

Artículo Original

Manifestaciones autoinmunes en pacientes con dengue. Casuística en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, Paraguay

Autoimmune manifestations in patients with dengue. Casuistry in the Departamento de Medicina Interna of the Hospital Nacional, Paraguay

Dora Elizabeth Montiel de Jarolin¹ 

Estela Torres de Taboada¹ 

Magalí Silvia Jarolin Montiel² 

Verónica Raquel Taboada Torres³ 

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional, Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay.

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

³Universidad Católica “Nuestra Señora de la Asunción”, Facultad de Ciencias de la Salud. Asunción, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: en los últimos años se notifican cada vez más manifestaciones autoinmunes relacionadas con la infección por dengue. El dengue es una infección viral transmitida por la picadura de las hembras infectadas de mosquitos del género Aedes, es frecuente en los países tropicales y subtropicales de todo el mundo.

Objetivo: reportar las características clínicas de las manifestaciones autoinmunes en pacientes infectados con el virus del dengue internados en el Hospital Nacional.

Autor correspondiente:

Dra. Dora Elizabeth Montiel de Jarolín. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional, Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay.

Correo electrónico: dradoramontiel@hotmail.com

Artículo recibido: 08 octubre 2020

Artículo aprobado: 21 noviembre 2020

 Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), Commons, que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

Como citar este artículo: Montiel de Jarolín DE, Torres de Taboada E, Jarolín Montiel MS, Taboada Torres VR. Manifestaciones autoinmunes en pacientes con dengue. Casuística en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, Paraguay. Rev. Nac. (Itauguá). 2020;12(2):093-106

Metodología: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de casos de pacientes con infección por el virus del dengue internados durante la epidemia de dengue 2016, 2019 hasta julio 2020, en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional. El diagnóstico de la infección por el virus del dengue fue realizado, por el cuadro clínico, el antígeno NS1 y la serología IgM positivo.

Resultados: presentamos siete casos. Tuvieron manifestaciones neurológicas tres pacientes (dos mujeres y un varón), una mujer desarrolló una neuritis óptica aislada, dos presentaron síndrome de Guillain-Barré, un caso en el curso de la infección por dengue y el otro con dengue asintomático. Cuatro pacientes presentaron manifestaciones hematológicas, 2 con anemia hemolítica autoinmune, una mujer presentó purpura trombocitopenia trombótica, con buena respuesta con sesiones de plasmaféresis, una mujer portadora de purpura trombocitopénica inmune, presentó recaída de la enfermedad en el día 7 de la infección por dengue.

Conclusión: el síndrome de Guillain-Barré y la anemia hemolítica fueron las manifestaciones autoinmunes más frecuentes.

Palabras clave: dengue, enfermedades autoinmunes, síndrome de Guillain-Barré

ABSTRACT

Introduction: in recent years, more and more autoimmune manifestations related to dengue infection have been reported. Dengue is a viral infection transmitted by the bite of infected female mosquitoes of the genus *Aedes*, it is common in tropical and subtropical countries around the world.

Objective: to report the clinical characteristics of autoimmune manifestations in patients infected with dengue virus admitted to the Hospital Nacional.

Methodology: observational, descriptive and retrospective study of cases of patients with dengue virus infection hospitalized during the dengue epidemic 2016, 2019 until July 2020, in the Departamento de Medicina Interna of the Hospital Nacional. The diagnosis of dengue virus infection was made, based on the clinical picture, the NS1 antigen and the positive IgM serology.

Results: we present seven cases. Three patients (two women and one man) had neurological manifestations, one woman developed isolated optic neuritis, two presented Guillain-Barré syndrome, one case in the course of dengue infection and the other with asymptomatic dengue. Four patients presented hematological manifestations, 2 with autoimmune hemolytic anemia, a woman presented with thrombotic thrombocytopenia purpura, with a good response with plasmapheresis sessions, a woman with immune thrombocytopenic purpura, presented relapse of the disease on day 7 of the dengue infection.

Conclusion: Guillain – Barré syndrome and hemolytic anemia were the most frequent autoimmune manifestations.

Key words: dengue, autoimmune diseases, Guillain-Barré síndrome

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha informado cada vez más, manifestaciones autoinmunes en el curso de la infección por dengue.

El dengue es una infección viral producida por un arbovirus, de la familia flaviviridae⁽¹⁻³⁾. El virus del dengue (DENV) se clasifica en cuatro serotipos distintos, DENV 1-4. Se ha reportado en el Paraguay 53.303, casos de dengue distribuidos en 19 regiones, desde diciembre 2019 a julio 2020⁽¹⁾.

El dengue produjo varias epidemias en el Paraguay desde el periodo 1988-89⁽¹⁾. Los cuatro serotipos han circulado en las diferentes epidemias (DENV 1-4), la enfermedad es endémica en el país^(2,3). Durante la viremia se produce una respuesta inflamatoria aumentada, que podría desencadenar una disfunción inmune con la producción de autoanticuerpos, generación de fenómenos autoinmunes o la activación de una afección autoinmune quiescente^(1,4,29).

