Microangiopatía trombótica secundaria a dengue

Dengue induced thrombotic microangiopathy

Agüero Zizzi, R*; Majeric, V; Brambilla, A; Zanardi, C; Del Portillo, A; Sánchez, N; Labra, L.

Servicio de Hematología, Hospital Central de San Isidro, Provincia de Buenos Aires.

raguerozizzi@gmail.com

Fecha recepción: 24/10/2024
Fecha aprobación: 20/11/2024

ATENEO DE LA RESIDENCIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 nº 3: 51-55
Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, dengue.

Keywords: thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, dengue.

Resumen
Las microangiopatías trombóticas (MAT) se caracterizan por presentar anemia microangiopática y trombocitopenia, con o sin daño de órgano blanco. En este reporte se presenta un paciente con MAT concomitante a una infección por dengue.

Abstract
Thrombotic microangiopathies (TMA) are characterized by microangiopathic anemia and thrombocytopenia, with or without organ damage.
In this report, we present a patient with TMA concomitant to a dengue infection.

Introducción
Durante el verano de 2024 hubo un aumento drástico en el número de casos de infección por dengue en Argentina, siendo el municipio de San Isidro unos de los lugares mayormente afectados en la Provincia de Buenos Aires[1].

El virus dengue (DENVs) es un arbovirus perteneciente a la familia *Flaviviridae*, principalmente transmitido por la picadura del mosquito Aedes aegypti. La infección primaria por DENV puede ser asintomática o provocar fiebre leve, pero si se vuelve grave, puede causar coagulopatía, aumento de la fragilidad vascular y mayor permeabilidad. Esta condición se llama dengue hemorrágico febril (DHF), y luego puede progresar a shock hipovolémico, denominado síndrome de shock por dengue (DSS). Estas dos enfermedades son potencialmente mortales. No hay tratamiento antiviral hasta el momento.
La severidad del dengue se atribuye a principalmente a tres tipos de factores: 1) factores inmunológicos, tanto dependientes de anticuerpos como mediados por linfocitos B y T, 2) factores virales, como la proteína NS1 o el factor de virulencia para lesión endotelial EIII, que interaccionan directamente con el endotelio vascular y 3) factores del huésped, como alelos del sistema HLA, polimorfismos de citoquinas

inflamatorias (principalmente TNF-α e IL-10) y al aumento de los factores de crecimiento endotelial (VEGF), estimulante de colonias granulocito monocito (GMSF), transformador de crecimiento beta (TGF-β) y de crecimiento del hepatocito (HGF), con reducción del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del factor de crecimiento epidérmico (EGF)[2].

Según el último Consenso Internacional sobre la estandarización de terminología en la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y las microangiopatías trombóticas (MAT) asociadas, las MAT se caracterizan por presentar anemia hemolítica microangiopática (evidenciada por presencia de esquistocitos, con aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y reticulocitos, haptoglobina baja o ausente, prueba de antiglobulina directa negativa y trombocitopenia.

Si hay afectación multiorgánica y se confirma actividad de ADAMTS-13 menor al 10%, es PTT. Cuando hay afectación renal, se habla de síndrome urémico hemolítico (SUH). Clásicamente se denomina típico cuando éste es de causa infecciosa (generalmente asociado a toxina Shiga de E. Coli O157:H7) o atípico (SUHa) cuando es mediado por complemento[3].

La enfermedad puede ser gatillada, en pacientes con cierta predisposición, por diferentes condiciones que activan al sistema de complemento. Tales desencadenantes pueden ser autoinmunes y vasculitis, neoplasias, drogas, trasplantes de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, embarazo, hipertensión maligna e infecciones, entre otros[4,5].

Caso clínico

Paciente masculino de 39 años, trabajador de la construcción que como únicos antecedentes, refiere alcoholismo, anemia macrocítica y ex tabaquismo de 3,5 paquetes/año. Refiere último control médico hace 4 años, cuando tuvo neumonía por SarsCov2. Niega antecedentes familiares.

Presenta diagnóstico según criterio clínico epidemiológico de infección por dengue clásico. Tuvo un primer control 4 días previos a la presentación del cuadro (a los 3 días del inicio de los síntomas), en el que sólo se evidenció plaquetopenia leve sin complicaciones hemorrágicas.

