

COMPROMISO NEUROLOGICO EN NIÑOS CON DENGUE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA

Neurological compromise in children suffering from dengue at Hospital Universitario de Neiva

Gladys Y. Acosta ¹, Jairo Antonio Rodríguez ², Doris Salgado García ³.

Recibido: 9 de abril de 2013 – Aceptado: 24 de junio de 2013

Resumen

Introducción. El dengue es la infección transmitida por vectores más importante del mundo. Existe evidencia de aumento progresivo de las manifestaciones atípicas de la enfermedad, incluyendo compromiso neurológico.

Objetivos: Determinar la asociación de infección por virus dengue (VD) en una cohorte de pacientes hospitalizados con manifestaciones neurológicas entre del 1 Marzo de 2011 a 31 de Octubre de 2012. **Materiales y métodos.** Estudio de cohorte, descriptivo, prospectivo, de manifestaciones neurológicas del dengue, tanto primarias como secundarias en menores de 15 años atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Neiva. Se midieron IgM e IgG específicas contra VD en suero y líquido cefalorraquídeo, y se realizó tipificación virológica. **Resultados:** De 31 niños ingresados al estudio con síntomas neurológicos 38.7% (12pacientes) fueron positivos para VD, 83,3% con dengue primario y 16,6% secundarios. El 58,3% correspondió a menores de 1 año, no se observaron diferencias en la distribución por género. En las manifestaciones neurológicas las convulsiones febriles fueron el hallazgo predominante, seguidas de encefalitis. El agente causal encontrado principalmente es DEN 1. Los hallazgos imagenológicos no son específicos de la afectación que ocasiona el VD a nivel del SNC. **Conclusiones:** En áreas endémicas se debe descartar infección por VD en pacientes con fiebre y manifestaciones neurológicas. El pronóstico de los pacientes es favorable, la afectación es autolimitada y la recuperación completa sin dejar secuelas.

Palabras claves. Encefalitis dengue, encefalopatía, polineuroradiculopatía, convulsión febril.

Abstract

Introduction: Dengue is an arthropod-borne infection most important in the world. There is evidence of progressive increase of atypical manifestations of the disease, including neurological compromise. **Objectives:** To determine the presence of dengue virus (VD) in a cohort of hospitalized patients with neurological manifestations between March 1, 2011 and October 31, 2012. **Materials and methods:** cohort, descriptive, prospective study to determine neurological manifestations, both primary and secondary, of dengue in children

1. Pediatra, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

2. Inmunólogo. Grupo de Parasitología y Medicina Tropical, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

3. Pediatra, enfermedades infecciosas, Grupo de Parasitología y Medicina Tropical, Universidad Surcolombiana. Pediatra Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Docente del Departamento de Pediatría de la Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

Correspondencia:
Gladys Y. Acosta,
gladys_janeth2610@yahoo.es

under 15 years old hospitalized in the pediatric ward of the University Hospital in Neiva. It was assessed specific IgM, IgG against VD in serum and cerebrospinal fluid and a virological typification analysis was carried out.

***Results:** Twelve (38.7%) out of 31 children with neurological symptoms were admitted in the study and were positive for VD; 83.3% primary dengue and 16.6% with secondary dengue. 58.3% are children under 1 year of age, no differences in gender distribution were observed. The predominant neurological manifestations are febrile seizures followed by encephalitis. The main causative agent found is DEN 1. The imaging findings are not specific to the virus that causes damage of the CNS. **Conclusions:** In endemic areas DV infection must be ruled out in patients with fever and neurological manifestations. The patients' prognosis is favorable, the damage is self-limited and recovery is complete without sequelae.*

***Keywords.** Dengue, encephalitis, encephalopathy, polyneuroradiculopathy, febrile seizure.*

INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad viral transmitida por vectores de más rápida propagación en el mundo. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y en la actual década, de áreas urbanas y periurbanas. Anualmente ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue, y aproximadamente 2,5 millones de personas viven en áreas endémicas.^(1, 2) Las Américas han mostrado la expansión más grande de esta patología en los últimos 10 años⁽³⁾ y en Colombia varios brotes se han presentado siendo el más grande de este siglo el del año 2010⁽⁴⁾. En el departamento del Huila a la semana 52 del 2012 se reportaron en total 5872 casos, de los cuales 164 corresponden a dengue grave, con una tasa de 882 casos por 100.000 habitantes en la cabecera municipal. El municipio de Neiva aporta 52.5% del total de casos del departamento y el 57.1% de los casos de dengue grave.⁽⁵⁾

