

ENCEFALITIS POR DENGUE EN ARGENTINA

MELANY BERDIÑAS ANFUSO, MARÍA VICTORIA GONZALEZ, SOFÍA SCHVERDFINGER,
CARLOS G. VIDELA, NICOLÁS M. CIARROCCI

Servicio de Terapia Intensiva de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Carlos G. Videla, Hospital Italiano de Buenos Aires, Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

E-mail: carlos.videla@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 13-III-2024

Aceptado: 30-V-2024

Resumen

El virus dengue es un virus endémico en Argentina que, si bien inicialmente se consideró que no era neurotrópico, actualmente se reconoce que tiene neuroinvasión, condicionando así una prevalencia de manifestaciones neurológicas de hasta el 15% entre los enfermos. Aun siendo considerados síntomas de gravedad, existe subdiagnóstico de encefalitis por dengue debido a su variada forma de presentación clínica. Las manifestaciones neurológicas de la encefalitis por dengue pueden abarcar desde fiebre y cefalea hasta alteraciones del nivel de conciencia y convulsiones. Si bien el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede hallarse normal en hasta un tercio de los casos, lo habitual es que presente aumento de concentración de proteínas y pleocitosis. En cuanto a los métodos de neuroimagen, los hallazgos suelen ser variados e inespecíficos, e incluso pueden ser normales hasta en 40-50% de los casos.

Se presentan 3 casos de encefalitis por dengue diagnosticados en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, en donde la presentación clínica varió desde desorientación témporo-espacial hasta estatus convulsivo refractario con diferentes presentaciones en el LCR pero todos con PCR positivo para dengue y con neuroimágenes sin alteraciones.

Palabras clave: dengue, encefalitis por dengue, encefalitis viral, síntomas neurológicos

Abstract

Dengue encephalitis in Argentina

Dengue virus is an endemic virus in Argentina that, although it was initially considered to be non-neurotropic, it is currently recognized to be neuroinvasive; thus conditioning a prevalence of neurological manifestations of up to 15% among patients. Even being considered severe symptoms, there is underdiagnoses of dengue encephalitis due to its varied clinical presentation. Neurological manifestations of dengue encephalitis can range from fever and headache to altered levels of consciousness and seizures. Although the cerebrospinal fluid may be normal in up to a third of cases, it usually presents increased protein concentration and pleocytosis. Regarding neuroimaging methods, the findings are usually varied and nonspecific, and can even be normal in up to 40-50% of cases.

We present three cases of dengue encephalitis diagnosed in a university hospital in Buenos Aires, Argentina, where the clinical presentation varied from temporal-spatial disorientation to refractory convulsive status with different presentations in the cerebrospinal fluid but all with positive PCR for dengue in it and with normal neuroimaging.

Key words: dengue, dengue encephalitis, viral encephalitis, neurological symptoms

El virus del dengue es un arbovirus perteneciente a la familia Flaviviridae, siendo uno de los más importantes y frecuentes de esta familia transmitidos a través de la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Hasta la fecha se ha descrito un total de cuatro serotipos diferentes (DENV 1-4), que circulan simultáneamente en varios países, aumentando el riesgo de epidemias y gravedad de esta enfermedad^{1,2} y la segunda enfermedad transmitida por mosquitos que más afecta a los seres humanos representando una amenaza constante para la salud pública^{1,2}.

En los últimos años hubo una tendencia continua al alza de las infecciones por dengue, notificándose en el 2022 alrededor de 2.8 millones de casos en el continente americano, representando un aumento de aproximadamente 119% en comparación con el 2021. Dicha tendencia se mantuvo en el 2023 con un total de 4.5 millones notificados en el continente americano³. En el caso particular de Argentina, en términos acumulados se han notificado desde la semana 31/2023 hasta la semana epidemiológica 15/2024 (es decir, hasta el 15 de abril) 333 084 casos de dengue, de los cuales el 91% se consideran autóctonos⁴.

Si bien inicialmente se consideraba que el dengue no era neurotrópico, actualmente se reconoce que tiene neuroinvasión^{5, 6} ya que se ha detectado su antígeno por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y pruebas de anticuerpos IgM en líquido cefalorraquídeo (LCR)^{5,6} y se han detectado varias manifestaciones neurológicas. Se ha estimado que pueden presentarse entre el 0.5 y el 6.2% del total de manifestaciones generales de la enfermedad, incluso descriptas en algunas publicaciones con una prevalencia de hasta el 15%, siendo la encefalopatía la más frecuente, seguida de la encefalitis^{2,5,8}.