Reconsulta en guardia de urgencias por presentar hematuria macroscópica asociada a fiebre, mialgias y cefalea retroocular. Niega diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, pese a tener hepato- esplenomegalia palpable. En el laboratorio se constata anemia macrocítica (hemoglobina 9.9 g/dL, hematocrito 30%, VCM 107.2 fl, HCM 35.7 pg), plaquetopenia (49000/uL), deterioro de la función renal (creatininemia 1.61 mg/dL, VN: 0.57-1.11 mg/dL, uremia 80.0 mg/dL, VN: 10-50 mg/dL), con aumento de la bilirrubina total (3.6 mg/dL, VN: 0.20-1.20 mg/dL) a expensas de bilirrubina indirecta (3.3 mg/dL, VN: 0-0.5 mg/dL) y aumento de transaminasas (transaminasa glutámico pirúvica 174 UI/L- VN: 0-41 UI/L, transglutaminasa glutámico oxalacética 526 UI/L, VN: 0-40 UI/L, fosfatasa alcalina 80 UI/L, VN: 53-128 UI/L, gamma glutamil transpeptidasa 31.0 UI/L, VN: 10-55 UI/L), amilasemia de 391 UI/L, VN: 25-125 UI/L) y de LDH 4272 UI/L, (VN: 230 - 460UI/L), por lo que se mantiene en observación EN guardia.

A las 12 horas de su ingreso presenta deterioro del sensorio, confusión, letargia y petequias generalizadas, sin descompensación hemodinámica. En frotis de sangre periférica se observan esquistocitos en un 5% (Figura 1) según las recomendaciones de la ICSH[6]. Se toma muestra de sangre para nuevos análisis, en la que se observa hemólisis. Se coloca sonda vesical con hematuria franca. En el laboratorio presenta gran caída de la hemoglobina (5.8 g/dL) y deterioro de la función renal (creatininemia 4.55 mg/dL, uremia 153.0 mg/dL), manteniendo valores sin variantes en el hepatograma. Dosaje bajo de componentes C3 61 mg/dL (VN: 82-185 mg/dL) y C4 15 mg/dL (VN: 15-53 mg/dL) del complemento. No se realiza dosaje de haptoglobina por falta de reactivo en laboratorio. Las serologías para hepatitis B y C, HIV, Chagas y sífilis son negativas. Los estudios inmunológicos también son negativos (anti-Sm, anti-DNA doble cadena, FAN, cANCA, pANCA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La). La prueba de antiglobulina directa es negativa. Se realizan tomografías de cerebro y tórax, en las que no se encuentran signos de sangrado ni otros hallazgos patológicos. Ecografía renal sin alteraciones estructurales. Se toman hemocultivos y urocultivos, que no tienen rescates bacteriológicos.

Dado que presenta la pentada clásica asociada a PTT: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas, falla

renal y fiebre[7], se ingresa el paciente a la Unidad de Terapia Intensiva bajo la sospecha de PTT con índice PLASMIC de 4 puntos (riesgo bajo)[8] y se confirma infección por dengue por test antigénico NS1. Al no poder realizar dosaje de ADAMTS-13 en el momento, se congela muestra de plasma citratado y centrifugado para su posterior derivación. Se descarta hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) por citometría de flujo de sangre periférica sin alteraciones del puente glicofosfatidilinositol en los eritrocitos, monocitos y granulocitos neutrófilos. Por la gravedad del cuadro se inicia recambio plasmático de urgencia de 1,5 volúmenes de plasma con reposición con plasma fresco congelado durante 5 días y luego, por respuesta clínica, 2 sesiones con recambio plasmático de 1 volumen, espaciadas en 48 h[9]. Al mismo tiempo recibe pulsos de metilprednisolona 1 gr/día durante 3 días y luego meprednisona 1 mg/kg/día con posterior descenso gradual (Figura 2).

Al cuarto día presenta falla renal aguda con requerimiento de hemodiálisis trisemanal durante un mes, con posterior recuperación total del filtrado glomerular.

A partir del sexto día no se observan esquistocitos en el frotis de sangre periférica.

Recibe 3 unidades de glóbulos rojos durante la internación. No se transfunden plaquetas. Se realiza

Figura 1. Frotis de sangre periférica 100x. Fijado con metanol, tinción con Giemsa.

