

ENCEFALITIS POR DENGUE: CASO CLÍNICO

DENGUE ENCEPHALITIS: CLINICAL CASE

RACCA VELÁSQUEZ FERNANDO¹, BENÍTEZ ARCE SANDRA CAROLINA², MANJARREZ COELLO WILSON², VERÓN MARÍA TERESA³

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El dengue es una enfermedad ocasionada por alguno de los serotipos del virus DENV, siendo las complicaciones neurológicas infrecuentes. El diagnóstico se realiza mediante pruebas moleculares o serológicas.

CASO CLÍNICO. Paciente de 46 años de edad, con antecedentes de obesidad, hipotiroidismo, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, internada en clínica médica con diagnóstico de neumonía que evolucionó desfavorablemente ingresando a terapia intensiva con requerimiento de ventilación no invasiva, observándose al examen físico hematomas diseminados y edemas generalizados, fiebre y análisis de laboratorio dentro de límites normales.

PCR para Dengue: POSITIVO

Presentó convulsiones parciales simples en hemicuerpo derecho, alternancia de episodios de excitación psicomotriz y letargia; TC de cerebro sin lesiones. Punción lumbar: proteinorraquia = 437 mg%, cultivo: NEGATIVO.

EEG: desorganización de la actividad bioeléctrica cortical, ondas agudas con epicentro en áreas fronto temporales izquierdas esporádicas.

Presentó plejía de hemicuerpo derecho; TC de cerebro sin cambios.

SUMMARY

INTRODUCTION. Dengue is a disease caused by one of the serotypes of the DENV virus, neurological complications are rare. The diagnosis is made through molecular or serological tests.

CLINICAL CASE. A 46-year-old patient, with a history of obesity, hypothyroidism, type 2 diabetes, and high blood pressure, was admitted to the internal medicine ward with a diagnosis of pneumonia that progressed unfavorably; admitted on intensive care requiring non-invasive ventilation, with physical examination showing disseminated hematomas and generalized edema, fever, and laboratory tests within normal limits.

PCR for Dengue: POSITIVE

She presented simple partial seizures in the right hemibody, alternating episodes of psychomotor excitement and lethargy; brain CT without lesions. Lumbar puncture: proteinorrachia = 437 mg%, culture: NEGATIVE.

EEG: disorganization of cortical bioelectric activity, sharp waves with epicenter in sporadic left frontotemporal areas.

She presented plegia of the right hemibody; brain CT without changes.

Servicio de Terapia Intensiva. Clínica Privada Independencia

1. Jefe del Servicio de Terapia Intensiva de la Clínica Privada Independencia
2. Médico de guardia de la Clínica Privada Independencia
3. Jefa del Servicio de Infectología de la Clínica Privada Independencia

e-mail: fracca@cpisalud.com.ar

Fecha de recepción: 13 de Febrero de 2025

Fecha de aceptación: 7 de Abril de 2025

RMN encefálica: señales hiperintensas en secuencia T2 y FLAIR en sustancia blanca fronto ttemporo parietal bilateral.

Evolucionó lúcida, sin compromiso cardiorespiratorio ni neurológico.

DISCUSIÓN. La transmisión del dengue se produce por la picadura de la hembra del *Aedes aegypti*, siendo más frecuente en zonas tropicales y subtropicales.

La infección puede ser asintomática, o progresar a formas graves, pudiendo afectar cualquier órgano.

CONCLUSIONES. Si bien no pudo dosarse IgM en LCR, dadas las manifestaciones clínicas, la positividad del PCR sérico para dengue y el hallazgo de la RMN, se interpretó el cuadro como encefalitis por dengue.

Palabras clave: dengue, encefalitis viral, complicaciones neurológicas por dengue, encefalitis, encefalopatía, hiperproteíorraquia

BRAIN MRI: hyperintense signals in T2 and FLAIR sequences in bilateral parietal front tempor white matter.

She evolved lucid, without cardiorespiratory or neurological compromise.

DISCUSSION. Dengue transmission occurs through the bite of the female *Aedes aegypti*, being more common in tropical and subtropical areas.

The infection can be asymptomatic, or progress to severe forms, and can affect any organ.

CONCLUSIONS. Although IgM could not be measured in CSF, given the clinical manifestations, the positivity of the serum PCR for dengue and the MRI finding, the condition was interpreted as dengue encephalitis.

