

ORIGINALES

## DENGUE HEMORRÁGICO EN UN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL. A PROPOSITO DE UN CASO

C. Peralta, N. Orta, E. Lara, V. Coronel

*Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital de Niños «Jorge Lizárraga», Valencia, Venezuela*

### RESUMEN

**Introducción:** El virus del dengue es un miembro de la familia *Flaviviridae*. Las infecciones por dengue pueden ser asintomáticas, o bien, provocar fiebre no diferenciada, fiebre hemorrágica por dengue (DHF) y síndrome shock por dengue (DSS). Se cree que una función inmune intacta es necesaria para que tanto DHF como DSS, se presenten a través de un mecanismo dependiente de anticuerpos. De aquí, que los pacientes trasplantados, deberían mostrar un menor riesgo de desarrollar formas severas de la enfermedad debido a su relativa inmunosupresión.

**Caso Clínico:** Paciente varón de 15 años, trasplantado renal donante cadáver dos años previos que se presenta con fiebre de cinco días de evolución asociada a debilidad, mialgias, cefalea y trombocitopenia. Examen físico: hipotensión (TA:80/50 mmHg), palidez cutáneo mucosa e hipoactividad. Al inicio, las pruebas serológicas para dengue, citomegalovirus y Epstein Barr fueron negativas. Al séptimo día, la serología viral para dengue fue positiva para IgG, IgM y PCR. Presentó epistaxis y melena ameritando recibir concentrado plaquetario, plasma fresco congelado y crioprecipitado. Se detectó poliserositís: derrame pleural derecho, ascitis. Los niveles de plaquetas iniciaron su ascenso al décimo día en el que se registraron 90.000/mm<sup>3</sup>. El GFR fue de 80 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y la proteinuria llegó a 7 mg/m<sup>2</sup>/hora. Ecografía doppler del injerto normal.

**Comentarios:** El dengue en trasplantados tiene una evolución benigna por la relativa inmunosupresión que reduce el riesgo de complicaciones debidas a la respuesta inmune antígeno-anticuerpo incrementada. No obstante, esa no fue la evolución de nuestro paciente. Precisa evaluación y control por el probable deterioro de la función renal posteriormente.

**Palabras clave:** dengue hemorrágico, trasplante renal.

### SUMMARY

**Introduction:** Dengue virus is a member of the *Flaviviridae* family. Dengue infections may be asymptomatic, or cause undifferentiated fever, dengue haemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS). It is believed that an intact immune function is necessary for both DHF and DSS, to be presented through a mechanism dependent on antibodies. From here, transplant patients, should show a lower risk of developing severe forms of the disease because of its relative immunosuppression.

**Clinical cas:** We present a male patient 15 years old, death donor who presented with five days of fever associated with weakness, myalgia, headache and thrombocytopenia. Physical examination: hypotension (TA: 80/50 mmHg), pale skin and hypoactivity. The serological tests for dengue, cytomegalovirus and Epstein Barr were negative. At the seventh day, viral serology for dengue was positive. He had epistaxis and fecal occult blood positive. He received a platelet concentrate, fresh frozen plasma and cryoprecipitate. Pleural effusion and ascitis was detected. The levels of platelets began their ascent at the tenth day on which there was 90.000/mm<sup>3</sup>. The GFR was 80 ml/min/1.73m<sup>2</sup> and proteinuria reached 7 mg/m<sup>2</sup>/hora. Doppler allograft ultrasound was normal.

**Conclusion:** Dengue fever in transplant patients has a benign evolution because of the relative low immunosuppression state of this patients which reduces the risk of complications due to antigen-antibody immune response nevertheless it was the course of our patient. Accurate assessment and monitoring is needed to prevent deterioration of allograft function.

