

Encefalitis por dengue en pediatría: serie de casos en un hospital de Tucumán, Argentina

María L. Mariné¹, Luisina A. Müller¹, Lucila M. López¹, Gladis M. Balderrama¹,
Luis M. Legname¹, Eugenio P. Castagnaro¹, María A. Dupuy¹, Martín López¹

RESUMEN

El dengue es una enfermedad viral de transmisión vectorial, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. El compromiso del sistema nervioso constituye una de sus formas graves. Se debe principalmente a tres mecanismos: alteraciones metabólicas, reacciones autoinmunes e invasión directa del virus. La encefalitis es una de las más frecuentes y suele presentarse con fiebre, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, cefalea, déficits neurológicos focales, alteraciones del comportamiento, náuseas y vómitos. Se presentan tres casos de pacientes pediátricos con confirmación serológica de dengue y clínica compatible con encefalitis.

Palabras clave: encefalitis; dengue; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10514>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10514.eng>

Cómo citar: Mariné ML, Müller LA, López LM, Balderrama GM, Legname LM, Castagnaro EP, et al. Encefalitis por dengue en pediatría: serie de casos en un hospital de Tucumán, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202410514. Primero en Internet 19-DIC-2024.

¹ Terapia Intermedia 2, Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Argentina.

Correspondencia para Lucila M. López: utimhjn2@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-7-2024

Aceptado: 8-10-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa de origen viral y transmisión vectorial de presentación aguda e intensidad variable que abarca desde estados asintomáticos hasta formas graves con *shock*, hemorragias y daño de órgano.¹

El virus del dengue es un virus ARN perteneciente a la familia *Flaviviridae*. Su genoma codifica diez proteínas: tres estructurales y siete no estructurales implicadas en la replicación del ARN (entre estas se encuentra NS1, antígeno que se utiliza para el diagnóstico en etapas tempranas).² Existen cuatro serotipos (DENV 1-4). DENV1, DENV2, DENV3 circulan en Argentina. Hasta la semana epidemiológica 22 del 2024 (período en el que se presentaron nuestros pacientes), se notificaron 521 746 casos de dengue (un total de 93 135 fueron menores de 15 años).³

La transmisión se produce por la picadura de mosquitos hembras infectados del género *Aedes aegypti*. También actúa como vector el mosquito *Aedes albopictus*, cuya presencia fue documentada en Misiones y Corrientes.⁴

En el año 2009 la Organización Mundial de la Salud estableció una clasificación de la enfermedad de acuerdo a su presentación clínica, que se utiliza hasta la actualidad. Esta distingue tres categorías: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave.⁵ Este último abarca el síndrome de fuga capilar, hemorragias y daño grave de órgano (hepatitis, miocarditis y compromiso del sistema nervioso).⁶ El espectro de manifestaciones neurológicas incluye encefalopatías, encefalitis, meningitis, miositis, mielitis y síndromes inmunomediados (encefalomielitis diseminada aguda, neuritis óptica, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré).⁷ En nuestro servicio, en el período de febrero a mayo de 2024, se presentaron cinco casos de encefalitis por dengue, de los cuales reportaremos los tres más representativos.

CASO 1

Niño de 7 años que inició con fiebre, astenia e inapetencia. Al tercer día de evolución, acudió al servicio de emergencias por presentar estatus convulsivo que cedió con anticonvulsivantes. Postictal inmediato, evolucionó con sensorio alternante, desorientación, falta de control de esfínteres, irritabilidad, excitación psicomotriz y alucinaciones visuales. Se realizó laboratorio (hemograma, función hepática y renal normales)

y tomografía axial computada (TAC) cerebral normal. Líquido cefalorraquídeo (LCR) con físico-químico normal, cultivo de gérmenes comunes y virológico negativos. Por la situación epidemiológica, se solicitó en suero antígeno NS1, que resultó positivo. Se asumió como encefalitis por dengue. Continuó con irritabilidad, sensorio alternante y episodios de excitación psicomotriz, sin nuevas convulsiones. Recibió tratamiento con levomepromazina y lorazepam. El electroencefalograma (EEG), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la angiorresonancia magnética fueron normales. Se enviaron muestras para tipificación y se aisló DENV2 por PCR en suero. PCR para dengue en LCR negativa. Al sexto día de enfermedad, presentó el último pico febril. Al noveno día, hubo mejoría clínica, interactuando con el medio con normalidad. Se suspendieron anticonvulsivantes y psicofármacos. Se externó sin medicación.