Keywords: dengue, viral encephalitis, neurological complications due to dengue, encephalitis, encephalopathy, hyperproteinorrachia

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad ocasionada por el virus DENV, perteneciente al género Flavivirus; su material genético consta de una cadena de ARN de polaridad positiva; la enfermedad es producida por uno de los cinco serotipos descritos y reconocidos oficialmente (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 y DENV-5) diferenciándose entre sí por la composición de su genoma y sus antígenos de superficie (1,2), el serotipo DENV-5. Aunque clásicamente sigue el ciclo selvático, se lo ha descrito también como responsable de la enfermedad en humanos (3).

La transmisión de la enfermedad se produce por la picadura de la hembra de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* que necesi-

tan de la sangre humana para su metabolismo y el desarrollo de sus óvulos. Suele ocurrir en zonas tropicales y subtropicales. La infección por este virus puede ser asintomática, producir síntomas leves como fiebre, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, erupciones en la piel, o puede progresar a formas graves.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante pruebas moleculares o serológicas y aún no existe un tratamiento específico para esta enfermedad.

Las formas graves del dengue pueden afectar distintos órganos de la economía destacándose el corazón, riñones, aparato gastrointestinal, hepático, hematopoyético, vasculitis, maculopatía, sistema nervioso periférico y/o sistema nervioso central.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 46 años de edad con antecedentes de obesidad (IMC = 33.8 k/m²), hipotiroidismo, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial cursando internación en clínica médica con diagnóstico de neumonía de la comunidad. La tomografía computarizada (TC) mostró infiltrado en vidrio esmerilado en ambos lóbulos superiores (Fig 1) siendo medicada con ampicilina/sulbactam + claritromicina + oseltamivir que evolucionó con disnea CF III, edemas generalizados y hematomas diseminados por lo que ingresó a terapia intensiva instaurándose ventilación mecánica no invasiva.

Se solicitó PCR para SARS-CoV-2: NO REACTIVO

PCR para DENGUE: POSITIVO

Ecocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda con función sistólica conservada, dilatación de cavidades derechas, función sistólica del ventrículo derecho deprimida, congestión venosa sistémica, presión sistólica de arteria pulmonar de 64 mmHg.

Intercurrió con episodio de convulsiones parciales simples en hemisferio derecho y alternancia de episodios de excitación psicomotriz y letargia.

Se efectuó TC de cerebro que no mostró imágenes responsables del cuadro; punción lumbar: proteinorraquia (437 mg%), cultivos y serología para virus negativos; electroencefalograma: desorganización de la actividad bioeléctrica cortical, ondas agudas con epicentro en áreas fronto-temporales izquierdas esporádicas.

Biopsia pleural: pleuritis crónica inespecífica, infiltrado inflamatorio crónico con áreas de neovascularización y vasocongestión.

Evolucionó con impotencia funcional de hemisferio derecho por lo que se efectuó nueva TC de cerebro que no mostró cambios respecto a la previa.

Resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo: señales hiperintensas en secuencias T2 y Flair en sustancia blanca fronto-temporo-parietal bilateral (fig 2,3).

Fig 1. TC de tórax de ingreso: Infiltrado en vidrio esmerilado en lóbulos superiores.

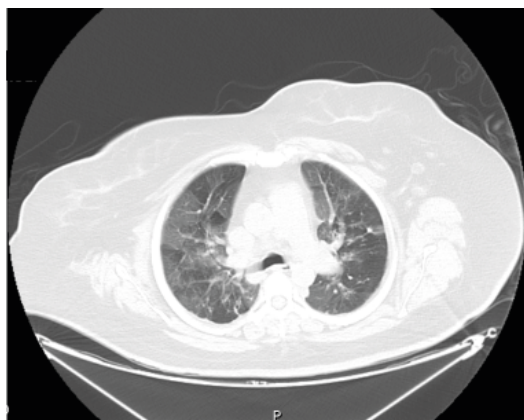
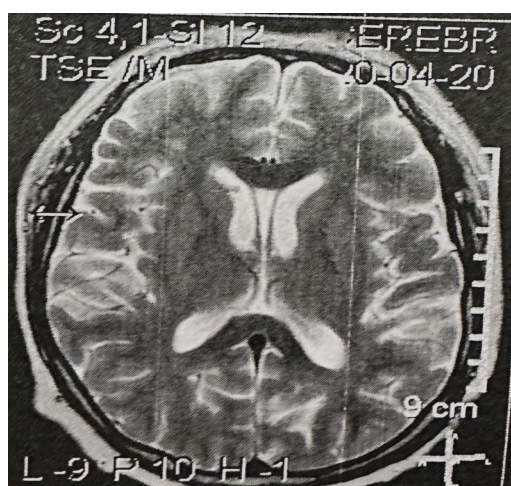
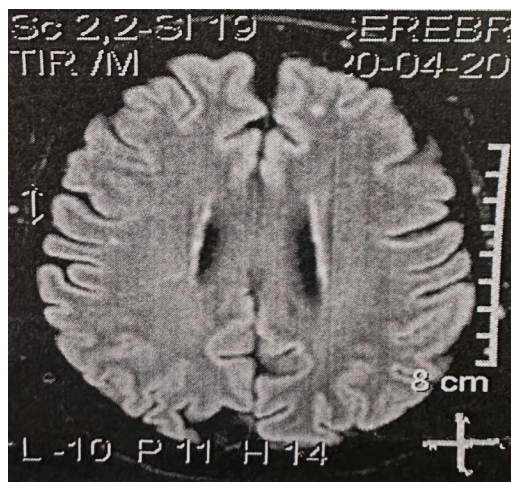


