

Eduardo Contreras Zúñiga\*

Hemorrhagic Dengue / Dengue shock syndrome in a cardiac transplanted patient: the first case report and review of literature

## Dengue Hemorrágico / Síndrome de choque por dengue en un paciente trasplantado cardiaco: reporte del primer caso y revision de la literatura

Fecha de aceptación: diciembre 2008

### Resumen

La fiebre del dengue (FD), el dengue hemorrágico (DH) y el síndrome de choque por dengue (SCD) son temas poco conocidos y estudiados en el contexto de los pacientes trasplantados (en especial en los trasplantes cardiacos). En nuestro conocimiento no hay reportes en la literatura sobre casos de dengue en pacientes trasplantados cardiacos.

**Objetivo.** Realizar el reporte de un paciente que desarrolla un dengue hemorrágico con síndrome de choque por dengue secundario a un trasplante cardiaco.

**Materiales y método.** Se realizó una búsqueda ampliada en la literatura disponible en internet a través de Medline, Embase, Lilacs y Birene, y en servidores específicos, como Blackwell-Synergy, Ingenta, Sciencedirect, Wiley Interscience, Thieme, Oxford, Ovid, Cambridge University Press, University of Chicago Press y EBSCO, en el periodo comprendido entre 1984 y agosto de 2007.

**Conclusión.** La literatura sobre el comportamiento del dengue en el paciente trasplantado es escasa, y no hay descripciones publicadas de dengue en los pacientes trasplantados cardiacos. En su mayor parte, se trata de estudios descriptivos de dengue en pacientes de trasplante renal. Estos pacientes abren grandes oportunidades para entender la enfermedad y su fisiopatología, así como para cambiar la evaluación en el paciente trasplantado en áreas endémicas tropicales para ciertas infecciones.

**Palabras claves:** *dengue, dengue hemorrágico, síndrome de choque por dengue, trasplante cardiaco*

### Abstract

Dengue fever (DF), dengue hemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS) are little known and topics studied in the context of transplant patients (especially in cardiac transplants). In our knowledge there are no reports in the literature on dengue cases in cardiac transplant patients.

**Objective.** To make the report of a patient who develops a hemorrhagic dengue and dengue shock syndrome secondary to a heart transplant.

**Materials and method.** We made search enlarged in the literature available on the Internet through Medline, Embase, Lilacs, Birene and search specific servers as Blackwell-Synergy, Ingenta, Sciencedirect, Wiley Interscience, Thieme, Oxford, Ovid, Cambridge University Press, The University of Chicago Press and EBSCO in the period from 1984 to August 2007.

**Conclusion.** The available literature about dengue in the transplant patient is weak, with no published descriptions of dengue in cardiac transplant patients. The highest amount of literature is given almost exclusively by descriptive studies of dengue patients in post-renal transplant. These groups of patients may open up great opportunities for the understanding of the disease and its pathophysiology, as well as the change in the evaluation in the patient transplanted in tropical areas endemic for certain infections.

**Keywords:** *dengue, hemorrhagic dengue fever, dengue shock syndrome, cardiac transplantation*

\* Medicina Interna, Fellowship en Cardiología. Universidad del Valle, Cali, Colombia. Correspondencia: edo11@hotmail.com

## Introducción

Son los países ubicados en la región ecuatorial, entre los paralelos 23 norte y sur, los que sufren de manera endémica la infección del virus del dengue, el cual se ha aislado en casi 100 países. Se estima que 2,500 millones de personas viven en áreas de riesgo. Entre 50 a 100 millones de personas sufren fiebre del dengue por año en el mundo, y de ellas, miles sufren fiebre hemorrágica del dengue (FHD), pero su incidencia real se desconoce y está ligada al tamaño de la actividad epidémica en los sitios afectados. En 2006 se registraron 500,000 casos de dengue grave y cerca de 19,000 muertes relacionadas con la enfermedad en todo el mundo. Se estima que menos de 1% de los pacientes manifiesta FHD, pero llega a tener una mortalidad cercana a 10.9%.<sup>1,2</sup>