El mecanismo por el cual se producen estas manifestaciones puede ser multifactorial y podrían deberse a una combinación de efectos patogénicos producidos por el virus y respuestas inmunes del huésped al virus^(30,31,35).

En el Paraguay, se han presentado pacientes con dengue con manifestaciones autoinmunes en las sucesivas epidemias.

El objetivo del presente estudio es presentar las características clínicas de pacientes adultos con manifestaciones autoinmunes, en el curso de la infección por dengue, internados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional en la epidemia de dengue del año 2016, y la epidemia de dengue desde diciembre 2019 hasta julio 2020.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de casos de pacientes adultos con manifestaciones autoinmunes, presentadas en el curso de la infección por dengue en sujetos internados en el Departamento de Medicina interna del Hospital Nacional, durante la epidemia de dengue año 2016 - diciembre 2019 a julio 2020.

El diagnóstico de la infección por dengue se estableció por el cuadro clínico, la positividad del antígeno NS1 y la serología IgM positiva para dengue. Las manifestaciones autoinmunes neurológicas del sistema nervioso central y periférico (neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré (SGB), fueron diagnosticados por el cuadro clínico y los hallazgos de la electromiografía, la resonancia magnética

nuclear. La afectación hematológica por el cuadro clínico y los los parámetros laboratoriales característicos de cada patología.

Se respetaron los principios básicos de la bioética, formulados en la declaración de Helsinki (AMM-principios éticos para las investigaciones médicas de seres humanos relacionados con estudios en humanos).

RESULTADOS

En 6 casos los pacientes presentaron las manifestaciones autoinmunes en el curso o después de una infección clínica por dengue; en un solo caso la infección fue sospechada por la complicación neurológica (SGB), la serología IgM para dengue fue positiva.

Tres pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas, dos mujeres y un varón. El primer caso, una mujer presentó neuritis óptica aislada, en el día 38 de la infección. El anticuerpo acuaporina-4 no fue determinado, el dosaje del complemento C3 fue de 138 mg/dl (Valores normales (VN) 79- 152), complemento C4 32 mg/dL (VN 18 - 55), el anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-ADNdc), antiproteinasa 3 y antimieloperoxidasa fueron negativos, VDRL no reactivo, Elisa HIV (-); serología por Elisa: herpes virus, toxoplasmosis, citomegalovirus (CMV), hepatitis B y C, todos negativos. ELISA para dengue: IgM e IgG positivo. La resonancia magnética mostro áreas de desmielinización a nivel del nervio óptico izquierdo.

Recibió pulsos de metilprednisolona 1g por 3 días seguido de inmunoglobulina IV 400 mg/k/g/p/día por 5 días. La paciente evolucionó con una recuperación parcial de la visión al mes del tratamiento, no volvió al control (Tabla 1,2,3).

Dos pacientes presentaron SGB, una mujer (caso 2) con complicación neurológica, presentó en el día 4 de la enfermedad por dengue y un varón (caso 3), el paciente no refirió manifestaciones clínicas de dengue, la serología IgM para dengue fue positiva, el caso se registró durante una epidemia de dengue en febrero de 2020, se consideró como una infección asintomática reciente. El líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal en la mujer y en el varón, se constató hiperproteinorraquia y ligero aumento de leucocitos con predominio de mononucleares, las pruebas serológicas en los dos casos mostraron ELISA para dengue IgM (+), IgG (+), serología negativa para: toxoplasmosis IgM- IgG, CMV IgM- IgG, HIV, VDRL, hepatitis B y C, ANA, anti- ADNdc, anticuerpos antiproteinasa 3 y antimieloperoxidasa, y factor reumatoide. La electromiografía fue compatible con SGB. Fueron tratados con inmunoglobulina IV 400 mg/k/g/p/día por 5 días, con recuperación parcial de la fuerza muscular al mes del tratamiento. No recibieron plasmaféresis (Tabla 3).

Tabla 1: Caracterización de los pacientes con dengue y manifestaciones autoinmunes n = 7

Variables/manifestaciones autoinmunes	SGB* n= 2	Neuritis Óptica n= 1	Anemia Hemolítica n= 2	PTT** n= 1	PTI*** n= 1
Edad	42 (media)	59	24 (media)	20	71
Femenino	1	1	1	1	1
Masculino	1	-	1	-	-
NS1 positivo	-	-	SI	SI	SI
Serología IgM positivo	SI	SI	SI	SI	SI
Día de enfermedad	4	38	15 y 2	3	7
Test de Coombs directo positivo	-	-	+++	-	-
LDH aumentado	-	-	SI	SI	-
Bilirrubina indirecta aumentado	-	-	SI	SI	-
Plaquetopenia	-	-	-	SI	SI
Esquistocitos	-	-	-	SI	-
Mielograma	-	-	-	-	Serie plaquetaria hiper celular

