

Revisión

IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR DENGUE EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES. REVISIÓN DE CASOS

Nelly Colman¹, Aldo Ojeda¹, Yanira Yinde¹, Alicia Aquino¹,
Margarita Duarte¹

¹Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

11/05/2017

Fecha de aprobación

23/05/2017

Palabras claves

Dengue, enfermedades autoinmunes

Introducción: El Dengue es una virosis endémica en Paraguay; en su fisiopatología, diversos estudios reportan alteraciones inmunológicas responsables de desencadenar eventos autoinmunes por inmunocomplejos circulantes, activación del complemento y liberación de citocinas. En este sentido, se considera que los pacientes con enfermedades autoinmunes podrían ser más susceptibles a complicaciones. El objetivo de este trabajo es determinar el efecto de la infección por dengue en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Metodología: Trabajo retrospectivo de corte longitudinal realizado con pacientes del departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas, con diagnóstico de enfermedades autoinmunes (ej. lupus eritematosos sistémico, artritis, etc) e infección por Dengue en el período comprendido entre febrero/2007 a febrero/2012. Se consideraron las variables: diagnóstico, actividad de la enfermedad autoinmune, tratamiento, clasificación clínica del Dengue según la OMS y evolución, que se determinaron en tres momentos: durante la infección aguda, a los 15-30 días y 3 meses.

Resultados: Se incluyeron a 22 pacientes con diagnósticos: lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerodermia, espondiloartropatía, vasculitis, y síndrome antisintetasa. Con respecto al grado de actividad de la enfermedad autoinmune previo a la infección se encontró: sin actividad 8 (36%), actividad leve 11 (50%) y actividad moderada 3 (14%). Se hallaban en tratamiento con inmunosupresores 16/22 pacientes y con corticoides 16/22. La presentación clínica del dengue en los pacientes según la clasificación de la OMS fue la siguiente: 10 (45%) sin signos de alarma, 11 (50%) con signos de alarma y un (5%) dengue grave. En la evolución de la infección viral se observó: 18 (81%) resolución de la infección sin empeorar la enfermedad de base, en un (5%) reactivación de AR y un (5%) caso de empeoramiento de la enfermedad con afectación orgánica nueva, accidente cerebro vascular isquémico en un paciente con AR. Las complicaciones asociadas al dengue se vieron en dos (9%) pacientes: un caso de LES con plaquetopenia/hemorragia en mucosas, con buena evolución posterior y otro con AR que presentó hemorragia del SNC y desenlace fatal. En el seguimiento de la enfermedad autoinmune entre los 15-30 días se observó que continuaron sin actividad: 9, actividad basal sin cambios: 9; exacerbación: Un caso de AR. El seguimiento a tres meses se realizó en 16 de 22 pacientes: sin actividad: 7 (44%), actividad basal sin cambios: 7 (44%), reactivación de enfermedad en dos (12%) pacientes con LES: uno hematológico (anemia, plaquetopenia) y otro cutáneo.

Conclusión: En esta revisión se constató que la infección aguda por dengue en los pacientes con enfermedades autoinmunes ha tenido una tasa baja complicaciones a pesar de observarse un desenlace fatal. El seguimiento demostró que la mayoría de los pacientes

no presentó reactivación o agravamiento de la enfermedad de base, se observó un caso de afectación orgánica nueva. Aunque la muestra es pequeña, podemos inferir que la inmunosupresión usada en estos pacientes con enfermedades autoinmunes no determinó mayor riesgo de formas graves.

IMPACT OF DENGUE INFECTION ON PATIENTS WITH AUTOIMMUNE DISEASE. CASE REVIEW

ABSTRACT

Keywords

Dengue, autoimmune disease

Introduction: Dengue is endemic in Paraguay. Several studies have reported immunological phenomena responsible for triggering immune mediated events due to circulating immune complexes, complement activation and cytokine release. Patients with autoimmune disease could be more vulnerable to complications. The aim of this review is to determine the effect of the infection on autoimmune disease and to determine the severity of Dengue infection in these patients.

Methods: This is a retrospective, longitudinal observational study done with patients from the Rheumatology Department who had autoimmune disease and Dengue infection from february 2007 to february 2012. Baseline autoimmune disease, autoimmune disease activity, treatment, clinical classification of Dengue severity and patient outcome were considered variables, and these were analyzed during acute phase of infection, 15-30 days post infection and 3 months after infection.