**Key words:** haemorrhagic dengue, kidney transplant patients.

*Can Ped Volumen 2009; 33 (1): 15-20*

### Correspondencia:

Carolina Peralta  
Servicio de Nefrología Pediátrica  
Hospital de Niños «Jorge Lizárraga»  
Valencia (Venezuela)  
E-mail: carolinaperalt@gmail.com

### INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad del tipo zoonosis, conocida a nivel mundial. Se disemina a través de las zonas tropicales y subtropicales entre 30° Norte y 40° sur. Es endémico en el suroeste de Asia, el Pacífico, este y oeste de Africa, el Caribe y Améri-



**Figura 1.** Distribución mundial de los casos de dengue.

ca (figura 1). Es causado por un virus que es miembro de la familia *Flaviviridae* el cual puede crecer en una variedad de mosquitos pero se transmite a través de la picadura de una hembra (vector) infectada, más comúnmente *Aedes aegypti* (figura 2). Existen también modalidades raras de transmisión como la vertical, la nosocomial y a través de una punción accidental por agujas y, posiblemente, por donantes de médula ósea y receptores de trasplante renal <sup>1</sup>.

Las infecciones por dengue pueden presentarse de variadas formas: asintomática, fiebre no diferenciada, *fiebre por dengue* (DF), la *fiebre hemorrágica por dengue* (DHF) y el *síndrome de shock por dengue* (DSS) que es la principal causa de morbimortalidad en niños en muchas áreas endémicas de Asia y América del Sur<sup>1,2</sup>.

La enfermedad leve por dengue (también, llamado dengue clásico) se caracteriza por fiebre, rash cutáneo, cefalea retroorbitaria, fotofobia, tos, vómitos, mialgia, artralgia, leucopenia, trombocitopenia y linfadenopatía, mientras que la fiebre hemorrágica por dengue es de curso fatal y se caracteriza por hemorragias y por síndrome de shock. Se-

gún la OMS, el rasgo de la *fiebre hemorrágica por dengue* que la diferencia de la *fiebre por dengue*, no es la hemorragia, sino el aumento en la permeabilidad vascular que conduce a fuga capilar que puede insidiosa o rápidamente, conducir a síndrome de shock por dengue. El término de DHF, según la



**Figura 2.** *Aedes aegypti*

OMS, se justifica ante la presencia de los siguientes criterios:

1. Fiebre o historia de fiebre aguda que dura de 2-7 días.
2. Tendencias hemorrágicas evidenciadas por al menos uno de los siguientes: una prueba del torniquete positiva.
3. Trombocitopenia (100 mil plaquetas/mm<sup>3</sup> o menos).
4. Hemoconcentración, 20% o más de elevación en el hematocrito, o evidencia de escape de plasma (edema pleural, ascitis y/o hipoproteïnemia)<sup>2</sup>.

Se cree que una función inmune intacta es necesaria para que ambos DHF y DSS, ocurran a través de un mecanismo dependiente de anticuerpos. De aquí que los pacientes trasplantados, deberían estar a menor riesgo de desarrollar formas severas de la enfermedad debido a su relativa inmunosupresión secundaria a los medicamentos antirrechazo. Desafortunadamente, algunos trabajos como los realizados en Singapur e India, demuestran lo contrario. Así mismo, existe poca información sobre la presentación clínica del dengue en los pacientes trasplantados. Por este motivo, se considera relevante la presentación de un caso de dengue hemorrágico en un adolescente portador de trasplante renal.

## CASO CLÍNICO

Adolescente masculino de 15 años de edad, post trasplantado renal de dos años de evolución (donante cadáver iso-grupo, iso-Rh con serología viral negativa). Su patología de base era una uropatía obstructiva por Síndrome de *Prunne Belly*.

Ingresó con fiebre de cinco días de evolución, concomitantemente debilidad, mialgias, cefalea, asociado a trombocitopenia, bajo la sospecha de síndrome viral trombocitopénico.