*SGB: síndrome de Guillain-Barré

**PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica

***PTI: Púrpura trombocitopénica inmune

***LDH: Lactato deshidrogenasa

Dos pacientes presentaron anemia hemolítica; en el primer caso en el día 15 de la enfermedad por dengue y en el segundo caso en el día 2. Las pruebas laboratoriales mostraron en el primer caso, glóbulos blancos $4200 \times 10^9/L$, hemoglobina (Hb) 5,1 g/dl, hematocrito (Hto) 22,3 %, neutrófilos 73 %, linfocitos 27 %, plaquetas $260 \times 10^9/L$, volumen corpuscular medio (VCM) 108 fL (VN 83 - 97), concentración media de hemoglobina (MHC) 37 pg (VN 27 - 31), reticulocitos corregidos 17 %, el frotis de sangre periférica reveló anisocitosis, poiquilocitosis, hipocromía (+), bilirrubina total 5.2mg/dL (VN 0,1 - 1), bilirrubina directa: 0,3 mg/dl (VN 0 - 0,2), bilirrubina indirecta 4,9 mg/dl, GOT y GPT normales, lactato deshidrogenasa (LDH) 356 UI/L, eritrosedimentación (VSG) 32 mm 1ra hora, proteína C reactiva (PCR) 0,7 mg/dL (VN 0 - 0,9), test de Coombs directo (++++), complemento C3

96 mg/dL (VN 79 - 152) , C4 8,9 mg/dl (VN 18 - 55), ELISA IgM para dengue positivo. Las serologías (ANA, anti-DNA, factor reumatoide, anticuerpos antiproteinasa 3 y antimieloperoxidasa), fueron negativas; la serología para toxoplasmosis por inmunofluorescencia IgG positivo, IgM: negativo; serologías: virus herpes simple (HVS) simple 1 y 2: negativo, hepatitis B y C, Chagas IgM, IgG, ELISA HIV, virus de Epstein Barr (VEB), citomegalovirus, negativos); criofibrinógeno y crioglobulina: negativo. La ecografía abdominal mostró una hepatomegalia. El mielograma reveló medula ósea hiper celular, eritroblastosis (Tabla 1, 2).

En el segundo caso, las pruebas serológicas revelaron Hb 2,3 g/dl, fue tratada con bolos de metilprednisolona 1g /día por tres días y luego derivada a nuestro hospital. Las pruebas laboratoriales revelaron glóbulos blancos $12.45 \times 10^9 / L$, VCM 102 fL, reticulocitos corregidos 16 %, plaquetas $336 \times 10^9 / L$, LDH 700U/L, GOT 42 UI/L, GPT 197 U/L, complemento C3 95 mg/dl (VN 90 - 180), complemento C4 15 (VN 10 - 40) mg/dl, las serologías: lúpica, factor reumatoide, anticuerpo antiproteinasa 3 y mieloperoxidasa, fueron negativos, el test de Coombs directo positivo (+++), el antígeno NS1 negativo (día 7 de la enfermedad), la serología IgM positivo para dengue. En los dos casos recibieron tratamiento con pulsos de metilprednisolona 1g por 3 días, seguida de prednisona oral 1mg/kg/p/día por 4 semanas con recuperación completa del cuadro sin recaída posterior (Tabla 3). Una mujer de 20 años (caso 5) presentó purpura trombocitopénica trombótica (PTT) en el día 3 de la enfermedad por dengue. Consultó en mayo de 2016 por un cuadro de 2 días de evolución, con cefalea, sensación febril, mialgias difusas y dolor abdominal, recibiendo tratamiento sintomático sin signos de mejoría, 24 horas después, se agrega al cuadro artralgias, náuseas y vómitos, sangrado vaginal abundante y excitación psicomotriz, es internada en un centro asistencial por 48 horas donde se realiza tomografía de cráneo (TAC) sin hallazgos patológicos. Es tratada con clonazepan por la excitación, posteriormente se presenta ansiosa, con llanto fácil, pálida, aparición de hematomas en dorso de mano y región glútea. Es trasladada a un centro de alta complejidad donde le realizan el antígeno NS1 para dengue cuyo resultado es positivo, la paciente presenta depresión del sensorio, el cuadro es interpretado como una encefalitis por dengue, se realiza punción lumbar y el estudio del LCR es normal. El hemograma muestra leucopenia, anemia y plaquetopenia. El frotis de sangre periférica informa esquistocitos (+++), LDH 600 UI/L, el cuadro clínico, es interpretado como PTT, la paciente es remitida a nuestro hospital para tratamiento con plasmaféresis. Las pruebas laboratoriales mostraron glóbulos blancos $13.000 \times 10^9 / L$, glóbulos rojos $1.640.000 \times 10^9 / L$, Hb 5,2 g/dl, Hto 15 %, VCM: 92 fL (VN 83 - 97), neutrófilos 74 %, linfocitos 18 %, plaquetas $38 \times 10^9 / L$, frotis de sangre periférica: hipocromía (++), poiquilocitosis, esquistocitos (+++/++++), eritroblastos (+++), ovalocitos (+), esferocitos (+), eritroblastos 2 %, reticulocitos corregidos 4,5 %, lactatodeshidrogenada (LDH): 608 UI/L (91-180), hepatograma: GOT y GPT normal, bilirrubina total: 2,15 mg/dL (0,1-1), bilirrubina directa: 0,3 mg/dl (0-0,2) , bilirrubina indirecta 1,85Mmg/dL, electrolitos normales, urea y creatina normal, glicemia