Hasta el 16 de febrero de 2013 se han notificado 12882 casos de dengue en el país, de los cuales 333 corresponden a dengue grave. El 44 % de los casos se concentra en los menores de 14 años en dengue, y 53% en dengue grave. El departamento del Huila actualmente se ubica

en el octavo lugar de casos de dengue, con 4.8 %; en primer lugar se encuentra Tolima, seguido de Valle, Santander, Norte de Santander y Cundinamarca. La incidencia acumulada es de 25.4 casos por 100.000 habitantes⁽⁶⁾.

El dengue tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan después de un curso clínico benigno y de resolución espontánea, una pequeña proporción progresa a una enfermedad grave⁽¹⁾.

Dentro del curso de la enfermedad por virus dengue se distinguen 3 etapas o fases clínicas evolutivas, en la fase inicial o febril de la enfermedad es donde se pueden presentar trastornos neurológicos.⁽¹⁾

La más frecuente manifestación de afectación del SNC tradicionalmente descrita es la alteración del estado de conciencia. Fisiopatológicamente las complicaciones neurológicas del dengue pueden ser explicadas por los siguientes eventos individuales o asociados: edema cerebral, hemorragia cerebral, hiponatremia, falla hepática fulminante con encefalopatía porto-sistémica, anoxia cerebral, hemorragia microcapilar, y liberación de productos tóxicos, es decir como evento secundario⁽⁷⁾. Sin

embargo, la búsqueda de manifestaciones neurológicas del dengue como evento primario se ha reconocido, admitiendo que anticuerpos anti-dengue pueden promover infección de células del sistema nervioso a través de los receptores FcγR, expresados en células como microglia, astrogliá, entre otras, fenómeno conocido como amplificación dependiente de anticuerpos (ADE). ADE se produce cuando el complejo virus-anticuerpo es internalizado dentro de las células, resultando en una infección con un mayor número de células diana, que conduce a una mayor producción viral⁽⁸⁾.

En segundo lugar, a partir de la demostración de antígenos virales en el LCR que alcanza las estructuras del sistema nervioso central de forma directa⁽⁹⁾.

En la actualidad, se acepta el carácter neurotrópico del VD, al igual que otros arbovirus. Varios estudios han tenido éxito en aislamiento del virus en el LCR por PCR con amplificación del genoma. La medición de inmunoglobulinas en el LCR es también una manera indirecta para evaluar la neurotropismo viral, proporciona una distinción entre anticuerpos producidos directamente en el LCR y los asociados con la difusión favorecida por las alteraciones de la permeabilidad vascular y la alteración de la barrera hematoencefálica⁽¹⁰⁾.

Las manifestaciones neurológicas durante la fase aguda, son resultado principalmente de una reacción inmunológica, con la consecuente inflamación perivascular. Esto acarrea edema cerebral, congestión vascular, hemorragia focal e infiltrados linfocitarios perivasculares, así como diversos focos de desmielinización y formación de inmunocomplejos, responsables de las manifestaciones postinfecciosas⁽¹¹⁾.

Las manifestaciones neurológicas claramente ocurren durante la fase aguda (antes del séptimo día de enfermedad), aunque se

refieren otras después del séptimo día, menos comunes denominadas formas tardías⁽⁸⁾.