Fig 2,3. RMN de encéfalo que muestra señales hiperintensas en secuencias T2 y Flair en sustancia blanca fronto-temporo-parietal bilateral



Si bien no pudo dosarse inmunoglobulinas ni efectuarse PCR para dengue en líquido cefalorraquídeo, dadas las manifestaciones clínicas presentadas por la paciente, la hiperproteino-rraquia y las lesiones de la RMN se interpretó el cuadro como encefalitis por dengue.

Luego de 45 días la paciente se encontraba lúcida, sin signos de compromiso cardiorrespi-ratorio ni neurológico siendo externada de terapia intensiva.

DISCUSIÓN

El dengue es una enfermedad ocasionada por el virus DENV, perteneciente al grupo de los arbovirus, llamados así porque son transmitidos por medio de artrópodos hematófagos, familia Flaviviridae y género Flavivirus. Su material genético consta de una cadena de ARN de polaridad positiva. La enfermedad es producida por uno de los cinco serotipos descritos y reconocidos oficialmente (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 y DENV-5) diferenciándose entre sí por la composición de su genoma y sus antígenos de superficie. El serotipo DENV-5 fue descubierto en el 2013 y aunque clásicamente sigue el ciclo selvático, se ha descrito enfermedad en humanos producido por este serotipo.

La transmisión de la enfermedad se produce principalmente por la picadura de la hembra *Aedes aegypti*, un mosquito de origen africano (4) que se estableció en América entre los siglos XVI y XVIII. Se encuentra distribuido fundamentalmente en los trópicos y necesita de la sangre humana para su metabolismo y el desarrollo de sus óvulos. Suele ocurrir en zonas tropicales y subtropicales, siendo más frecuente en el sudeste asiático, las islas del Pacífico occidental, América Latina y África. La segunda especie en importancia como vector del dengue es el *Aedes albopictus*, especie originaria de Asia cuya dispersión se ha dado en los últimos 50 años (5) y es el principal vector en Europa debido a su tolerancia a temperaturas más bajas, encontrándose en altitudes de hasta 1200 metros sobre el nivel del mar.

La infección por este virus puede ser asintomática, producir síntomas leves como fiebre, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, erupciones en la piel, o puede progresar a formas graves produciendo insuficiencia respiratoria, sangrados graves, disfunción multiorgánica y la muerte. Hay pruebas inicialmente sugeridas por Halstead en los años setenta en las que las formas graves ocurren en pacientes que presentan infecciones secundarias por serotipos diferentes a la primaria.

Cuando una persona es infectada por uno de los serotipos, su recuperación proporciona inmunidad de por vida contra ese serotipo y temporal contra los otros.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante pruebas moleculares o serológicas y aún no existe un tratamiento específico para esta enfermedad.

Las formas graves del dengue pueden afectar distintos órganos de la economía: se ha descrito en una serie de pacientes internados por dengue una incidencia cercana al 12% de hepatitis con una mortalidad del 17%, siendo la disfunción orgánica múltiple la causa más frecuente (6). Pueden presentarse manifestaciones cardiovasculares, entre ellas se han descrito arritmias, hipotensión arterial, pericarditis y miocarditis, que si bien pueden poner en riesgo la vida de los pacientes evolucionando a shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca (7), suelen ser limitadas y sólo la minoría de pacientes que la padecen manifiestan compromiso grave (8). Puede presentarse insuficiencia renal aguda en la infección por dengue grave en un porcentaje de casos no bien determinado (9) y conlleva una alta tasa de mortalidad, asociándose a hipotensión arterial, rabdomiólisis o hemólisis. Se ha detectado proteinuria en hasta el 74% de los casos y hematuria hasta en el 12,5% de los pacientes. Se han descrito varios tipos de glomerulonefritis durante o poco después de la infección por dengue; la proliferación mesangial y el depósito de complejos inmunes son las características histológicas dominantes de la glomerulonefritis asociada al dengue (10). El mecanismo de la insuficiencia renal aguda