CASO 2

Niña de 7 años que consultó por fiebre. Se realizó laboratorio con antígeno NS1 positivo en suero. A los dos días agregó dolor abdominal y exantema eritematoso seguido de convulsión tonicoclónica generalizada que cedió con lorazepam. Evolucionó con alucinaciones visuales, continuando con convulsiones; se impregnó con difenilhidantoína y se realizó TAC cerebral normal. Al quinto día cedió la fiebre, con empeoramiento de los síntomas psiquiátricos (irritabilidad, sensorio alternante y excitación psicomotriz), por lo que se medicó con levomepromazina. Se asumió como probable encefalitis por dengue, se envió muestra de suero para PCR (DENV1). En el fondo de ojo presentó edema de papila bilateral y hemorragia en cintilla, EEG con ondas lentas focalizadas en región parietal izquierda. Se adecuó anticonvulsivante y se repitió TAC de cerebro normal. Se realizó punción lumbar con LCR normal, cultivo negativo y PCR para dengue negativa. A los diez días presentó franca mejoría, no repitió convulsiones ni alucinaciones, normalizó el fondo de ojo. Se realizó RMN y angio-RMN de cerebro normales. Se externó a las dos semanas medicada con levetiracetam.

CASO 3

Niño de 9 años que consultó inicialmente en hospital zonal por cuadro agudo de fiebre y convulsión tónica clónica generalizada. Recibió benzodiacepinas y antipiréticos, y fue derivado

a nuestro hospital. Ingresó en estatus convulsivo por lo que se impregnó con difenilhidantoina. Se realizó laboratorio (leucocitosis) y antígeno NS1 positivo en suero. En el período postictal inmediato, aparecieron excitación psicomotriz y desorientación. Se realizó TAC cerebral normal, LCR con citoquímico normal, cultivo de gérmenes comunes negativo. Evolucionó en las primeras 48 horas con marcada irritabilidad, bradipsiquia, episodios de desorientación temporoespacial, sin reconocer a sus cuidadores, alucinaciones visuales e insomnio. A las 72 horas cedieron los síntomas neurológicos y psiquiátricos. Se realizó fondo de ojo y EEG normal por lo que se suspendieron anticonvulsivantes. LCR PCR: DENV1 positivo. Se externó al séptimo día sin tratamiento.

DISCUSIÓN

El virus del dengue infecta inicialmente las células inmunes (macrófagos, células dendríticas y células de Langerhans), que migran a los ganglios linfáticos. Allí se replica, generando viremia y liberación de proteínas NS1 que activan la tormenta de citocinas responsable de la respuesta inflamatoria sistémica. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) se debe principalmente a tres mecanismos: invasión directa del virus, reacciones autoinmunes y alteraciones metabólicas.⁸ Recientemente se ha demostrado la presencia de partículas virales en LCR lo que sugiere daño de la barrera hematoencefálica, altamente sugestivo de neurotropismo.⁹

La clasificación más reciente de las manifestaciones neurológicas por dengue distingue las siguientes categorías: compromiso del SNC y ocular (encefalopatía, encefalitis, accidente cerebrovascular isquémico/hemorrágico, maculopatías, neuropatía óptica, hemorragia vítrea y subconjuntival), manifestaciones del sistema nervioso periférico

(afectación de pares craneales, miositis, neuritis) y síndromes inmunomediados posdengue (mielitis transversa, encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré).¹⁰

Las complicaciones neurológicas más frecuentes son encefalopatía y encefalitis. Su incidencia se estima entre el 0,5 % y el 6,2 % de los casos a nivel mundial, la mayoría asociados con DENV2 y DENV3. Presentamos los casos de tres pacientes con encefalitis por dengue internados en el período febrero-mayo 2024. Se realizó identificación de serotipo por PCR en suero en los tres (DENV1 en dos pacientes, DENV2 en un paciente).

La encefalitis suele presentarse entre los tres y siete días del inicio de la enfermedad, con fiebre, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, cefalea, déficits neurológicos focales, alteraciones del comportamiento, náuseas y vómitos.¹¹ Los síntomas usuales del dengue (exantema, dolores musculares y sangrados) están presentes en menos del 50 % de los pacientes con encefalitis. En nuestra experiencia, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre, convulsiones y alteración del comportamiento. Los tres pacientes presentaron síntomas psiquiátricos: alucinaciones y excitación psicomotriz, raramente reportados en la bibliografía (*Tabla 1*).