## Reporte de caso

Paciente de sexo masculino, 41 años de edad, hospitalizado ocho horas antes de someterse a trasplante cardiaco por cardiomiopatía dilatada idiopática. No se presentaron complicaciones durante el perioperatorio. Se utilizó sistema de autotransfusión sanguínea (*cell saver*) sin requerir derivados sanguíneos de donantes. El día cero ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se inició esquema de inmunosupresión con micofenolato mofetil, ciclosporina y esteroides.

**Día 3:** Egresó de la Unidad de Cuidados Intensivos.

**Día 8:** Egresó de la Unidad de Cuidados Intermedios.

**Día 9:** El paciente refirió mialgias, artralgias, discreta fotofobia y dolor retro-ocular; continúa afebril y se documentó trombocitopenia (96,000/mm<sup>3</sup>). Se consideró etiología infecciosa, dengue, porque el donante se encontraba en una zona de alta incidencia en nuestro país (38.4:100 000 habitantes) o toxicidad por micofenolato mofetil. Se disminuyó la dosis de micofenolato-mofetil.

**Día 12:** Se realizó prueba serológica por técnica de ultramicroELISA para dengue (IgM positivo, IgG negativo) por técnica de inmunoensayo enzimático. Hemocultivos negativos. Se realizó PCR para dengue. Continuó hemodinámicamente estable, afebril, con mialgias y artralgias importantes.

**Día 13:** Biopsia endomiocardiaca negativa para rechazo celular. Continuó con mialgias y artralgias,

cifras tensionales limítrofes bajas y taquicardia sinusal permanente. Reacción en cadena de polimerasa (PCR) positiva para dengue, serovariedad 3. El resultado se confirmó en el laboratorio clínico de la Universidad del Valle. Cifras tensionales bajas.

**Día 15:** El paciente presentó fiebre (39.3° C) asociada a petequias, hematomas espontáneos, sangrado gingival y hematuria macroscópica. Se ordenaron paraclínicos, los que revelaron trombocitopenia (plaquetas 22,000/mm<sup>3</sup> y hematocritos 64%). Presentó tendencia a hipotensión arterial, por lo cual se incrementó el aporte de líquidos por vía endovenosa, con respuesta adecuada.

**Día 17:** Hipotensión refractaria con plaquetas de 19,000/mm<sup>3</sup> con hematocritos de 66%, hepatomegalia dolorosa, petequias, sangrado gingival, pulso débil, piel fría y húmeda, cianosis central y agitación psicomotora. Ante la persistencia de hipotensión se inició soporte con norepinefrina. Se aplicó una radiografía de tórax, donde se evidenció derrame pleural bilateral. Se manifestaron gases arteriales con acidosis metabólica.

**Día 19:** Se realizó un ecocardiograma transtorácico que demostró un gran derrame pericárdico con evidencia de taponamiento cardiaco (figura 1). Se realizó pericardiocentesis y se obtuvieron 1,530 ml de líquido hemorrágico. Después del procedimiento se observó mejoría de cifras tensionales. Las pruebas infecciosas del líquido pericárdico resultaron negativas.