normal, crisis sanguínea: tiempo de protrombina 75 %, TTPA 42 segundos, fibrinógeno 200 mg/dL, antígeno NS1 (-), ELISA dengue IgM (+), HIV(-), ANA (-), Anti DNA (-), anticuerpos antiproteínasa 3 y antimieloperoxidasa negativos. Mielograma medula ósea: hipercelular, presencia de las tres series mieloides y eritroides no blastos. Recibe tratamiento con plasmaféresis y perfusión de plasma fresco. La paciente recibió 16 sesiones de plasmaféresis y plasma fresco congelado, 5 días después de iniciado la plasmaféresis recupera el sensorio. Progresivamente se constata recuperación de la hemoglobina, disminución del nivel de LDH y de las plaquetas. Las pruebas laboratoriales al alta mostraron glóbulos blancos $10.400 \times 10^9/L$, Hb: 7,9 g/dl, Hto: 23,6 % plaquetas: $68 \times 10^9/L$, LDH: 245UI/L (91 - 180), frotis de sangre repetidos en forma seriada no mostraron signos de hemolisis. El dosaje del factor ADAMST13 no se realizó (Tabla 1,2). Una paciente, de 71 años (caso 7), consulto en febrero 2020, por un cuadro de 20 días de evolución con fiebre graduada de $38^\circ C$, cefalea, mialgias difusas, artralgias que ceden una semana después con paracetamol, posteriormente en el día 7 de la enfermedad aparecen lesiones purpúricas en tronco y extremidades. Al examen físico se observan lesiones equimóticas en brazos, petequias en miembros inferiores, epistaxis importante. La paciente es portadora de púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI) diagnosticada hace 8 años, tratada con corticoides y azatioprina, se le suspendió hace 3 años sin recaídas. Niega otros síntomas, ingesta de fármacos. Las pruebas laboratoriales mostraron glóbulos blancos $3300 \times 10^9/L$, Hb 9,6g/dl, Hto 30 %, plaquetas inferiores a $10 \times 10^9/L$, el hepatograma, urea, creatinina, crisis sanguínea normal. Antígeno NS1 (+), serología IgM (+) para dengue. La serología lúpica, factor reumatoide (FR), anticuerpos antiproteínasa 3 y antimieloperoxidasa negativos, serología Elisa IgM negativo para (toxoplasmosis, citomegalovirus (CMV), Chagas, herpes simple, Elisa HIV negativo). El aspirado medular reveló una medula ósea hipercelular. No se observó un aumento en el número de precursores megacariocíticos. La paciente es tratada con bolos de metilprednisolona 1g/3 días, seguida de prednisona oral 1mg/kg/p/día, por la persistencia de la plaquetopenia, sin respuesta a los corticoides, se inició inmunoglobulina intravenosa 2 g/k/dosis por 4 días, seguida de prednisona oral con un ascenso gradual de plaquetas (Tabla1,2,3). Las principales características clínicas de tratamiento de los 7 pacientes se describen en la Tabla 2 y 3.

Tabla 2: Estudios diagnósticos en pacientes con dengue con SGB*

LCR**	Síndrome de Guillain- Barre
Proteínas	
Caso 1	40mg/dl
Caso 2	102mg/ dl
Leucocitos	
Caso 1	4/mm ³ (predominio mononuclear)
Caso 2	15/ mm ³ (predominio mononuclear)
Electromiografía Caso 1	polirradiculopatía mixta sensitiva motora, de tipo desmielinizante con severa denervación muscular, predominio distal.
Electromiografía Caso 2	polineuropatía sensitiva y motora, simétrica, afectando las 4 extremidades, corresponde a una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda

* Síndrome Guillain-Barré

**Líquido cefalorraquídeo

Tabla 3: Tratamiento de los pacientes y dengue y manifestaciones autoinmunes n = 7

Tratamiento	Síndrome de Guillain-Barré n= 2	Neuritis óptica n= 1	Anemia hemolítica n= 2	PTT* n= 1	PTI** n= 1
Pulsos de metilprednisolona	-	-	SI	SI	SI
Inmunoglobulina IV	SI	SI			SI
Plasmaféresis	-	-	-	SI	-
Respuesta al tratamiento	Recuperación parcial de la fuerza muscular	Recuperación parcial de la visión	Buena recuperación	Buena recuperación	Buena recuperación

*PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica

**PTI: Púrpura trombocitopénica inmune

DISCUSIÓN

La infección por el virus dengue puede producir una respuesta inmune alterada dando lugar al desarrollo de fenómenos autoinmunes⁽⁵⁻³⁰⁾.