Results: 22 patients were included with the following diagnoses: Lupus, Rheumatoid arthritis, Scleroderma, Spondyloarthritis, vasculitis and anti synthetase syndrome. Baseline autoimmune disease activity was categorized as: no activity (8), low (11), and moderate (3). Sixteen patients were taking immunosuppressants and 16 corticosteroids, 3 of them at low doses. Dengue was classified as: without alarm symptoms (10) and with alarm symptoms (11). One patient had severe Dengue. Eighteen patients (81%) had complete resolution of infection without worsening of baseline autoimmune disease, one had disease reactivation and one had new organ involvement, which was a CVA in a Rheumatoid arthritis patient. Complications related to Dengue included: thrombocytopenia with mucosal bleeding in a SLE patient with favorable outcome and a CNS hemorrhage in a rheumatoid patient who died. Evaluation of autoimmune disease 15-30 days post infection revealed no activity in 9 patients, baseline activity in 9 patients and exacerbation in 1 patient. Sixteen patients had follow up at 3 months of which 7 had no activity, 7 had baseline activity and 2 had SLE exacerbation: one hematologic and one cutaneous.

Conclusion: This case review established that despite having one death, acute dengue infection in patients with autoimmune disease had a low rate of complications. Follow up revealed that most patients did not have baseline autoimmune disease worsening or reactivation. There was only one case of new organ involvement. Even though this is a small case series, we can conclude that immunosuppressant therapy used for autoimmune disease did not predispose these patients to more severe forms of the infection.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
dra.nellycolman@gmail.com
(N. Colman)

INTRODUCCIÓN

El Dengue es una virosis endémica en el Paraguay y, como sucede con otras infecciones virales y bacterianas, en los últimos años se ha reportado su probable papel en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes, pudiendo desencadenarlas o exacerbarlas.

El virus del dengue es un arbovirus, pertenecientes al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*. Existen

cuatro serotipos identificados, siendo nombrados del 1 al 4. La transmisión se realiza a través de un vector, el mosquito *Aedes aegypti*, una especie hematófaga diurna que tiene predilección por el medio urbano y posee un radio de vuelo relativamente restringido a las viviendas y espacios circundantes¹⁻³.

En los seres humanos, el virus produce un amplio

espectro de la enfermedad. Las formas clínicas definidas son: la fiebre por dengue o dengue clásico (FD), el dengue hemorrágico (DH) y el choque por dengue (SCD). Sin embargo la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2009, ha elaborado una nueva clasificación del dengue, basado en los datos recogidos por el estudio DENCO (dengue control), de acuerdo a las manifestaciones clínicas de la enfermedad y en particular a la presencia de datos clínicos de severidad (signos de alarma) que indican el momento del pasaje a las formas graves de la enfermedad. Esta clasificación facilita la toma de decisiones terapéuticas en tiempo y forma en los pacientes afectados por la enfermedad^{4,6}.

La mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas pero en algunos casos pueden ser graves, especialmente en presencia de factores de riesgo, como: una segunda infección por dengue, la edad, raza, comorbilidades como las enfermedades autoinmunes y tratamiento inmunosupresor^{4,5}.

Es por eso que el objetivo principal de este trabajo es describir las formas clínicas de presentación del dengue en pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune y la influencia en la actividad de dichas enfermedades en la etapa aguda, en el periodo de convalecencia y a los tres meses de diagnóstico el dengue.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de corte longitudinal, donde se incluyeron pacientes mayores de 16 años de ambos sexos, con diagnósticos de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerodermia, espondiloartropatía, vasculitis, y síndrome antisintetasa, que acudían regularmente al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas, que presentaron el diagnóstico de dengue confirmado por un médico a través de la clínica, el laboratorio y/o nexos epidemiológicos en el período de febrero del 2007 a febrero del 2012.

Se estudiaron las características demográficas (i.e. sexo, edad), el diagnóstico de la enfermedad autoinmune de base, el tipo de tratamiento recibido (corticoides, inmunosupresores), la clasificación clínica del dengue (OMS, 2009): a) sin signos de alarmas b) con signos de alarma y c) dengue grave. La actividad en el LES se determinó por el SLEDAI, en la AR por el DAS28 y en las demás patologías en donde no se cuenta con criterios objetivos de actividad, se consideró como actividad a la presencia de alguna manifestación que re-

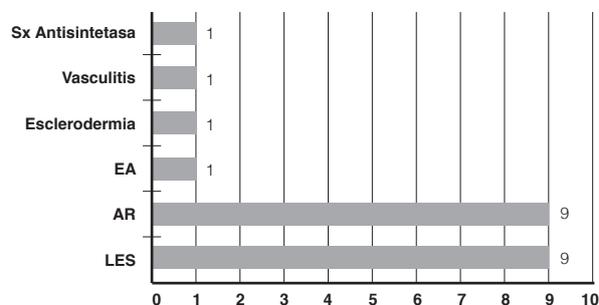
quiera aumentar dosis o cambio de tratamiento que se encontraba tomando en los últimos 6 meses, además del criterio clínico registrado en las historias clínicas. Además se registró la evolución de cuadro viral y su repercusión en la enfermedad de base que fue observada durante la etapa aguda (primeros 7 días), durante el periodo de convalecencia (15 a 30 días) y a los 3 meses de iniciada la infección.