**Día 21:** Mejoría sintomática asociada a un aumento gradual del recuento plaquetario y corrección de la hipovolemia.

**Día 25:** Desaparición de síntomas.

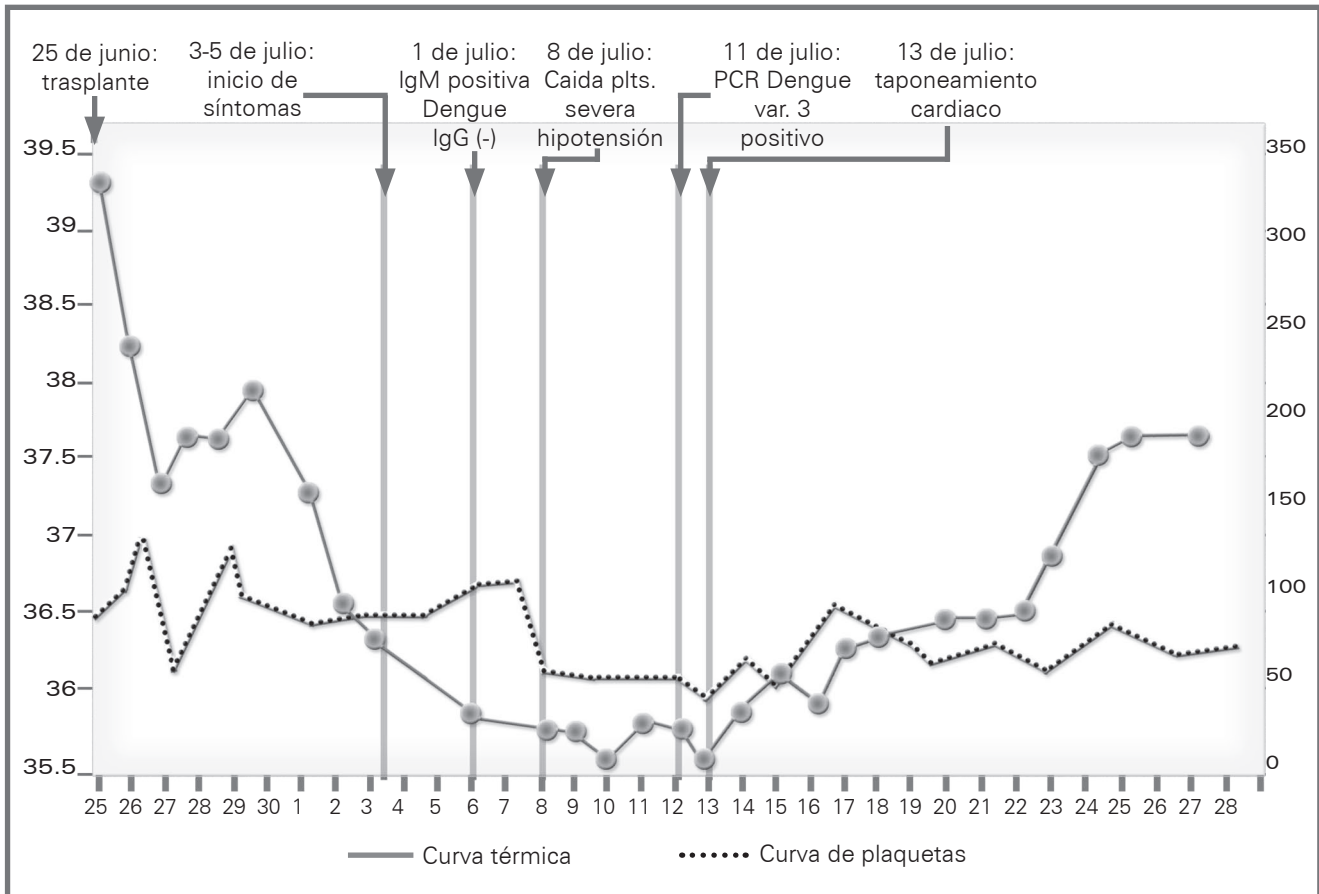
**Día 32:** Egreso hospitalario.

**Día 180:** Adecuada evolución clínica.

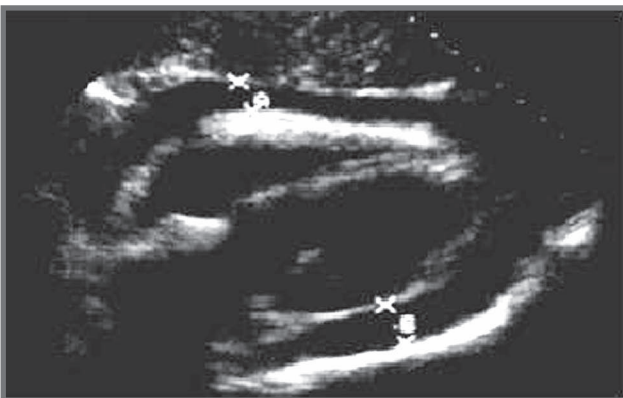
En la figura 1 se ilustra el seguimiento del comportamiento de plaquetas y temperatura en el transcurso de la hospitalización.