Las manifestaciones autoinmunes observados en nuestro estudio fueron neurológicas y hematológicas. Las complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue se clasifican en tres categorías basadas en la patogenia, los trastornos producidos por una alteración metabólica, por la invasión viral, que incluye encefalitis, meningitis, miositis y mielitis; por reacciones autoinmunes, que incluyen

encefalomielitis diseminada aguda, neuromielitis óptica, neuritis óptica, mielitis, encefalopatía y síndrome de Guillain-Barre⁽⁶⁻¹⁶⁾.

Son limitados los casos reportados en la literatura con neuritis óptica. La afectación ocular puede ser unilateral o bilateral⁽⁹⁾. Lana Peixoto et al.⁽⁷⁾, publicaron dos pacientes con anticuerpo AQP4- Ab positivo, con una buena respuesta al tratamiento con corticoides y azatioprina⁽⁷⁾. El caso reportado señala el posible rol del virus dengue como desencadenante de una neuromielitis óptica. El SGB, es otra manifestación neurológica poco frecuente asociada al dengue, la afectación del sistema nervioso periférico es alrededor del 5 %⁽⁹⁾. Los signos neurológicos pueden producirse entre el día 1 y 19 días después del inicio del dengue^(9, 30). Esta afectación, también se puede ver en pacientes con una infección asintomática⁽¹⁰⁾. La respuesta inmunológica desencadenada por la infección por el virus del dengue, pueden dirigirse contra componentes de los nervios periféricos; la mielina o el axón pueden ser el blanco de la respuesta inmune⁽³⁰⁾. En nuestra casuística, dos pacientes presentaron SGB, un caso desarrolló la enfermedad en el día 4 de la infección por dengue y el segundo caso no presentó un cuadro clínico de dengue, la infección fue sospechada por la afectación neurológica, la serología para dengue IgM fue positiva, el cuadro fue interpretado como SGB, relacionado con infección por dengue asintomática, esta patología debe ser considerada como causa del SGB, en los países donde la infección por el virus dengue es endémica⁽¹³⁾.

Las complicaciones neurológicas del dengue son más frecuentes con el serotipo 2 y el 3⁽⁹⁾. Se ha relacionado al dengue como causa del SGB recientemente y cada vez se describen más casos⁽⁸⁻¹¹⁾. La patogenia del SGB, aún no se conoce por completo, se cree que las manifestaciones clínicas en el dengue se producen como consecuencia de una respuesta inmune alterada a antígenos no propios que pueden reaccionar de forma cruzada con la mielina o los axones de los nervios periféricos a través del mimetismo molecular, la respuesta de las células T activadas y la producción de citoquinas proinflamatorias, con componentes del complemento, favorecen, que los anticuerpos actúen sobre el compartimento endoneural y las células de Schwann, dando lugar al desarrollo del SGB⁽¹²⁻¹⁵⁾. El tratamiento con plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa son eficaces⁽¹⁶⁾. Nuestros pacientes con SGB, no recibieron plasmaféresis, recibieron inmunoglobulina humana con una recuperación parcial de la fuerza muscular al mes del tratamiento.

El Síndrome de SGB, puede ser secundario a diversas infecciones (Campylobacter jejuni, HIV, herpes virus, varicela zoster, citomegalovirus) y actualmente las arbovirosis, (virus ZIKA, chikungunya, y el virus del dengue), podrían ser potenciales agentes etiológicos, principalmente en regiones endémicas, la infección por el virus del Zika, es el que más produce SGB⁽⁸⁻¹⁶⁾.

Las manifestaciones autoinmunes hematológicas relacionadas al dengue son raras⁽¹⁷⁾, en nuestra casuística tuvimos dos pacientes con anemia hemolítica autoinmune. La respuesta al tratamiento con bolos de metilprednisolona y prednisona oral por 4 semanas fue exitosa, sin episodios de hemólisis en los controles sucesivos. Se descartaron otros procesos inmunológicos asociados. Uno de los pacientes

presentó cuadro de dengue severo. Existen muy pocos reportes de pacientes con dengue y anemia hemolítica. La anemia hemolítica autoinmune es una manifestación rara de la infección por dengue, puede ser indicador de una infección severa, Abdullah et al⁽¹⁷⁾, reportaron una mujer con un cuadro de anemia hemolítica en el curso de la infección por dengue grave, tratada con corticoides con una buena respuesta⁽¹⁷⁾.