Puesto que las complicaciones neurológicas de la enfermedad por virus dengue no son predecibles, se requiere tener conocimiento de la presencia de las mismas durante la enfermedad y la manera de realizar el diagnóstico adecuado cuando se presentan. Para ello es importante tener presente la definición de caso con afectación neurológica (encefalitis dengue)⁽¹²⁾ que la describe para aquellos pacientes con las siguientes características clínicas:

- Fiebre
- Cefalea
- Disminución del estado de conciencia no explicado por: falla hepática aguda, choque, trastorno hidroelectrolítico, hemorragia intracraneal.
- Confirmación por laboratorio: IgM positivo en suero o LCR, neuroimágenes sugestivas de encefalitis viral.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó estudio descriptivo prospectivo. Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 15 años, hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Universitario de Neiva, durante el período comprendido entre marzo 1 de 2011 al 31 de Octubre 2012, con cuadro febril asociado a compromiso de sistema nervioso central y/o periférico, definido por encefalitis viral, parálisis facial, paraparesia flácida, mielitis, síndrome de Guillan-Barré, meningitis viral, encefalo-mielitis aguda diseminada, polineuropatía, mononeuropatía facial, en los cuales el virus dengue pudiese ser el agente etiológico. Para el diagnóstico de dengue se siguió la clasificación revisada de la OMS.

Se realizaron niveles séricos de IgM e IgG cuantitativo mediante ELISA de captura por método Pambio®, tipificación virológica

mediante técnica de reacción en cadena de polimerasa Lanciotti modificada, análisis de LCR con realización de serología.

La infección primaria o secundaria se confirmó por ausencia o presencia de anticuerpos IgG en el suero agudo, respectivamente⁽¹⁾.

Consideraciones éticas. Se realizó firma de consentimiento informado por parte de los padres o cuidadores, además se tuvo en cuenta la confidencialidad e intimidad de la información recopilada durante el estudio.

Fueron excluidos del estudio pacientes con: enfermedades del colágeno, crónicas, neoplasias, cardiopatías, enfermedades psiquiátricas, afectación previa del sistema nervioso o enfermedad secular del sistema nervioso.

El seguimiento clínico se llevó a cabo durante su estancia hospitalaria y extra hospitalario a las 2 semanas del egreso de la institución.

RESULTADOS

Se captaron 34 pacientes, con manifestaciones neurológicas, de los cuales 3 fueron excluidos del estudio, 1 tenía retardo mental, 2 trastornos psiquiátricos.

Del total de la muestra para el análisis descriptivo de la población objeto se encontró positividad para serología dengue IgM Pambio® en 12 pacientes, correspondiendo a 10 primarios y 2 secundarios.

De los 12 pacientes, 3 cursaron con diagnóstico de encefalitis viral, 2 de ellos debutaron con convulsión febril; un paciente con diagnóstico de cerebelitis postinfecciosa asociado a movimientos anormales y los 8 restantes con diagnóstico de ingreso de convulsión febril, uno de los cuales ingresó en status convulsivo resuelto.

Los pacientes seropositivos, 9 corresponden a

sexo masculino y 3 pacientes a sexo femenino. Se demostró fiebre en todos los casos, con una mediana de 3 días con un rango mínimo de 1, máximo 12 días.

Las manifestaciones neurológicas se presentaron tempranamente, con una media de 2,9 días, siendo la convulsión febril la más frecuente, seguida de alteración del estado de conciencia en 4 casos.

En los estudios hematológicos solo se evidenció leucopenia en 3 pacientes, con una mediana de 8000 leucocitos/mm³, un rango mínimo de 1600 y máximo de 20800; incluso hay algunos que cursaron con leucocitosis. Ningún paciente cursó con hemoconcentración o trombocitopenia severa. En los niveles de anticuerpos IgG se encontró una mediana de 28,55, un rango mínimo de 22,1 y máximo 38,7 unidades Pambio. Los anticuerpos IgM se encontraron títulos de 40,61 y 42,61 unidades Pambio en infección primaria.

La edad de los pacientes osciló entre 6 y 120 meses (5 años), con una mediana de 18.5 meses, intervalo de confianza de 95%.

En los resultados concernientes a líquido cefalorraquídeo (LCR), se evidenció escasa pleocitosis, aunque uno de los pacientes presentaba celularidad tan alta como 720 cel/mm³. No se presentaron cambios importantes en la concentración de glucosa. (Tabla1)

De las serologías (IgM) procesadas dos fueron altamente positivas, con valores de 42,7 y 40,61 respectivamente. El estudio virológico se realizó a 10 pacientes, demostrando positividad para DEN-1 en 3 casos; uno de ellos correspondió al paciente con el título mayor de IgM. La determinación de inmunoglobulinas en líquido cefalorraquídeo fue negativa.

