracteriza por la generación de autoanticuerpos y la activación de linfocitos autorreactivos, que se han demostrado en una serie de patógenos virales. Estudios anteriores indican que el inicio de la respuesta autoinmune en el dengue es parte de la patogénesis de la enfermedad, pudiendo esta afectar a diferentes órganos y sistemas³.

Presentamos 3 casos pediátricos con respuesta autoinmune relacionada a infección por el VD.

Caso 1

Escolar de sexo masculino, de 8 años de edad, con fiebre de 8 días de evolución, dolor abdominal de 4 días de evolución en el epigastrio y el hipocondrio derecho, que se acompaña de distensión abdominal, dolor articular y decaimiento del estado general. Exploración física: taquicárdico, taquipneico, derrame pleural bilateral, abdomen globoso, con circulación colateral, hígado a 8 cm del reborde costal derecho y bazo a 12 cm del reborde costal izquierdo. La fiebre persistió después de 14 días, con adenomegalias retroperitoneales. Se realizó una biopsia ganglionar que fue negativa para neoplasia. La serología para hepatitis, la reacción de Widal y Hudleson, el monostest, los anticuerpos isotipo IgM contra toxoplasmosis, el RK39 y los anticuerpos isotipo IgM contra CMV todos fueron negativos. Los anticuerpos isotipos IgG e IgM contra el VD fueron positivos. Los cultivos fueron negativos. Tuvo además proteinuria con hipoalbuminemia, bicitopenia (leucocitos 2.500/ml, plaquetas 80.000/mm³) e hipocomplementemia. El anticoagulante

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zoiloma@hotmail.com (Z. Morel).

lúpico fue negativo; los anticuerpos anticardiolipina isotipo IgM fueron positivos, el C3 y el C4 fueron normales, los anticuerpos antinucleares (AAN) y los anti-ADN fueron negativos. Posteriormente, tuvo mejoría sin tratamiento, y se le dio de alta en buen estado general.

Caso 2

Preescolar de sexo masculino, de 3 años de edad, con fiebre de 7 días de evolución; tenía lesiones en la piel de 7 días de evolución, de predominio en el tronco y los miembros superiores, tipo máculas eritematosas, y petequias de distribución universal. Tenía también dolor abdominal de 2 días de evolución. Exploración física: taquicárdico, taquipneico, con petequias. Murmullo vesicular rudo bilateral, disminuido en la base derecha. Abdomen globoso, hígado a 3 cm del reborde costal derecho y bazo a 2 cm del reborde costal izquierdo. La radiografía de tórax mostró condensación en la base derecha. Por medio de ecocardiograma, se detectó un derrame pericárdico mínimo. En la ecografía abdominal se apreciaron hepatoesplenomegalia y líquido libre en el abdomen. El antígeno NS1 del dengue fue positivo. Tuvo persistencia de la fiebre por 3 semanas, con hepatomegalia a 9 cm del reborde costal derecho y bazo a 3 cm del reborde costal izquierdo, con ictericia. La serología para hepatitis, así como los anticuerpos isotipo IgM contra CMV, Epstein-Barr, toxoplasmosis y VIH, todos fueron negativos. Los antígenos febriles, los AAN, los anti-ADN y el factor reumatoide (FR) también fueron negativos. La médula ósea fue normal en un aspirado. Se diagnosticó síndrome de activación de macrófagos por: fiebre, leucopenia con neutropenia (leucocitos 3.000/ml, neutrófilos 900/ml), anemia (hemoglobina 8,2 g/dl), hepatoesplenomegalia, triglicéridos 470 mg/dl e hiperferritinemia de 1.150 mg/dl. Se iniciaron bolos de metilprednisolona, con lo que hubo mejoría del estado clínico y desaparecieron la ictericia, las visceromegalias y la fiebre. Se le dio de alta posteriormente.

Caso 3

Lactante masculino de 3 meses de edad, con fiebre de 4 días de evolución, además de vómitos y diarrea de 2 días de evolución. Exploración física: abdomen globoso, hígado a 3 cm del reborde costal derecho. Una ecografía abdominal mostró hepatoesplenomegalia, pared vesicular engrosada y líquido libre en el abdomen. El antígeno NS1 del dengue fue positivo. Tuvo anemia (hemoglobina 8,0 g/dl) en aumento progresivo, con hepatomegalia también en aumento hasta 6 cm del reborde costal derecho. La serología para hepatitis, así como los anticuerpos isotipo IgM contra CMV, Epstein-Barr, toxoplasmosis y VIH, fueron negativos. Los antígenos febriles, los AAN, los anti-ADN y el FR fueron todos negativos. El aspirado de médula ósea fue normal. Se le hizo diagnóstico de síndrome de activación de macrófagos por: fiebre, hepatoesplenomegalia, leucopenia con neutropenia (leucocitos 3.500/ml, neutrófilos 1.100/ml), anemia (hemoglobina 8,0 g/dl), hipertrigliceridemia de 383 mg/dl e hiperferritinemia de 3.828 mg/dl. Se iniciaron bolos de metilprednisolona, con mejoría del estado clínico, disminución de las visceromegalias y mejoría hematológica. Posteriormente, fue dado de alta.

Discusión

En la actualidad, se considera que hay varios mecanismos que podrían explicar la asociación de la autoinmunidad y la infección viral, incluyendo el mimetismo molecular, la activación celular y la persistencia viral. Estudios anteriores mostraron que el VD es causante de la producción de autoanticuerpos contra células humanas. El VD es un importante patógeno infeccioso en todas las regiones tropicales y subtropicales del mundo¹⁻⁴.