Examen físico. En delicadas condiciones generales, hipotenso (TA: 80/50 mmHg), llenado capilar > 3 segundos, pálido, febril, ORL: mucosa oral húmeda, faringe posterior sin eritema, no placas de pus, se aprecia afta sublingual. Cardiopulmonar: ruidos cardíacos rítmicos, regulares, sin soplo; murmullo vesicular sin agregados. Abdomen: blando,

deprimible, sin megalias, no dolor en área de injerto renal que se aprecia sin cambios de coloración cutánea ni aumentos de volumen. Neurológico: hipactivo, orientado en tiempo, espacio y persona, sin signos de focalización al momento del examen.

Evolución. Desde su ingreso el paciente persistió febril por un total de siete días, a los cinco días de iniciada la fiebre, se procedió a realizar pruebas serológicas para dengue, IgG e IgM que fueron negativas. No obstante, por tratarse de un paciente trasplantado con trombocitopenia que alcanzó un nadir de 20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> al cuarto día de ingreso, se solicitó, además, serología para *citomegalovirus* y *Epstein-Barr* que resultaron posteriormente negativas. Por persistir febril y con descenso de plaquetas, sumado al registro de anemia (figura 3) y leucopenia, se repitió nuevamente la serología viral para dengue al séptimo día, solicitándose además de IgG e IgM, PCR para dengue. El paciente presentó sangramiento por fosas nasales y vía digestiva, lo cual se confirmó por la presencia de sangre oculta en heces positiva, no desarrolló petequias en ningún momento de su evolución y ameritó la administración de concentrado plaquetario, plasma fresco congelado y crioprecipitado. Desde su ingreso, en vista de tratarse de un paciente inmunosuprimido recibió tratamiento antibiótico con una cefalosporina de tercera generación y un aminoglucósido. Se realizó hemocultivo, urocultivo y coprocultivo previo al inicio del antibiótico que, posteriormente, resultaron negativos. En relación a la función renal, presentó elevación de creatinina (1.3 mg/dl al segundo día del ingreso, figura 4), la gasometría no mostró alteraciones, el urianálisis mostró glucosuria con niveles de glicemia normales, proteinuria de 1+, sin leucocituria ni bacteriuria. La depuración de creatinina corregida fue de 80ml/min/1.73m<sup>2</sup> y la proteinuria en 24 horas fue significativa (7 mg/m<sup>2</sup>/hora). El volumen urinario en 24 horas fue de 2000 ml.

En vista de tratarse de un paciente trasplantado que recibía tratamiento inmunosupresor con micofenolato, sirolimus y prednisona a bajas dosis, que pueden producir mielodepresión, sobre todo el micofenolato, que puede producir anemia, leucopenia y trombocitopenia, se midieron valores en sangre para micofenolato y sirolimus, resultando

normales para ambas drogas. No hubo necesidad de omitir preventivamente la administración de los medicamentos inmunosupresores para evaluar la posible interferencia de los medicamentos con la lenta normalización de las plaquetas que mostró el paciente, dado que la plaquetopenia tuvo una duración de 10 días para retornar a los valores normales, lo cual no es lo habitualmente visto en pacientes con dengue no trasplantados. Los niveles de plaquetas iniciaron su ascenso al décimo día cuando se registró un valor de 90.000/mm<sup>3</sup>.

Se realizó una ecografía Doppler al injerto, no evidenciándose elevación de los índices de resistencia, observándose buena perfusión. La ecografía abdominal sólo mostró hepatomegalia con esplenomegalia leve y ascitis leve. El ecocardiograma mostró un derrame pericárdico leve sin disfunción valvular cardiaca, que es lo frecuentemente visto en dengue, dada la afectación poliserosítica que produce. Al séptimo día de su ingreso, las pruebas para dengue resultaron positivas, tanto para IgM, IgG como para PCR.

El paciente egresa luego de 17 días de hospitalización, en condiciones hemodinámicas estables con 120.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y sin evidencia de sangrado.