El virus del dengue puede alterar los antígenos localizados en la membrana de las células sanguíneas y provocar reacciones cruzadas con anticuerpos dirigidos contra el virus, puede haber diferentes mecanismos inmunológicos por el cual los anticuerpos se dirigen contra los antígenos presentes en la membrana de los eritrocitos, plaquetas, leucocitos, estos anticuerpos se producen como resultado de la respuesta inmune, desencadenado por los diferentes serotipos del dengue⁽¹⁸⁻²⁵⁾. La PTT, es un trastorno poco frecuente con una incidencia de 4 a 5 casos por millón por año⁽¹⁹⁾. Es un síndrome trombótico microvascular oclusivo grave que se caracteriza por una trombocitopenia profunda, anemia hemolítica microangiopática y síntomas de isquemia de órganos⁽³⁴⁾. La PTT es el resultado de una deficiencia heredada o adquirida en la actividad de la metaloproteasa ADAMTS13, una enzima que escinde grandes multímeros recién liberados del factor von Willebrand (VWF) de las células endoteliales y plaquetas⁽³⁴⁾. Algunas infecciones están asociadas con el desarrollo del inhibidor de ADAMTS13 y otras no tienen un mecanismo claro para explicar la PTT⁽³⁴⁾. Se ha descrito la deficiencia adquirida del factor ADAMTS13 secundario a la producción de auto anticuerpos contra la metaloproteasa después de una infección viral por dengue⁽³⁴⁾. Esta entidad también ha sido reportada en pacientes con dengue⁽¹⁹⁾, es una rara complicación del dengue, el mecanismo puede explicarse por una alteración en la actividad de la enzima ADAMTS13, que conduce a una púrpura trombocitopénica trombótica; o puede ser secundario a una lesión endotelial directa o indirecta por el virus, que conduce al síndrome urémico hemolítico⁽¹⁹⁻²¹⁾. Se puede también detectar un inhibidor de ADAMTS13 (IgG) durante la fase aguda de la enfermedad sin anticuerpos anti plaquetarios detectables⁽³⁴⁾. Presentamos el desarrollo de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en una paciente con dengue confirmada. El tratamiento se inició precozmente con plasmaféresis y perfusión de plasma fresco, con buena respuesta, los síntomas neurológicos revirtieron y los parámetros de laboratorio se normalizaron. La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es extremadamente rara como complicación del dengue y hay pocos reportes de casos en la literatura. Rajasekhar et al⁽²¹⁾ reportaron un niño de 2 años con dengue que desarrolló PTT en la fase crítica de la enfermedad, con hemólisis microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Ante la sospecha del síndrome, fue tratado con plasmaféresis con recuperación completa del cuadro como se observó en nuestra paciente.

El dengue rara vez, se ha descrito como causa de PTI⁽²¹⁾. Se ha reportado en la literatura pacientes con dengue con purpura trombocitopenia autoinmune como complicación de la infección por dengue⁽³²⁻³³⁾; también se comunicaron pacientes con diagnóstico de purpura trombocitopenia autoinmune con un cuadro de dengue, sin un empeoramiento de la trombopenia ni el desarrollo de manifestaciones

clínicas hemorrágicas⁽²²⁾. Otros investigadores como Amancio et al⁽²⁶⁾, reportaron una niña de 11 años, portadora de una purpura trombocitopénica autoinmune, infectada con el virus dengue, serotipo 4, ella presentó una complicación hemorrágica secundaria a una plaquetopenia severa, con una evolución fatal por las complicaciones hemorrágicas⁽²³⁾. En nuestra casuística, una mujer adulta mayor, conocida portadora de purpura trombocitopenia inmune en remisión (3 años antes), presentó una recaída de la PTI en el día 7 de la enfermedad por dengue. Se consideró el cuadro como una recaída de la PTI relacionada con la infección por el dengue.

Ron Guerrero et al⁽²⁷⁾, también reportaron tres pacientes con purpura trombocitopénica asociadas con la infección por dengue⁽²⁷⁾. La trombocitopenia es una manifestación clínica frecuente en pacientes con infecciones por el virus dengue, siendo una de las principales causas de hemorragia. El recuento de plaquetas puede bajar a recuentos por debajo de $4 \times 10^9/L$ /durante el día 3 a 7 de la fiebre. En algunos casos, los pacientes deben recibir una transfusión de plaquetas para mantener su actividad hemostática normal, sobre todo en presencia de sangrado activo. La causa principal de la trombocitopenia en pacientes con dengue se debería principalmente a la disminución de la producción de declaración de Helsinki (AMM en la médula ósea y / o aumento de la destrucción y eliminación de plaquetas de la sangre periférica⁽²⁸⁾. El virus dengue puede infectar las plaquetas circulantes y sus megacariocitos progenitores en la médula ósea⁽²⁸⁾.