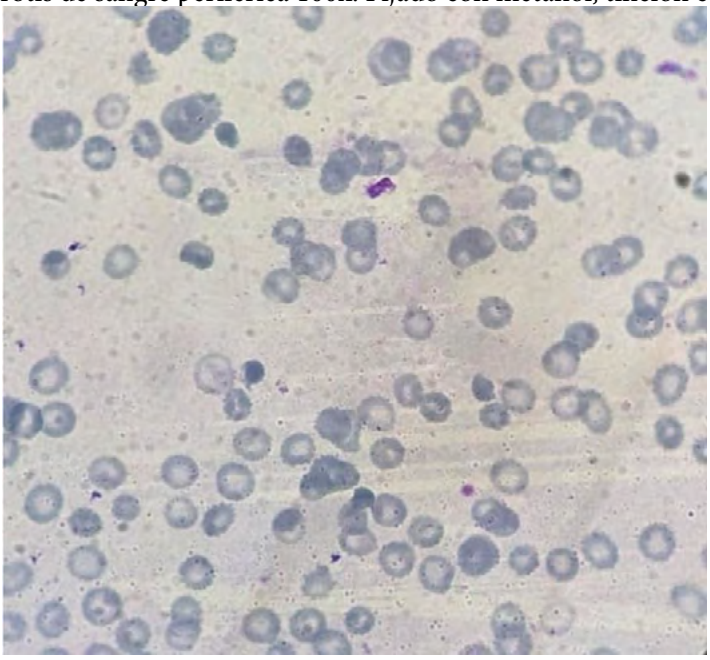
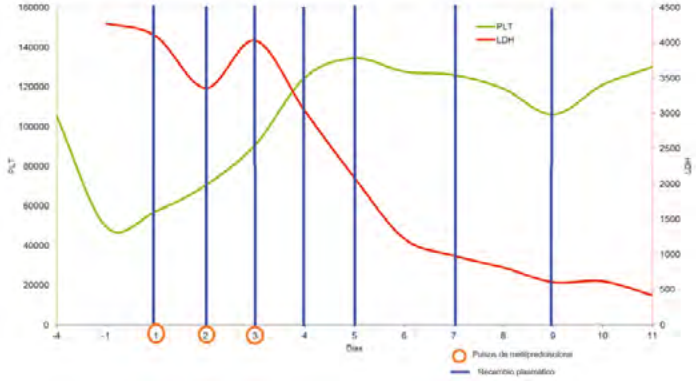


Figura 2. Descenso de LDH, en rojo y aumento del recuento de plaquetas (PLT), en verde. En azul se destacan los días 1 a 5, 7 y 9; en los que realizó recambio plasmático y en naranja los días 1 a 3 en los que recibió pulsos de metilprednisolona.



tromboprofilaxis con heparina sódica subcutánea.
Se reciben resultados de muestra derivada:

- Actividad de ADAMTS13 109 UI/dL (Método: ELISA, valor de referencia 40 a 130 UI/dL).
- Anticuerpos anti-ADAMTS13 IgG 4 U/mL (Método: ELISA, negativo < 12 U/mL). Se descarta PTT y, ante el diagnóstico de SUH atípico vs secundario, se solicitan anticuerpos anti fracción H del complemento:
- Anticuerpos anti-FH IgG < 50 UA (Método: ELISA, negativo < 50 UA).

No se estudian alteraciones genéticas del complemento por falta de acceso a las mismas.
El paciente abandona controles y tratamiento con corticoides orales y ácido fólico al egreso hospitalario, realizando control de laboratorio en el día 129 desde el diagnóstico, donde presenta hemograma, función renal, transaminasas y LDH dentro de valores normales, pero con aumento de bilirrubina total 2.3 mg/dL a expensas de bilirrubina indirecta 2 mg/dL.

Discusión

Hay escasos casos reportados en la literatura sobre MAT secundarias a infecciones por arbovirus[10-14], uno incluso presentándose con síndrome hemofagocítico asociado[15].
La bibliografía coincide en que, además del desencadenante, entre un 50 y 60% de los casos tiene alteraciones genéticas o polimorfismos del sistema complemento, tales como CFH, CFI, C3 o THBD, y que podría ocasionar recaídas hasta 5 años después del primer evento, incluso con trasplante renal[5]. En el paciente las alteraciones genéticas siguen sin poder estudiarse por falta de acceso a las mismas y el abandono del seguimiento por parte del paciente, ya que podría beneficiarse con un seguimiento estricto.
Un punto importante a considerar es si la amilasa elevada al ingreso pudo haber tenido un papel en la evolución clínica, ya que, si bien no se sospechó pancreatitis por la ausencia de síntomas, hay bibliografía que asocia la pancreatitis al desarrollo de MAT[16].
Por otra parte, el paciente pudo verse beneficiado por el uso de altas dosis de corticoides que, si bien se encuentra contraindicadas por la CDC para el tratamiento del dengue grave[17], hay cierta evidencia sobre su uso en estadíos intermedios según el tiempo de evolución de la enfermedad como forma de suprimir mecanismos inmunomediados[18].
Por último, se puede plantear la posibilidad de vacunar al paciente, porque en Argentina se encuentran aprobadas dos vacunas de virus vivo atenuado para la prevención de formas graves de dengue, que no forma por el momento parte del calendario nacional de vacunación para toda la población[19].