Se realizó neuroimágenes a 5 pacientes, los resultados de tomografía axial computarizada

Tabla 1. Análisis de LCR en 10 casos (glucosa mg/dl, proteínas mg/dl, leucocitos cel/mm³)

| | Mediana | Rango |
|-------------------|---------|--------------------------|
| Glucosa | 53 | Mínimo 38 Máximo 71 |
| Proteínas | 23,1 | Mínimo 15 Máximo 64.3 |
| Leucocitos | 112,6 | Mínimo 0 Máximo 720 |

(TAC) no reportaron alteraciones en su lectura, uno de ellos adicionalmente requirió resonancia magnética (RMN) cerebral simple por su cuadro de encefalitis viral y movimientos anormales con resultado normal.

El seguimiento de los pacientes durante la convalecencia evidencio recuperación completa, sin secuelas detectables.

DISCUSIÓN

El dengue tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas⁽¹⁾. Dentro del curso de la enfermedad se distinguen 3 fases: en la primera o febril es cuando pueden presentarse los trastornos neurológicos⁽¹⁾.

En los últimos años, se han incrementado los reportes de alteraciones neurológicas asociadas al dengue, con una frecuencia que varía entre el 0,5 y 6% de los casos. Es interesante que en nuestra serie de 12 casos se demostró infección por dengue en 3 niños, correspondiendo al 9,6%, cifra que supera lo referido en la literatura, pero que podría relacionarse con el cuadro de brote epidémico del departamento del Huila del año 2011, donde circularon los cuatro serotipos, con predominio de DEN-1 y DEN-2. Los resultados serológicos encontrados muestran infección primaria en 10 casos (83,3%) e infección secundaria en 2 casos (16,6%) planteando como posibilidad el carácter neurotrópico de algunos serotipos en momentos de brote, con cuadros primarios

severos como en este caso.⁽⁸⁾

La principal manifestación neurológica encontrada fue la convulsión febril, en su mayoría de forma simple y sin antecedentes convulsivos previos; uno de los pacientes ingreso por status convulsivo febril resuelto.

Las convulsiones febriles se encuentran con gran frecuencia en la población infantil bien sea como síntomas agudos específicos y no específicos de la enfermedad por virus dengue, tal como lo describe la literatura y son los síntomas neurológicos más frecuentemente observados en estos pacientes⁽¹²⁾. Según los hallazgos descritos en la literatura, la afectación del sistema nervioso central, ocurre principalmente con DEN-2 y DEN-3, tanto en las formas primarias como secundarias de la enfermedad⁽¹³⁾. En nuestro estudio es importante destacar la presencia de DEN-1 como agente causal de la manifestación neurológica, descripción no encontrada hasta el momento según los diferentes estudios^(14,15).

Sólo 1 paciente debutó con complicación post infecciosa, con compromiso con de la marcha, similar a un cuadro de cerebelitis, con una evolución favorable y recuperación completa. Esta manifestación es poco referida en la literatura en el grupo pediátrico, sin embargo es un interesante hallazgo encontrado en nuestra casuística.

De los 12 pacientes 3 cursaron con diagnóstico

de encefalitis viral, 2 de ellos debutaron con convulsión febril y posteriormente afectación del estado de conciencia, uno solo presentó alteración del estado de conciencia y en 1 caso movimientos anormales asociados. Se descartó en todos ellos proceso infeccioso bacteriano o micótico. Ningún paciente presentó cuadro de encefalopatía por compromiso hepático, choque o hemorragia secundaria como causa.