## DISCUSIÓN

Desde la publicación de dos casos fatales por dengue hemorrágico publicados en los años 2004 y 2005, en pacientes trasplantados, el perfil clínico del dengue en este grupo de pacientes ha sido objeto de especulación. Se piensa usualmente que el paciente inmunocomprometido tiene viremia prolongada, respuesta inmune humoral y celular retardada, y elevada probabilidad de enfermedad viral severa.

En un estudio llevado a cabo por el grupo de Jeffrey et al., publicado en el año 2006<sup>3</sup>, se muestra una casuística de dengue en pacientes trasplantados durante una epidemia registrada en Singapur en el año 2005, que involucró un total de 1400 casos. En ese estudio, se realizó un análisis retrospectivo de seis casos de *fiebre por dengue* en pacientes trasplantados, evidenciándose que la media de trombocitopenia de esos pacientes fue de 130.000

plaquetas/mm<sup>3</sup>, con una duración de hospitalización de ocho días. No observaron casos de *dengue hemorrágico*, *shock por dengue*, muerte o falla del injerto renal en esos pacientes. Por ello, concluyeron que el dengue en pacientes trasplantados tiene una evolución benigna y el *dengue hemorrágico* es raro en estos pacientes. Esto lo atribuyeron a la relativa inmunosupresión que reciben estos pacientes, que reduce el riesgo de complicaciones debidas a la respuesta inmune antígeno-anticuerpo elevada<sup>3</sup>. No obstante, este no fue el caso de nuestro paciente, quien cursó con *dengue hemorrágico*.

Con relación a las pruebas confirmatorias para dengue, la OMS usa una clasificación de:

- *Caso probable*: aquel que presenta enfermedad febril aguda con dos o más de los siguientes: cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, rash, leucopenia, manifestaciones hemorrágicas.
- *Caso confirmado*: cuando se produce un aislamiento del virus por serología o en muestras de autopsia, o se comprueba una elevación de los títulos de anticuerpos más de cuatro veces en la serología para IgG e IgM o se demuestra el virus de dengue en LCR, inmunohistoquímica, inmunofluorescencia o ELISA o se detecta el virus del dengue por reacción en cadena de polimerasa (PCR)<sup>4,5</sup>.

En el caso de nuestro paciente, se comprobó la positividad de la serología para IgG e IgM con títulos cuatro veces elevados sobre el nivel normal y confirmación posterior con PCR.

En vista de lo poco frecuente de casos informados de dengue hemorrágico en pacientes trasplantados renales, de acuerdo a lo revisado en la literatura, y en vista de la evolución no frecuente vista en este paciente trasplantado, asociado al uso de inmunosupresores que pueden ocasionar pancitopenia, consideramos importante la presentación del presente caso.