puede ser secundario a una lesión directa como en otras enfermedades infecciosas, a un mecanismo indirecto a través del sistema inmunitario, o a hipotensión arterial con la consiguiente reducción del flujo arterial (11). La hepatitis es frecuente en el dengue y la patogénesis de la misma aún no está totalmente dilucidada, sin embargo, la elevación de las transaminasas no se correlaciona con la severidad de la enfermedad excepto en los ancianos (12). A nivel oftalmológico se han descrito casos de retinitis con signos de oclusiones microvasculares en la retina (13,14) y áreas multifocales de retinocoroiditis (15). Se han descrito también casos de vasculitis extensa secundaria a una activación endotelial generalizada de vasos pequeños y medianos (16). A nivel gastrointestinal, frecuentemente se presentan dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos; se han presentado informes de hemorragia digestiva y colitis (17,18). La pancreatitis aguda es una rara manifestación del dengue y ocurre por lo general durante la fase crítica (19); la supresión de la hematopoyesis suele iniciarse entre los días 4 y 5 posteriores a la inoculación del virus y dura aproximadamente 10 días. La trombocitopenia se presenta entre el 21% y 63% de los casos y aparece entre los días 3 y 8; y la leucopenia se presenta en el 68 % de los casos manifestándose en la fórmula leucocitaria como neutropenia. La hemoconcentración es secundaria a la hipovolemia debida al aumento de la permeabilidad vascular.

A nivel neurológico, la lesión durante la fase aguda de la infección se produce por la invasión directa y/o por el fenómeno de potenciación dependiente de anticuerpos produciendo edema y coagulopatía, habiéndose implicado a la inmunidad en el desarrollo de las secuelas neurológicas. Se han descrito muchas manifestaciones neurológicas como resultado de la afectación del SNP, SNC o ambos siendo algunas potencialmente mortales; puede afectar al sistema nervioso periférico (parálisis aislada de nervios craneanos, mononeuritis) o al central (accidente cerebro vascular isquémico o hemorrágico, cerebelitis aguda diseminada,

encefalitis, encefalopatía, etc). La encefalitis y la encefalopatía por dengue deben considerarse en el diagnóstico diferencial de otras encefalopatías (20). La encefalitis definida como la inflamación del parénquima cerebral asociada a una infección por patógenos neurotrópicos, es la manifestación neurológica más frecuente asociada a dengue pudiendo presentarse convulsiones, trastornos del estado de conciencia, signos de focalización y cefalea. Para el diagnóstico de encefalitis por dengue se tienen en cuenta los siguientes criterios: fiebre aguda, signos clínicos de compromiso del sistema nervioso central, presencia de IgM para dengue, antígeno NS1, o DENV-ARN positivo para dengue en suero o líquido cefalorraquídeo y excluir otras causas de encefalitis aguda (21); el LCR se presenta con pleocitosis. La encefalopatía se define como un cuadro donde se produce disminución de la conciencia asociada a infecciones o alteraciones extraneurales, a desórdenes metabólicos o intoxicaciones (22); particularmente en el dengue puede presentarse en forma similar a la encefalitis asociado a alteraciones metabólicas, shock, coagulación intravascular diseminada o hemorragia intracraneal con la particularidad que el LCR es normal (21,23).

No existe en la actualidad un tratamiento específico para el dengue, siendo fundamental el balance hídrico estricto. Se han usado los corticosteroides basándose en la presunta base inmunológica de las complicaciones de esta enfermedad y su uso no ha demostrado beneficio alguno (24). Se han realizado ensayos con inmunoglobulinas endovenosas no habiéndose demostrado beneficio en cuanto a la supervivencia o mejoría de parámetros clínicos (25).

La primera vacuna contra el dengue fue desarrollada por el laboratorio Sanofi Pasteur y aprobada por primera vez en diciembre de 2015 en México, para ser utilizada en personas de 9 a 45 años que residían en zonas endémicas. Se trata de una vacuna recombinante tetra-valente a virus vivo, que se administra con una pauta de tres dosis a intervalos de seis meses.

Esta vacuna ha mostrado una tasa de protección del 65% en las edades para las cuales

fue autorizada. La eficacia de la vacuna contra el dengue grave durante este período inicial fue del 79,1% y varió según el serotipo: fue mayor contra los serotipos 3 y 4 (71,6% y 76,9%, respectivamente) que contra los serotipos 1 y 2 (54,7% y 43,0%). La eficacia de la vacuna también varió según la edad en el momento de la vacunación y el estado inmunológico inicial.