En relación al tratamiento, se considerará el tratamiento inmunosupresor que se encontraba recibiendo en el último mes y se considerará dosis bajas de corticoides a dosis menor o igual de 15 mg/d, mientras que dosis superiores a esto se le considerará como dosis moderadas o altas.

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes, 20 del sexo femenino (91%), con un rango etario de 17 a 74 años y un promedio de 47 años. Las enfermedades autoinmunes más prevalentes en pacientes con diagnóstico de dengue halladas en la población estudiada fueron el LES (40%) y la AR (40%) tal como se observa en el gráfico 1.

Gráfico 1 Diagnóstico de enfermedades autoinmunes. N=22.



Con respecto a la actividad basal de la enfermedad autoinmune previa a la infección por dengue: 8 (36%) pacientes no presentaban actividad de la enfermedad de base, 11 (50%) actividad leve, y 3 (14%) con actividad moderada, ninguno con actividad severa.

En relación al tratamiento al momento del diagnóstico del dengue, 16 pacientes tenían indicado inmunosupresores y 16 pacientes se encontraban con dosis bajas de corticoides, tal y como se observa en la tabla 1.

La confirmación serológica de infección aguda por Dengue se obtuvo en 18 pacientes (81%), en los demás se obtuvo el diagnóstico por nexos epidemiológicos.

En cuanto a la presentación clínica del dengue: 10 (45%) de los pacientes fueron clasificados como den-

Tabla 1 Tratamiento de la enfermedad autoinmune.

Inmunosupresores	N=22
Metotrexato	6
Azatioprina	1
Leflunomida	2
Ciclofosfamida	3
Adalimumab	1
Asociaciones	3
Total	16
Corticoides (Prednisona)	
Dosis bajas <15 mg/d	13
Dosis moderadas 15-30 mg/d	2
Dosis altas >30 mg/d	1
Total	16

que sin signos de alarma, 11 (50%) como dengue con signos de alarma y 1 (5%) como dengue grave.

La evolución de los pacientes en la etapa aguda fue la siguiente: en 18 pacientes (80%) se observó una resolución de la infección viral sin empeorar la enfermedad de base; en un paciente con AR se constató una reactivación de la enfermedad y en otro paciente con AR se constató un accidente cerebro vascular (ACV) isquémico por vasculitis, el cual se encontraba en tratamiento previo con adalimumab y metotrexato sin corticoides. Dentro de las complicaciones hemorrágicas descritas como propias del Dengue, se observó en una paciente con LES una plaquetopenia severa asociada a hemorragia en mucosas, no presente previamente y que evolucionó favorablemente, otra paciente con AR que presentó una hemorragia del SNC con desenlace fatal; la primera paciente recibía dosis moderadas de corticoides y metotrexato y la segunda dosis altas de corticoides y metotrexato más leflunomida.

El seguimiento de la enfermedad autoinmune post cuadro infeccioso entre los 15 y 30 días se pudo realizar en 20 de los 21 pacientes con enfermedades autoinmunes, 9 (43%) pacientes permanecieron sin actividad, 9 (43%) continuaron con la actividad basal sin cambios; 1(7%) presentó reactivación de la AR, y la paciente con AR y ACV isquémico permaneció estable.

El seguimiento a los 3 meses de la enfermedad autoinmune se realizó en 16 de los 21 pacientes, 7 (33%) permanecieron sin actividad, y 7 (33%) con la actividad basal sin cambios. Se constató reactivación de la enfermedad post dengue en 2 (10%) pacientes con LES, una con actividad hematológica moderada (anemia y leucopenia) y la otra con exacerbación de síntomas cutáneos.

DISCUSIÓN

En la actualidad, el dengue es la virosis transmitida por mosquitos más importante en el mundo. Estu-

dios previos han objetivado que en los últimos 50 años, la incidencia se ha incrementado 30 veces. Se estima aproximadamente 50 millones de infecciones cada año con 500.000 casos de dengue hemorrágico y 22.000 muertes, principalmente entre los niños. El virus del Dengue es considerado endémico en Paraguay, llegándose a detectar la circulación de los 4 serotipos en varias epidemias desde el año 1988^{7,8}. No obstante no se cuenta con registros nacionales sobre la coexistencia y evolución de pacientes con patología autoinmune y diagnóstico de dengue.