Nuestro objetivo es describir tres casos de encefalitis por dengue diagnosticados durante el brote de dengue entre las semanas epidemiológicas 8 a 13 del 2023 en un hospital universitario de Argentina.

Caso clínico 1

Una paciente de 82 años hospitalizada por presentar síntomas caracterizados por fiebre asociada a desorientación témporo-espacial. Laboratorio de ingreso sin alteraciones destacables. Resonancia magnética cerebral

y angiogramografía cerebral sin evidencia de lesiones agudas.

Se realizó una punción lumbar que dio hiperproteinoorraquia (58 mg/dL), pleocitosis (total de 75 leucocitos con predominio mononuclear) y glucosa normal. PCR para herpes y enterovirus fueron negativos, al igual que los cultivos bacteriológicos y micológicos. La paciente evolucionó con convulsiones y deterioro del sensorio con requerimiento de intubación orotraqueal con un electroencefalograma con estatus epiléptico no convulsivo. Se realizó tratamiento anticonvulsivo con brivaracetam y sedación profunda con un electroencefalograma a las 24 horas sin actividad epiléptica, interpretándose el cuadro como un estatus epiléptico refractario. Se realizó serología para dengue obteniendo IgM positiva en sangre y PCR positiva en LCR, por lo que se interpretó como una encefalitis por dengue.

La paciente evolucionó favorablemente, sin repetición de episodios convulsivos y pudiendo realizar rehabilitación motora y respiratoria.

Caso clínico 2

Una paciente de 19 años, sin antecedentes, ingresó debido a un episodio de desconexión en la vía pública. Su familiar relata un cuadro de 10 días de fiebre, mialgia, diarrea y erupción cutánea, por lo que se le diagnosticó dengue con antígeno sérico positivo. Evolucionó con un nuevo evento de desconexión con posterior episodio de convulsión tónico-clónica durante más de 5 minutos con requerimiento de medicación de primer y segundo orden anticonvulsiva. Se realizó una tomografía de cerebro sin lesiones y un electroencefalograma que demostró actividad epileptiforme anormal en la región fronto-temporal izquierda. Se realizó una punción lumbar en la cual se detectó PCR positiva para virus del dengue, por lo que se le diagnosticó meningo-encefalitis por dengue.

La paciente evolucionó favorablemente, sin desarrollar ninguna nueva crisis comicial. Fue dada de alta una semana después sin secuelas.

Caso clínico 3

Un paciente de 75 años con antecedentes de hipertensión, diabetes tipo II y marcapaso cardíaco por bloqueo aurículo-ventricular, ingresó por cuadro de fiebre y alteración del nivel de conciencia. Laboratorio y tomografía de cerebro sin hallazgos relevantes. Se realizó una punción lumbar que evidenció hiperproteinoorraquia leve (64 mg/dL) y glucosa normal, con PCR positiva para dengue en LCR y serologías positivas. El paciente, con diagnóstico de encefalitis por dengue, evolucionó favorablemente y se le otorgó el alta 5 días después sin ninguna secuela.

Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes para la publicación de los tres casos clínicos.

Discusión

Debido a que hoy en día las manifestaciones neurológicas del dengue se reconocen con mayor frecuencia, la OMS publicó nuevas directrices sobre el dengue, entre las que destaca la afectación del sistema nervioso central (SNC) como predictor de formas graves de la enfermedad, junto con otros síntomas como dolor abdominal, shock, hemorragias, hemoconcentración, entre otros^{1,5,8}. La neuropatogénesis de la infección por el virus del dengue sigue siendo poco conocida en la actualidad, aunque se consideran al menos cuatro mecanismos que podrían estar implicados: invasión directa del SNC por el virus, daño mediado por reacciones autoinmunes, alteraciones metabólicas y/o hemorragia cerebral local^{5,7}. Las manifestaciones del SNC pueden ir desde confusión y alteración del nivel de consciencia por encefalopatía hasta incluso mielitis, meningitis, encefalitis, cuadros de Guillan Barré, neuromielitis, mono-neuropatías, etc.^{2,7,8}. En el caso particular de los pacientes con encefalitis, puede observarse alteración del nivel de consciencia, cefalea, vómitos, convulsiones, déficits neurológicos focales y síntomas conductuales; siendo la fiebre y la alteración del nivel de consciencia los síntomas más comúnmente descriptos^{2,5-10}. Los síntomas habituales del dengue no grave, como erupciones cutáneas, artralgias, mialgias, diarrea y hemorragias no suelen observarse con frecuencia entre quienes presentan la enfermedad con encefalitis^{5,6,8}. Por el contrario, los síntomas habitualmente relacionados con la gravedad, como el dolor abdominal, la concentración de hematocritos y la trombocitopenia, se han descrito como frecuentes entre quienes presentan encefalitis⁸.