El diagnóstico de encefalitis por dengue se realiza con la presencia de clínica compatible y confirmación de infección sistémica por dengue (NS1 o IgM en suero). El LCR suele ser normal en el 75 % de los casos y la sensibilidad de la PCR en LCR para detección viral es baja, por lo que un resultado negativo no descarta el diagnóstico.¹² En todos nuestros pacientes, se confirmó la infección mediante NS1 en suero, con posterior identificación de serotipos por PCR. Se realizó PCR en LCR en los tres pacientes; fue positivo en solo uno de los casos (DENV1) (*Tabla 2*).

TABLA 1. Encefalitis por dengue: manifestaciones clínicas en pacientes internados durante el período febrero-mayo 2024

Manifestaciones clínicas	Nº pacientes (n = 3)
Convulsiones	3
Alucinaciones	3
Irritabilidad	3
Depresión del sensorio	3
Fiebre	3
Fondo de ojo patológico	1
Exantema	1
Dolor abdominal	1

TABLA 2. Encefalitis por dengue: métodos diagnósticos en pacientes internados durante el período febrero-mayo 2024

Métodos	Resultados positivos (n = 3)
Ag NS1+ suero (técnica ELISA)	3
IgM/IgG (técnica ELISA)	0
PCR suero	2 (DENV1)
	1 (DENV2)
PCR líquido cefalorraquídeo	1 (DENV1)

Ag NS1+: antígeno NS1. IgM: inmunoglobulina M. IgG: inmunoglobulina G. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Los hallazgos en las neuroimágenes suelen ser inespecíficos, por lo que no excluyen el diagnóstico. En la TAC cerebral, puede observarse hiperdensidad parenquimatosa focal correspondiente a microhemorragias e hipodensidades en tálamo y ganglios de la base. En la RMN, hiperintensidad en T2 en ganglios basales, tálamo, lóbulos temporales, hipocampo, cerebelo y sustancia blanca, y restricción en las secuencias de difusión.¹³ En nuestros pacientes las neuroimágenes fueron normales.

Uno de los pacientes presentó edema de papila y hemorragias en el fondo de ojo con EEG patológico, poco reportados en la bibliografía.

El tratamiento de estos pacientes consiste en tratamiento sintomático y de sostén, corrección de trastornos hidroelectrolíticos, medicación anticonvulsivante y neurolépticos según necesidad. No hay evidencia que avale el uso de corticoides sistémicos ni antivirales para el tratamiento de esta entidad.

CONCLUSIONES

Los pacientes reportados tuvieron evolución favorable, con resolución de los síntomas alrededor de los siete días, comportándose como encefalitis viral aguda; recibieron solo tratamiento sintomático. Se presentaron con LCR normal y neuroimágenes normales. En solo un caso se detectó el virus por PCR en LCR, pero todos tuvieron confirmación diagnóstica en suero.

El dengue se ha instaurado de manera epidémica y endémica en Sudamérica, lo que propicia la aparición de encefalitis por este virus. Esta entidad deberá ser considerada como parte de los diagnósticos diferenciales habituales dentro de las patologías del sistema nervioso. ■

REFERENCIAS

- Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(1):9-13.
- Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A minireview. *Viruses*. 2020;12(8):829.
- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. 2024;(707)SE 22.
- Argentina. Ministerio de Salud. Enfermedades infecciosas: Dengue, guía para el equipo de salud. 4ta ed. Buenos Aires: MINSAL; 2015: 5-7.
- Wong JM, Adams LE, Durbin AP, Muñoz-Jordán JL, Poesling KA, Sánchez-González LM, et al. Dengue: a growing problem with new interventions. *Pediatrics*. 2022;149(6):e2021055522.
- Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of dengue: an updated review. *Indian J Pediatr*. 2023;90(2):168-77.
- Li GH, Ning ZJ, Liu YM, Li XH. Neurological manifestations of dengue infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:449.
- Puccioni-Sohler M, Orsini M, Soares CN. Dengue: a new challenge for neurology. *Neurol Int*. 2012;4(3):e15.
- Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013;12(9):906-19.
- Trivedi S, Chakravarty A. Neurological complications of dengue fever. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(8):515-29.
- Carod-Artal FJ. Neurological manifestations of dengue viral infection. *Res Rep Trop Med*. 2014;5:95-104.
- Soares C, Puccioni-Sohler M. Diagnosis criteria of dengue encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(3):263.
- Rangankar V, Kumar D, Kuber R, Kalekar T. Imaging of the neurological manifestations of dengue: A case series. *SA J Radiol*. 2022;26(1):2528.