### Evolución del nivel de plaquetas

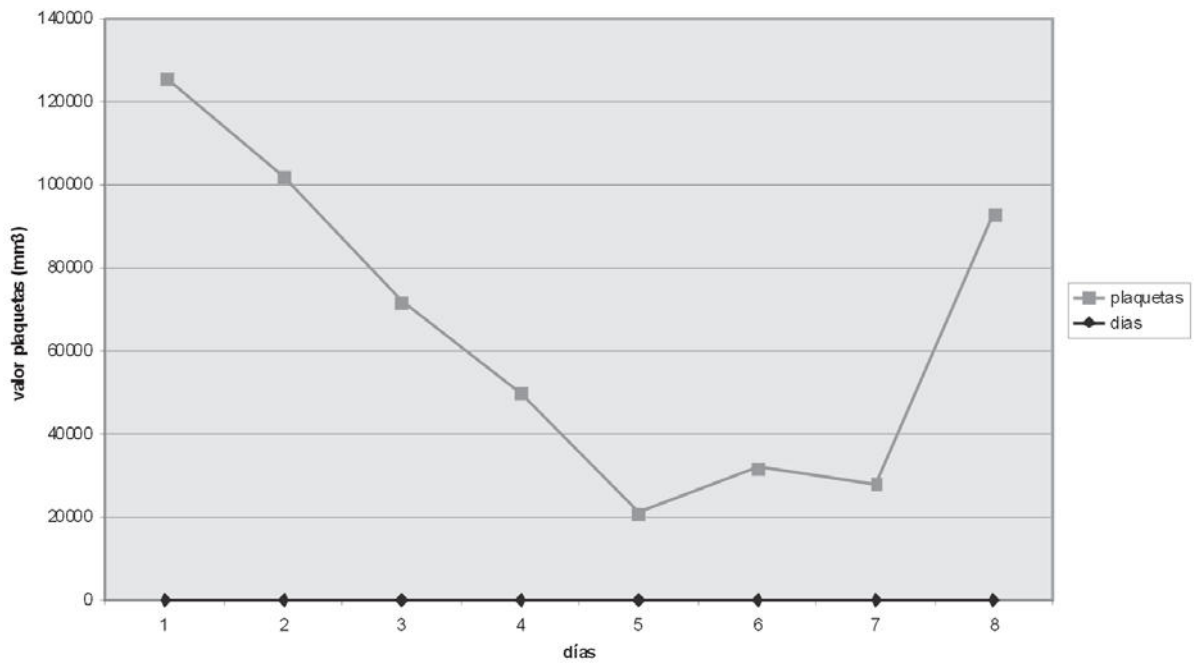


Figura 3. Evolución de la cifra de plaquetas.