El síndrome encefalítico relacionado con el virus del dengue puede diagnosticarse mediante el uso de PCR, antígeno y/o pruebas inmunoló-

gicas en LCR^{2,5,6,8}. El análisis del LCR puede mostrar hiperproteíorraquia y pleocitosis aumentada asociado en la mayoría de los casos a una glucosa normal, aunque hay que considerar que hasta en un 30% de los casos, el LCR puede ser normal^{6,8,9,10}.

En cuanto a los métodos de imagen, no suelen presentar características categóricas. Se ha descrito como hallazgo probable lesiones inespecíficas mencionándose con mayor frecuencia hiperintensidades en el tálamo y en el esplenio del cuerpo calloso en la secuencia difusión. También está descrito lesiones hemorrágicas en los ganglios basales, la protuberancia, cerebelo y lóbulos cerebrales. Hallazgos menos frecuentes, pero a considerar, son la pérdida de diferenciación de la sustancia gris y blanca y el realce leptomeníngeo con el contraste. Es importante destacar que las imágenes cerebrales pueden incluso ser normales hasta en un 40-50% de los casos^{6,8,10}.

En nuestros casos clínicos, las manifestaciones fueron desde desorientación y somnolencia hasta convulsiones y estatus epiléptico refractario, sin ningún otro signo de gravedad asociado al dengue. En todos los casos, las encefalitis fueron confirmadas por métodos de PCR en LCR asociados a métodos serológicos sanguíneos y en ningún caso las neuroimágenes demostraron alteraciones en el SNC. Los tres pacientes fueron dados de alta, dos sin secuelas y uno con requerimiento de rehabilitación neuromuscular y respiratoria.

En este trabajo se expone una serie de casos de encefalitis por dengue diagnosticada en Argentina en un hospital universitario. Consideramos de vital importancia su reconocimiento y su diagnóstico oportuno debido a su heterogeneidad de presentación clínica y, que en un porcentaje no menor no suele presentar características patognomónicas ni en el LCR ni en los estudios de neuroimágenes.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. World Health Organization. Pan American Health Organization. Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika. Pan American Health Organization, 2022. En: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55867>; consultado julio 2023.
2. Aravinthan V. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Neurology India* 2010; 58: 585-91.
3. World Health Organization, 2024. Dengue and severe dengue. En: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>; consultado mayo 2024
4. Boletín Epidemiológico Nacional: Dirección de Epidemiología. Semana epidemiológica número 15. Número 700. Año 2024. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_700_se15_vf.pdf ; consultado mayo 2024.
5. Sweetey T, Chakravarty A. Neurological complications of dengue fever. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022; 22: 515-29.
6. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013; 12: 906-19.
7. Puccioni-Sohler M, Soares CN, Papaiz-Alvarenga R, Castro MJ, Faria LC, Peralta JM. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology* 2009; 73: 1413-7.
8. Mehta VK, Verma R, Jain A, Sharma N, Mahdi AA. A study of dengue encephalitis with laboratory and clinical parameters in Tertiary Center of North India. *J Family Med Prim Care* 2021; 10: 4041-6.
9. Shah N, Nair AV, Ahamed S, Manoj KS. Dengue doughnut: A diagnostic magnetic resonance imaging finding in dengue encephalitis. *J Postgrad Med* 2018; 64: 127.
10. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013; 12: 906-19.
11. Kulkarni R, Pujari S, Gupta D. Neurological manifestations of dengue fever. *Ann Indian Acad Neurol* 2021; 24: 693-702.