El paciente receptor de hígado del mismo donante también desarrolló un cuadro de dengue hemorrágico sin manifestaciones de choque, el cual se manejó adecuadamente con un resultado satisfactorio.

**Gráfica 1**  
Correlación entre el número de plaquetas, temperatura y evolución con resultados de pruebas serológicas y virológicas



**Figura 1**  
Ecocardiograma transtorácico donde se observa un gran derrame pericárdico



## Discusión

La información médica acerca del comportamiento del dengue en los pacientes trasplantados es en realidad escasa. La mayor cantidad de informes surge progresivamente de reportes de series en pacientes trasplantados renales y de reportes de casos aislados.<sup>1</sup>

Las teorías actuales sobre la fisiopatología del dengue se basan en varias hipótesis, de las cuales la virulencia de las cepas del virus y la respuesta ampliada del sistema inmune son las más destacadas.

La primera explica que la presentación del dengue hemorrágico depende de las cepas por sí mismas (de su virulencia), que circulan de manera epidémica en lugares geográficos afectados, y explicarían la

presentación de DH/SCD en zonas de baja incidencia para dengue y en pacientes que no han sufrido antes la enfermedad.<sup>1,2</sup>

La segunda teoría se basa en el mecanismo de respuesta amplificadora del sistema inmune (RAI) o amplificación de la respuesta de anticuerpos (ARA) como principal determinante de los eventos del DH/SCD, según la cual, un paciente ya expuesto al virus (de manera asintomática o con episodio de dengue previo) desarrolla una respuesta de memoria con anticuerpos contra epítopes específicos del virus (el más descrito se encuentra en el presente en la proteína E). Estos anticuerpos prestan protección de por vida contra dicha serovariedad del virus (anticuerpos homotípicos), pero manifiestan una capacidad de defensa limitada que puede variar de tres meses a un año contra otras serovariedades (anticuerpos heterotípicos); si el paciente se expone a una infección secundaria por el dengue, activa una compleja red de anticuerpos de reactividad cruzada condicionados por la respuesta previa del organismo y de mediadores inflamatorios que aumentan la permeabilidad capilar (interleuquinas, factor de necrosis tumoral, plasminógeno, interferón gamma, etcétera), lo que desencadena manifestaciones de dengue hemorrágico/síndrome de choque.<sup>2,3,4</sup>

De los virus DEN-3, las cepas del subtipo III, o Sri-Lanka, se consideran las más virulentas y se agrupan en el subtipo C, según la técnica RSS-PCR. Los aislados colombianos fueron del subtipo C, y este mismo resultado se reportó con el virus de Brasil de la epidemia de 2000 y de Nicaragua en 1998. La circulación permanente del subtipo III en la isla de Sri-Lanka desde 1990 se relaciona con la aparición de la FHD, y su introducción en Brasil en 2000 produjo la epidemia con más casos graves y fatales que se haya registrado en ese país. En Colombia, el DEN-3 estuvo ausente entre 1978 y 2000, pero reapareció en 2001. Aquí, la dominancia del virus tras su introducción se asoció con una disminución de la FHD: 89.1% de los infectados con este serotipo desarrolló FD. Una situación similar se vio en Venezuela tras la aparición del virus en 2000. Se desconoce la causa de la diferencia entre la gravedad de las epidemias por DEN-3, subtipo III, en países de América.<sup>5,6</sup>