Tabla 1

Pautas para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica: protocolo LHH 2004

1. Diagnóstico molecular consistente con LHH

2. Criterios diagnósticos de LHH cumplidos (5 o más de los 8 criterios a continuación)

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias (que afectan 2 de los 3 linajes en sangre periférica): hemoglobina < 9,0 g/l (en lactantes de menos de 4 semanas: hemoglobina < 10,0 g/l), plaquetas < 100.000/mm³ recuento de neutrófilos < 1.000/mm³
- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia: triglicéridos ≥ 265 mg/dl, fibrinógeno ≤ 1,5 g/l
- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o de líquido cefalorraquídeo: sin evidencia de malignidad
- Baja o nula actividad de las células «natural killer» (según la referencia de laboratorio)
- Ferritina sérica elevada (≥ 500 mg/l)
- CD25 soluble por encima del límite normal para la edad

El diagnóstico de LHH puede realizarse con uno o ambos criterios descritos en la tabla.

Fuente: Dapena Díaz et al.¹⁴.

Los mecanismos patogénicos del dengue hemorrágico (DH) y el SCD, causados por la infección del VD, siguen sin resolverse. Los pacientes con DH/SCD se caracterizan por diversas manifestaciones, incluyendo la trombocitopenia grave, la pérdida vascular y la hepatomegalia. Además de los efectos de carga del virus y la variación del virus, las respuestas inmunitarias anormales del huésped después de la infección por VD también pueden dar cuenta de la progresión de DH/SCD. En realidad, la autoinmunidad está implicada en la patogénesis de numerosas infecciones virales, tales como el VIH, el virus de la hepatitis C humana, el CMV humano, el virus herpes simple, el virus de Epstein-Barr y el VD. Los anticuerpos dirigidos contra la proteína no estructural VD 1 (NS1) muestran reactividad cruzada con plaquetas humanas y células endoteliales, que conducen a daño en las células endoteliales y las plaquetas, así como activación inflamatoria. Estos resultados, así como la hipótesis de que el anti-VD NS1 está implicado en la patogénesis del dengue y de DH/SCD, pueden facilitar la aparición de información importante en el desarrollo de la vacuna contra el dengue⁵⁻⁸.

Una amplia variedad de factores han sido asociados con el síndrome de activación de macrófagos. Estos incluyen infecciones (Epstein-Barr, varicela, Coxsackie, parvovirus B19, hepatitis A, Salmonella, Pneumocystis jiroveci, enterococos, leishmaniasis, entre otros), fármacos (aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, metotrexato, etanercept, anakinra, sales de oro, sulfasalazina y morniflumato) y enfermedades autoinmunes de base (lupus eritematoso sistémico y artritis idiopática juvenil de inicio sistémico)⁹⁻¹³.

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), que tiene muchas causas genéticas, se caracteriza por inflamación multisistémica. La HLH es un proceso reactivo resultante de la activación prolongada y excesiva de las células presentadoras de antígenos (macrófagos, histiocitos) y de las células T CD8+. La hemofagocitosis, que es mediada a través de CD163, es una característica de los macrófagos activados/histiocitos y es el hallazgo característico que da nombre a la enfermedad. Los hallazgos clínicos predominantes de HLH son fiebre (a menudo persistente), citopenias, hepatitis y esplenomegalia. Para el diagnóstico se utiliza la clasificación del protocolo HLH (tabla 1). Debido a la afectación por esta enfermedad, que amenaza la vida, debe iniciarse cuanto antes la terapia antiinflamatoria, que se compone de glucocorticoides, ciclosporina, etopósido o globulina antitumoral (ATG). El SAM secundario se asocia a enfermedades autoinmunes o infecciones virales, con una tasa de mortalidad significativa^{11,14}.

Nuestros pacientes presentaron clínicamente una respuesta autoinmune desarrollada por la infección del VD, que en el primer

caso se autolimitó. Los otros 2 casos se presentaron como un SAM secundario, con buena respuesta a glucocorticoides. Es importante mencionar que los 2 últimos casos no presentaron hemofagocitosis en la médula ósea, pero sí cumplieron con otros criterios para el diagnóstico en cuestión.

Nuestro país actualmente presenta casos de dengue en forma endémica, con respuestas hiperinmunes. Por lo tanto, el médico tratante debe pensar en esta posibilidad ante la presencia de afecciones no comunes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition: World Health Organization; 2009.
2. Ranjit S, Kisson N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:90–100.
3. García G, González N, Pérez AB, Sierra B, Aguirre E, Rizo D, et al. Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. *Int J Infect Dis.* 2011;15:38–43.
4. Jardim DL, Tsukumo DM, Angerami RN, Carvalho Filho MA, Saad MJ. Auto-immune features caused by dengue fever: A case report. *Braz J Infect Dis.* 2012;16:92–5.
5. Lin CF, Wan SW, Cheng HJ, Lei HY, Lin YS. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. *Viral Immunol.* 2006;19:127–32.
6. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 2007;166:95–109.
7. Jain D, Singh T. Dengue virus related hemophagocytosis: A rare case report. *Hematology.* 2008;13:286–8.
8. Nakamura I, Nakamura-Uchiyama F, Komiya N, Ohnishi K. A case of dengue fever with viral-associated hemophagocytic syndrome. *Kansenshogaku Zasshi.* 2009;83:60–3.
9. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:410–5.
10. Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); Update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:35–9.
11. Tiwari LK, Devidayal Das R, Grover S. Rapidly fatal reactive hemophagocytosis syndrome associated with visceral leishmaniasis. *J Ped Infect Dis.* 2011;6:269–71.
12. Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus. A multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3388–99.
13. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:477–81.
14. Dapena Díaz JL, Díaz de Heredia Rubio C, BastidaVila P, Lloret Sales A, Elorza Alvarez I, Olivé Oliveras T, et al. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:110–6.