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud de la República Argentina. (2024). Boletín Epidemiológico Nacional N° 699.
2. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, Wang WH, Chen YH, Wang SF. Dengue overview: An updated systemic review. J Infect Public Health. 2023 Oct;16(10):1625-1642. doi: 10.1016/j.jiph.2023.08.001.
3. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2017 Feb;15(2):312-322. doi: 10.1111/jth.13571.
4. Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020 Jan;35(1):25-40. doi: 10.3904/kjim.2019.388.
5. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Rodríguez de Córdoba S. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso.

Nefrología (Madrid). 2015;35(5):421-447.

6. Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, McFadden S, Vives-Corrons JL, Yutaka N, Lesesve JF; International Council for Standardization in Haematology (ICSH). ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. Int J Lab Hematol. 2012 Apr;34(2):107-16. doi: 10.1111/j.1751-553X.2011.01380.x.
7. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med. 2002 Aug 22;347(8):589-600. doi: 10.1056/NEJMra020528.
8. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020 Oct;18(10):2486-2495. doi: 10.1111/jth.15006. Erratum in: J Thromb Haemost. 2021 May;19(5):1381. doi: 10.1111/jth.15304.
9. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, Patriquin CJ, Pham HP, Sanchez AP, Schneiderman J, Witt V, Zantek ND, Dunbar NM. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023 Apr;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043.
10. Coelho Júnior JL, Israel KCP, Machado CEE, Muniz MPR, Gatto GC, Barros FHS, Cunha KA, de Lacerda MVG, Neves PDMM, Silva GEB. Thrombotic microangiopathy associated with arboviral infection: Report of 3 cases. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Oct 14;15(10):e0009790. doi: 10.1371/journal.pntd.0009790.
11. Deepanjali S, Naik RR, Mailankody S, Kalaimani S, Kadhiravan T. Dengue Virus Infection Triggering Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Pregnancy. Am J Trop Med Hyg. 2015 Nov;93(5):1028-30. doi: 10.4269/ajtmh.15-0326.
12. Tan YC, Teo ECY, Ng HJ. A Rare Case of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Precipitated by Dengue and the Treatment Landscape in Singapore. Cureus. 2024 Apr 22;16(4):e58731. doi: 10.7759/cureus.58731.
13. Bhargava V, Gupta P, Kauntia R, Bajpai G. Dengue Fever-induced Thrombotic Microangiopathy: An Unusual Cause of Renal Failure. Indian J Nephrol. 2017 Jul-Aug;27(4):321-323. doi: 10.4103/0971-4065.202837.
14. Bartholameuz NA, Ratnatilaka A, Jayaratne B. Thrombotic microangiopathy in a patient with primary dengue fever. Ceylon Med J. 2016 Mar;61(1):41-2. doi: 10.4038/cmj.v61i1.8262.
15. Nieto-Ríos JF, Álvarez Barreneche MF, Penagos SC, Bello Márquez DC, Serna-Higuita LM, Ramírez Sánchez IC. Successful treatment of thrombotic microangiopathy associated with dengue infection: A case report and literature review. Transpl Infect Dis. 2018 Feb;20(1). doi: 10.1111/tid.12824.
16. Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lämmle B, Kremer Hovinga JA, George JN. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. Haematologica. 2007 Jul;92(7):936-43. doi: 10.3324/haematol.10963.
17. https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/Steroids_F.pdf
18. Bandara SMR, Herath HMMTB. Effectiveness of corticosteroid in the treatment of dengue - A systemic review. Heliyon. 2018 Sep 22;4(9):e00816. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00816.
19. Comunicado 1983/2023 Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud de la Nación http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2023/11/VACUNA-DENGUE-27423_231110_085938.pdf.

Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.