En este trabajo hemos observado 22 casos de pacientes con patología autoinmune y diagnóstico de dengue en el periodo del estudio. Las características del dengue son similares en varios aspectos a las enfermedades autoinmunes en especial a las colagenopatías, pues ambos pueden cursar con fiebre, artralgias, mialgias, leucopenia, plaquetopenia, etc. Distinguir si los signos y síntomas son debidos al dengue o a la actividad de la enfermedad autoinmune puede representar un reto para el clínico o el reumatólogo a cargo.

Se han reportado varios casos en la literatura de eventos autoinmunes coincidentes con el cuadro agudo de Dengue^{9,10}; así mismo se han descrito casos donde el dengue fue el detonante para este tipo de patología¹¹. Sin embargo no se ha detectado una asociación entre la presencia de una patología autoinmune y una mayor gravedad del cuadro provocado por el virus del dengue¹².

Los pacientes con enfermedades del sistema inmunológico podrían considerarse más susceptibles a complicaciones, tanto por la infección del dengue o por la patología de base, de esta forma varios factores influirían en su pronóstico, como el uso de corticoides e inmunosupresores o el grado de actividad de la patología autoinmune al momento de la infección. En el Dengue hemorrágico por ejemplo existe una amplia respuesta inmune mejorada, que resulta en la formación de complejos inmunes circulantes, la activación del complemento, aumento de la liberación de histamina y liberación masiva de citoquinas en la sangre, que puede dar origen a muchas características clínicas que pueden variar según el sistema inmune del individuo que la padece².

En el presente estudio hemos constatado que la infección aguda por dengue en los pacientes con enfermedades autoinmunes ha tenido una baja tasa de complicaciones graves. A pesar que el 50% de los pacientes cursaron con signos de alarma, sólo dos casos fueron graves, y uno de ellos presentó un desenlace fatal. Considerando que la mayoría de los casos se

encontraban en tratamiento con corticoides e inmunosupresores, no se observó una mayor gravedad de la infección por dengue en estos pacientes, no obstante se requieren de estudios con un mayor número de pacientes para realizar este análisis.

Este trabajo analizó el impacto de la infección por dengue en los pacientes con enfermedades autoinmunes, tanto en la presentación clínica y la evolución de la infección viral en sí, como su influencia en la actividad de la enfermedad de base. En el seguimiento de la actividad en la enfermedad autoinmune en estos pacientes, desde la infección hasta las 12 semanas posteriores al mismo, se pudo constatar que la mayoría cursó de manera favorable sin datos clínicos de reactivación o empeoramiento en la mayoría de los casos.

El aporte de este trabajo a la casuística clínica se considera de suma importancia, debido a que son escasos los trabajos publicados de infección por dengue en pacientes con patología autoinmune en Paraguay.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durán C. A., Lanza T. M, Plata J.A. Fisiopatología y diagnóstico del dengue: revisión. REV MED HONDUR. 2010; 78(3): 136-40.
2. Jardim D., Leonardo F., Tsukumo D., Miti L., Angerami R., Carvalho M., et al. Autoimmune features caused by dengue fever: a case report. Braz J Infect Dis [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Nov 22]; 16(1): 92-95.
3. Martínez Torres, E.. Dengue. Estud. av.[online]. 2008, vol.22, n.64 [cited 2012-03-22], pp. 33-52 .
4. Dengue: Tratamiento, Prevención y control. Nueva Edición 2009. A jointpublication of the World Health Organization (WHO) and the SpecialProgramme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR).
5. Schmidt AC. Response to dengue fever, the good, the bad, and the ugly?.N Engl J Med. 2010;363(5):484.
6. Srikiatkachorn A, Rothman AL, Gibbons RV, Sittisombut N, Malasit P, Ennis FA, et al. Dengue, how best to classify it. Clin Infect Dis. 2011 Sep;53(6):563-7.
7. Impact of Dengue: World Health Organization. [<http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>].
8. Historia del Dengue en Paraguay: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay. Disponible en: http://dengue.mspbs.gov.py/index.php?option=com_content&view=article&id=86&Itemid=135
9. Karunatilaka D. H., De Silva J. R., Ranatunga P. K., Gunasekara M. R.,Faizal M. Purpura fulminans in dengue hemorrhagic fever.Indian j med sci. 2007; 61 (8).
10. Chen WH. An unusual transitory increase of lupus anticoagulant in dengue virus infection complicated with cerebral ischaemia. J Inf. 2006; 52 (3):87-91.
11. Agüero S., Toloza S., Lejtman N., S. Orellana Barrera S., G. Guaraz G. Manifestaciones clínicas y bioquímicas asociadas a infección por virus del dengue en pacientes con enfermedades reumáticas durante un brote epidémico en la provinciade Catamarca, República Argentina. Rev Arg Reumatol. 2011; 22 (3): 14-28.
12. Rajadhyaksha A, Mehra S. Dengue fever evolving into systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. J Med Assoc India. 2000; 98 (7): 391-3.