En la República Argentina la vacuna desarrollada por el laboratorio japonés Takeda fue aprobada por la ANMAT en 2023.

Esta vacuna se basa en el virus vivo y atenuado a partir del genoma completo del seroti-

po 2 del dengue reemplazando su proteína de envoltura (que es la que utiliza el virus para identificar la célula y poder infectarla) para que pueda incluir los serotipos DENV 1-2-3 y 4 en partes iguales para proteger contra cualquiera de los tipos de dengue. El principal mecanismo de acción consiste en la replicación del virus sin producir enfermedad y en la inducción de una respuesta inmune humoral y celular. La función de la vacuna es la de prevenir el desarrollo de la forma grave de dengue y se administra en dos dosis con intervalo de tres meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilder-Smith A, Ooi E E, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet* 2019; 393: 350-63.
2. Sabir M J, Al-Saud N B S, Hassan S M. Dengue and human health: A global scenario of its occurrence, diagnosis and therapeutics. *Saudi J Biol Sci* 2021; 28: 5074-5080.
3. Normile D. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. *Science*. 2013 Oct 25;342(6157):415.
4. Tabachnick WJ. Evolutionary genetics and arthropod-borne disease: the yellow fever mosquito. *Am Entomol*. 1991;37:14-24.
5. Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: Global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector-borne Zoon Dis*. 2007;7:76-85.
6. Prajapati R, Mehta R, Kabrawala M, et al. Dengue hepatitis: Incidence, spectrum and outcome. *Indian J gastroenterol*. 2023(jun):355-60.
7. Araiza-Garaygordobil D, García-Martínez CE, Burgos LM, et al. Dengue and the heart. *Cardiovasc J Afr*. 201;32(5):276-83
8. Cristodulo R, Luoma-Overstreet G, Leite F, et al. Dengue Myocarditis: A Case Report and Major Review. *Glob Heart*. 2023(Aug)4;18(1):41
9. Picollo Olivera JF, Burdmann E. Dengue-associated acute kidney injury. *Clin Kidney J*. 2015 (Dec);8(6): 681-5
10. Lizarraga KJ, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. *J Nephropathol* 2014;3(2):57-62.
11. Vachvanichsanong P, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. *Arch Virol*. 2016(Apr);1611(4):771-8
12. Chia PY, Thein TL, Ong SWX, Lye DC, Leo YS. Severe dengue and liver involvement: an overview and review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 (Mar);18(3):181-9.
13. Koundanya VV, Chowdhary N, Agarwal M, Katre P. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2019(May)16;9(1):7.
14. Agarwal L, Agrawal N. Retinal Vasculitis with Macular Infarction: A Dengue-reloaded Ophthalmic Complication. *Int Med Case Rep J*. 2020 (Aug)25:13:363-6.
15. Tabbara K. Dengue retinochoroiditis. *Ann Saudi Med*. 2012 Sep=ct;32(5):530-3.
16. Jose A, Dhar M, Panda PK, Kishore S. Expanded dengue síndrome with small-medium-vessel vasculitis: A case report. *Int J Crit Inj Sci*. 2021 Jan-Mar;11(1):39-42.
17. Rama Krishna AK, Patil S, Srinivas Rao G, Kumar A. Dengue fever presenting with acute colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2006(25):97-8.
18. Hiu YC, Wu KL, Kuo CH, Hu TH, Chou YP, Chuah SK, et al. Endoscopic findings and management of dengue patients with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Trop Med Hyg*. 2005(73):441-4.
19. Nakazaki JCF, Cotería-Ramón AI, Medina RG. Reporte de caso: pancreatitis aguda en un paciente con dengue. *Iberoam J Med*. 2004;6(3):98-102.
20. Chakravarty A, Trivedi S. Neurological Complications of Dengue Fever. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 (Aug);22(8):515-29.
21. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol* 2019;69:113-22.
22. Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Beurol India*, 58(2010): 585-91.
23. Christo PP. Encephalitis by dengue virus and other arbovirus. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:641-3
24. Rajapakse S, Rodrigo C, Maduranga S, Rajapakse AC. Corticosteroids in the treatment of dengue shock syndrome. *Infect Drug Resist*. 2014;May 22;7:137-43.
25. Rajapakse S. Intravenous immunoglobulins in the treatment of dengue illness. *Trans r Sos Trop Med Hyg*. 2009 Sep;103(9):867-70