Las infecciones virales están relacionadas en la patogenia de algunas enfermedades autoinmunes como, la anemia hemolítica y la trombocitopenia. Se ha propuesto el mimetismo antigénico como un mecanismo principal por el cual los virus podrían desencadenar el desarrollo de tales enfermedades⁽²⁹⁾.

CONCLUSIÓN

Las principales manifestaciones autoinmunes presentadas en nuestra casuística fueron el SGB y la anemia hemolítica. En los países con infección endémica por el virus del dengue, como el Paraguay, estas manifestaciones autoinmunes deberían ser sospechadas en pacientes con dengue, el cuál puede dar lugar a una respuesta inmunitaria anormal.

Declaración de contribución de autores

Montiel de Jarolín DE: Participó en la redacción del manuscrito, análisis e interpretación de los datos y aprobación del manuscrito.

Torres de Taboada E: Participó en la redacción y aprobación final del manuscrito. Jarolin Montiel MS y Taboada Torres VR: Participaron en la recolección de datos.

REFERENCIAS

1. Diamond B, Lipsky PE. Autoinmunidad y enfermedades autoinmune. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison: principio de Medicina Interna. 19 ed. V2. México: McGraw-Hill Interamericana. 2016.
2. Paraguay, Ministerio de SaluBed Pública y Bienestar Social, Dirección de Vigilancia de Salud. Arbovirosis. 2020. Disponible en: <http://vigisalud.gov.py/page/#arbovirosis.html>
3. Wan SW, Lin CF, Yeh TM, Liu Ch, Liu H, Wang S, *et al.* Autoimmunity in dengue pathogenesis. J Formos Med Assoc. 2013; 112(1):3-11. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.006.
4. Lin CF, Wan SW, Cheng HJ, Lei H, Lin Y. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. Viral Immunol. 2006; 19(2):127-132. doi: 10.1089/vim.2006.19.127.
5. Morel Z, Ramírez A. Respuesta autoinmune en niños con dengue: reporte de casos. Reumatol clin. 2014;(4): 257-59. doi: 10.1016/j.reuma.2013.07.005.
6. Puccioni Sohler M, Roveroni N, Rosadas C, Ferry F, Peralta JM, Tanuri A. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and Chikungunya. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2017; 75(2):123-126. doi: 10.1590/0004-282x20160189.
7. Lana Peixoto MA, Pedrosa D, Talim N, Amaral JM, Horta A, Kleinpaul R. Neuromyelitis optica spectrum disorder associated with dengue virus infection. J Neuroimmunol. 2018; 318:53-55. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.02.003.
8. Lima MES, Bachur TPR, Aragão GF. Guillain-Barre syndrome and its correlation with dengue, Zika and chikungunya viruses infection based on a literature review of reported cases in Brazil. Acta Trop. 2019; 197:105064. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105064.
9. Li GH, Ning Z J, Liu YM, Li XH. Neurological manifestations of dengue infection. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7: 449. doi: 10.3389 / fcimb.2017.00449
10. Puccioni Sohler M, Orsini M, Soares C. Dengue: a new challenge for neurology. Neurol Int. 2012; 4(3): e15. doi: 10.4081/ni.2012.e15.
11. Medina González R, Chávez García R, Chiquete E, Paredes-Casillas P, Navarro-Bonnet J, Ruiz-Sandoval JL. Síndrome de Guillain-Barré asociado a dengue: reporte de caso. Rev Mex Neuroci. 2011;12(3):159-161.
12. Suryapranata FS, Ang CW, Chong LL, Murk JL, Falconi J, Huits RM, *et al.* Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Aruba. Am J Trop Med Hyg. 2016;94(6):1380-1384. doi: 10.4269/ajtmh.15-0070.
13. Simon O, Billot S, Guyon D, Daures M, Descloux E, Gourinat AC, *et al.* Early Guillain-Barre syndrome associated with acute dengue fever. J Clin Virol. 2016; 77:29-31. doi: 10.1016/j.jcv.2016.01.016.
14. Miranda de Sousa A, Puccioni-Sohler M, Dias Borges A, Fernandes Adorno L, Papais Alvarenga