El reporte de caso de este paciente plantea grandes interrogantes sobre el mecanismo de enfermedad de los pacientes con dengue. Como muchos de estos pacientes reciben terapia inmunosupresora de sostenimiento y drogas acondicionadoras antes del trasplante, puede pensarse que en estos pacientes el dengue

podría tener un curso más benigno, si se acepta la teoría de la RAI. Se ha especulado con esto a partir de estudios descriptivos de pacientes trasplantados renales, con la aclaración de que la población de estos estudios sólo abarca a pacientes en el periodo postquirúrgico (10 meses a 14 años), y sólo se encontró un reporte de caso de paciente con DH/SCD adquirido de manera presuntiva en el trasplante.<sup>7,8,9</sup>

Por otro lado, el comportamiento clínico y paraclínico de este caso difiere de las características usuales de esta enfermedad; sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de una enfermedad en evolución en otro hospedero, la cual se transmitió a un nuevo hospedero con alteraciones en la inmunidad humoral y celular debido a la terapia inmunomoduladora para evitar el rechazo del órgano trasplantado.

Llama la atención que la IgM fuese positiva en la evolución temprana de este cuadro clínico; además, el paciente no tenía antecedentes de episodios diagnosticados de dengue y, si bien el paciente vive en un país endémico para esta enfermedad, en la región donde habita sólo existen algunos reportes de casos de dengue. Por el contrario, el donante provenía de una zona de alta incidencia de esta enfermedad, 38.4:100,000 habitantes. Se cree que este comportamiento clínico y los hallazgos paraclínicos están íntimamente relacionados con la presencia de una infección por dengue en el donante asociada a la terapia inmunosupresora en el receptor. El receptor se encontraba totalmente asintomático, y las pruebas infecciosas para dengue fueron negativas antes del trasplante.

Se considera que se trata de un caso de síndrome de choque por dengue, pues el paciente tenía criterios de fiebre hemorrágica por dengue (trombocitopenia, hemoconcentración, evidencia de sangrado, evidencia de fenómenos de extravasación asociados a una IgM positiva, al igual que una PCR para dengue), junto con evidencia clínica y paraclínica de hipoperfusión tisular.

Otro dato importante que confirma la sospecha de que esta infección se adquirió durante el trasplante es que el receptor del hígado del mismo donante también desarrolló un cuadro de dengue hemorrágico con un comportamiento muy similar al de este paciente.

## Bibliografía

1. Guzmán M, Kouri G. "Dengue: an update". *The Lancet Infectious Disease* 2001; 2:33-42.

2. Isturis R, Gubler D, Del Castillo J. "Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean". *Infect. Dis Clin of Northamerica* 1996; 14(1):121-140.
3. Thomas S, Strickman D, Vaughn D. "Dengue epidemiology: virus epidemiology, ecology, and emergence". *Advances in Virus Research* 2003; (61):235-289.
4. Pinheiro FP, Corber SJ. "Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever and its emergence in the Americas World Health Statist Quart 1997"; 50:161-68.
5. Halstead S. "Pathophysiology and pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. En Thongcharoen P. (Ed.) Monograph on 21 dengue / dengue haemorrhagic fever". *WHO Regional Publication. SEARO* 1993; 22:80-103.
6. Cortes FM, Gómez SY, Ocacionez RE. "Subtipos de virus dengue serotipos 2, 3 y 4 aislados en el Departamento de Santander, Colombia". *Rev Cubana Med Trop* 2007; 3(59).
7. Carvalho D, Matuck T, Azevedo I, Luciano M. "Dengue in renal transplant patients: a retrospective analysis". *Transplantation* 2007; 84(6):792-4.
8. Felicia LT, Dale L, Prabhakaran K. "Dengue haemorrhagic fever after living donor renal transplantation". *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20:47-8.
9. Boggild A, Sano M, Humar A, Gilman M, Salit I, Kain K. "Travel patterns and risk behavior in solid organ transplant". *J Travel Med* 2004; 11:37-43.