Los hallazgos del LCR en este estudio están en relación con lo descrito a nivel de la literatura, en donde los pacientes con diagnóstico de encefalitis evidencian pleocitosis con predominio linfocítico, y en los otros casos podemos encontrar un LCR normal⁽³⁰⁾. Se realizó estudio de anticuerpos en LCR con resultando negativos. Es importante tener en cuenta que la medición de anticuerpos en LCR siempre tiene menor valor que los encontrados a nivel sérico en los pacientes afectados. La negatividad de los anticuerpos en LCR puede estar relacionado con el tiempo de análisis de las muestras, como lo describe Singha et al. con permanencia máximo de un mes, según los diferentes estudios realizados hasta la fecha⁽¹³⁾.

A nivel hematológico ninguno de los pacientes cursó con hemoconcentración, 3 pacientes presentaron leucopenia, de ellos 1 cursó conjuntamente con trombocitopenia, este a su vez tiene como hallazgo a destacar el valor más elevado de IgM correspondiendo a infección primaria y diagnóstico de convulsión febril.

En cuanto a los estudios diagnósticos por imágenes son pocos los cambios evidenciados tanto por TAC como por RMN. A 5 pacientes se realizó TAC cerebral simple, sin encontrar alteraciones, 1 paciente ameritó RMN cerebral simple con diagnóstico de encefalitis viral y movimientos anormales cuyo resultado fue normal. No hay lesiones topográficas descriptivas que orienten hacia etiología por virus dengue específicamente⁽¹²⁾, como si lo están para otras encefalitis virales; aunque algunos describen presencia de edema cerebral en

pacientes que cursan con encefalopatía y otros como Cam et al. muestran afectación del tálamo, ganglios de la base y médula oblonga⁽¹³⁾.

CONCLUSIONES

- En áreas endémicas, se debe descartar infección por virus dengue, en niños con fiebre y manifestaciones neurológicas.
- La manifestación neurológica más frecuente por dengue en la edad pediátrica es la convulsión febril.
- El pronóstico de los pacientes generalmente es favorable, la afectación es auto limitada y la recuperación es completa al terminar la enfermedad sin dejar secuelas a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue financiado en su totalidad por Colciencias y la Universidad Surcolombiana. Los autores expresan sus agradecimientos a la población pediátrica y a los padres por la colaboración sin cuya presencia no hubiese sido factible la realización del estudio. Se declara que los autores no presentan conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva 27, Switzerland 2009.
2. Ranjit S, Kissoon N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:90-100.
3. San Martín JL, Brathwait-Dick O. Integrated strategy for dengue prevention and control in the Region of the Americas. *Rev Panam Salud Pública.* 2007;21:55-63.
4. Instituto Nacional de Salud, Sivigila.

- Bogotá, Colombia. Comportamiento epidemiológico del dengue en Colombia año 2010. Sandra Liliana Bello Pérez.
5. Boletín epidemiológico dengue semana 52 de 2012. Departamento del Huila. Sivigilahuila gmail.com
 6. Instituto Nacional de salud, Sivigila. Bogotá, Colombia. Situación del dengue en Colombia. Febrero 2013.
 7. Puccioni-Sohler M, Soares CN, Papaiz-Alvarenga R, et al. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology*. 2009;73:1413-7.
 8. Han, May H, Walker M, Zunt JR. Neurological infections in the returning international traveler. *Neurology*. 2006; 12:133-58.
 9. Domingues RB, Kuster GW, Onuki de Castro FL, et al. Headache features in patients with dengue virus infection. *Cephalalgia*. 2006;26:879-82.
 10. Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. *Antiviral Res*. 2012;93:2-15.
 11. Kankirawatana P, Chokephaibulkit K, Puthavathana P, et al. Presenting With Central Nervous System Manifestation. *J Child Neurol*, 2000;15:544-7.
 12. Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Neurol India*. 2010;58:585-91.
 13. Singha P. Neurological manifestations of dengue. *Ped Infec Dis*. 2012;4:160-164.
 14. Jackson ST, Mullings A, Bennett F, Khan C, Gordon-Strachan G, Rhoden T. Dengue infection in patients presenting with neurological manifestations in a dengue endemic population. *West Indian Med*. 2008;57:373-6.
 15. Araújo F, Nogueira R, Araujo M de S, et al. Dengue in patients with central nervous system manifestations, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2012;1:677-9.