- M, Papais Alvarenga R. Post-dengue neuromyelitis optica: case report of a Japanese- descendent Brazilian child. *J Infect Chemother*. 2006; 12(6):396-398. doi: 10.1007/s10156-006- 0475-6.
15. Prabhat N, Ray S, Chakravarty K, Kathuria H, Saravana S, Singh D, *et al*. Atypical neurological manifestations of dengue fever: a case series and mini review. *Postgrad Med J*. 2020; postgradmedj-2020-137533. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137533.
16. Gulia M, Dalal P, Gupta M, Kaur D. Concurrent Guillain-Barre syndrome and myositis complicating dengue fever. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(2): e232940. doi: 10.1136/bcr-2019- 232940.
17. Abdullah NH, Mohammad N, Ramli M, Wan Ghazali WS. Hemolytic anemia precipitated by dengue fever. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(8):e226760. doi: 10.1136/bcr-2018-226760.
18. Aye M, Cabot J, Kiat William L. Severe Dengue fever with haemolytic anaemia. A Case Study. *Trop. Med. Infect. Dis*. 2016; 1(1):6. doi: 10.3390/tropicalmed1010006.
19. Nieto Ríos J, Álvarez Barreneche M, Penagos S, Bello Márquez DC, Serna-Higueta LM, Ramírez Sánchez IC, *et al*. Successful treatment of thrombotic microangiopathy associated with dengue infection: a case report and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2018; 20(1):e12824. doi: 10.1111/tid.12824.
20. Wiwanitkit V. Dengue and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Indian J Crit Care Med*. 2017; 21(8):540-541. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_217_17
21. Rajasekhar RG, Vasanth K, Suchitra R, Natraj R, Venkatachalapathy P, Jayakumar I, *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a 2.5-year-old boy with dengue infection: a rare complication, *Paediatr Int Child Health*. 2020; 40(2):135-138. doi: 10.1080/20469047.2019.1706299.
22. Ramirez Fonseca T, Segarra Torres A, Jaume Anselmi F, Ramírez –Rivera J. Dengue Fever: A rare cause of immune thrombocytopenia. *Bol Asoc Med P R*. 2015; 107(2):51-53.
23. Rodríguez Angulo EM, Sosa Muñoz J, García Miss MR, Farfán Ale JA, Loroño Pino MA. Caso de púrpura trombocitopénica autoinmune y dengue a case of autoimmune thrombocytopenic purpura and dengue. *Rev Invest Clin*. 1997; 49(1):47-49.
24. Ehelepola ND, Gunawardhana MB, Sudusinghe TN, Sooriyaarachchi, Manchanayake SP, Kalupahana LR. A dengue infection without bleeding manifestations in an adult with immune thrombocytopenic purpura. *Trop Med Health*. 2016; 44: 36. doi: 10.1186/s41182-016-0036-3.
25. De Souza LJ, Gicovate Neto C, Assed Bastos D, da Silva Siqueira EW, Ribeiro Nogueira RM, da Costa Carneiro R, *et al*. Dengue and immune thrombocytopenic purpura. *Dengue Bulletin* 2005;29:136-141.
26. Amâncio FF, Pereira MA, Iani FC, D’Anuniação L, de Almeida Carvalho JL, Silveira Sorares JA, *et al*. Fatal outcome of infection by dengue 4 in a patient with thrombocytopenic purpura as a comorbid condition in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014; 56(3):267-270. doi: 10.1590/s0036-46652014000300014.
27. Ron-Guerrero C, Barrera-Chairez E, Ron-Magaña AL, Razón-Gutiérrez JE. Trombocitopenia

persistente parecida a púrpura trombocitopénica inmune asociada a-l dengue hemorrágico: informe de tres casos. *Rev Hematol Mex.* 2013; 14(2):86-90.

28. Ojha A, Nandi D, Batra H, Singhal R, Annatapu GK, Bhattacharyya S, *et al.* Platelet activation determines the severity of thrombocytopenia in dengue infection. *Sci Rep.* 2017; 7: 41697. doi: 10.1038 / srep41697

29. Musaji A, Meite M, Detalle L, Franquin S, Cormont F, Préat V, *et al.* Enhancement of autoantibody pathogenicity by viral infections in mouse models of anemia and thrombocytopenia. *Autoimmun Rev.* 2005;4(4): 247-252. doi: 10.1016 / j.autrev.2004.11.010

30. Umakanth M, Suganthan N. Unusual Manifestations of dengue fever: a review on expanded dengue syndrome. *Cureus.* 2020; 12(9): e10678. doi: 10.7759/cureus.10678.

31. Kokuina E. De la autoinmunidad a las enfermedades autoinmune *Rev cubana med.* 2001; 40 (1): 36-44

32. Von Herrath MG, Oldstone MB. Enfermedad autoinmune inducida por virus. *Curr Opin Immunol.* 1996; 8 (6): 878-885. doi: 10.1016 / s0952-7915 (96) 80019-7.

33. Wan SW, Lin CF, Yeh TM, Liu CC, Liu HS, Wang S, *et al.* Autoimmunity in dengue pathogenesis. *J Formos Med Assoc.* 2013;112(1):3-11. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.006.

34. Rossi FC, Angerami RN, de Paula EV, Orsi FL, Shang D, *et al.* A novel association of acquired ADAMTS13 inhibitor and acute dengue virus infection. *Transfusion.* 2010;50(1):208-212. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02391.x

35. Talib Sh, Bhattu S, Bhattu R, Deshpande SG, Dhiphale DB. Dengue fever triggering systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. *Int Med Case Rep J .* 2013; 6: 71-75. doi: 10.2147/ IMCRJ.S50708