### Evolución de la hemoglobina

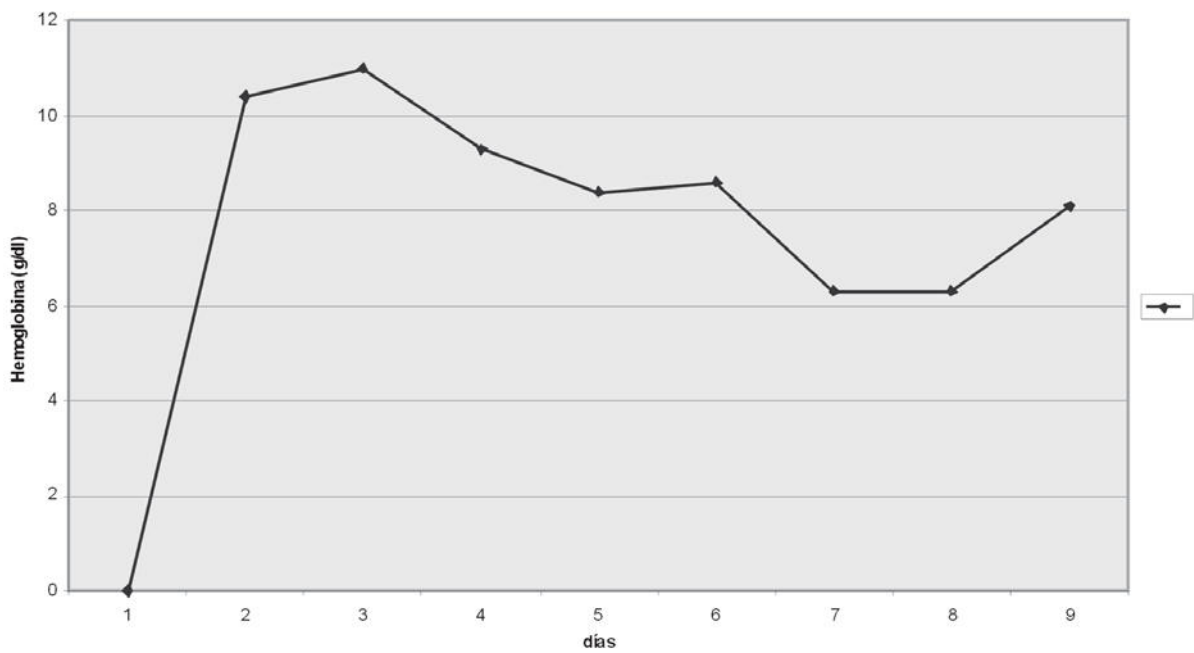
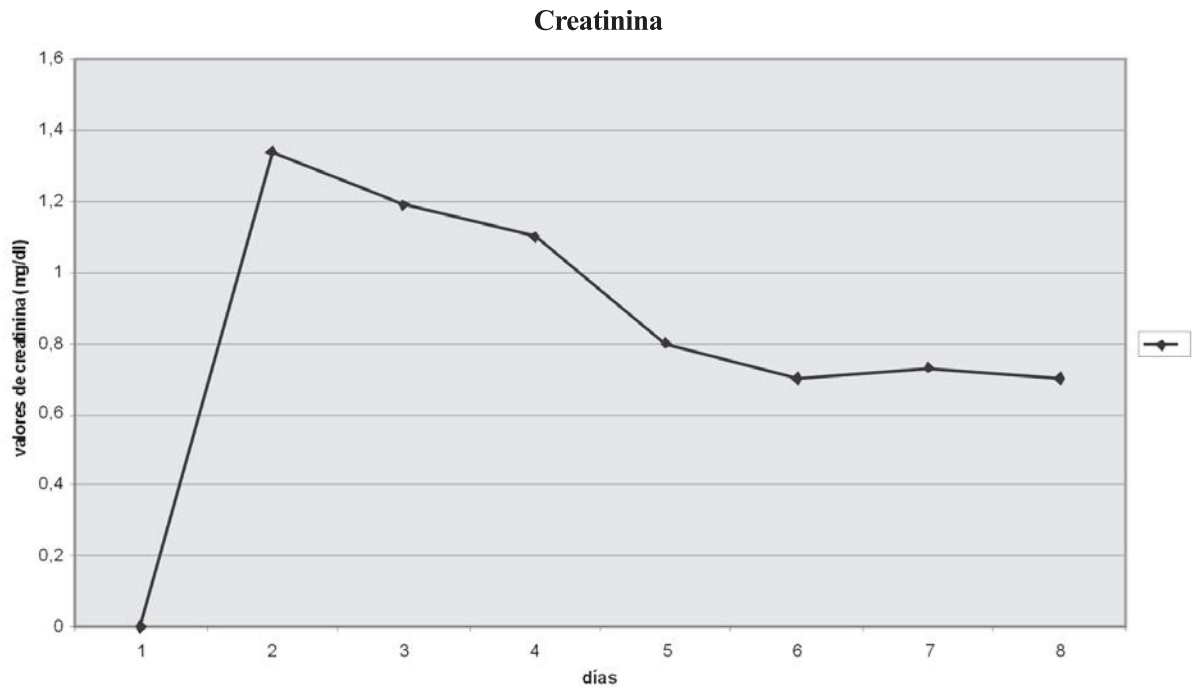


Figura 4. Evolución de los niveles de hemoglobina.



**Figura 5.** Evolución de los niveles de creatinina plasmática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Renaud CJ, Manjit K, Pary S. Dengue has a benign presentation in renal transplant patients: a case series. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12:305-307.
2. Gulati S, Meheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health* 2007; 12:1087-1095.
3. Tan FL, Loh DL, Prabhakaran K, Tambyah PA, Yap HK. Dengue hemorrhagic fever after living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:447-448.
4. Azevedo LS, Carvalho DB, Matuck T, Alvarenga MF, Morgado L, Magalhães I, Ianhez LE, Boulos M, David-Neto E. Dengue in renal transplant patients: a retrospective analysis. *Transplantation* 2007; 84:792-794.
5. Chacko B, John GT, Jacob CK, Vijayakumar TS. Dengue shock syndrome in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2004; 77:634-635.