

# Dengue. Una malaltia emergent també al nostre medi

Thais Armangué<sup>1</sup>, Nicola Portolani<sup>1</sup>, Francis Coll<sup>1</sup>, Marc Tobeña<sup>1</sup>, Ferran A. Moraga-Llop<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servei de Pediatria. <sup>2</sup> Unitat de Malalties Infeccioses i Immunodeficiències Pediàtriques. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

## RESUM

**Introducció.** El dengue és actualment una de les principals malalties virals emergents a escala mundial. Causat pel virus dengue (VDEN), serotips 1-4, presenta transmissió interhumana a través del vector artròpode del gènere *Aedes*. Tot i que al nostre medi és una malaltia poc freqüent, els fenòmens migratoris i els viatges turístics a zones endèmiques fan que n'augmenti la incidència. L'experiència a casa nostra encara és escassa, de manera que pot provocar l'endarreriment del diagnòstic.

**Observació clínica.** Presentem un cas de dengue importat en una nena de 10 anys. Acabada d'arribar d'un viatge a Colòmbia, presentava febre alta, eritrodèrmia generalitzada amb màcules hipocròmiques, dolor abdominal, hepatomegalia i adenopaties múltiples. Anàlítica general: bicitopènia (leucopènia 3.700/mm<sup>3</sup> amb limfomonocitosi; plaquetopènia 69.900/mm<sup>3</sup>), lleu hemoconcentració (Ht 43%) i elevació de les transaminases (AST 234 UI/L, ALT 122 UI/L). Serologia IgM i IgG positives al VDEN. Mil·lora clínica i analítica progressiva fins a la remissió completa al cinquè dia.

**Comentaris.** Cal considerar el dengue en l'avaluació de pacients febrils arribats recentment de països endèmics. Presentem un cas importat que va evolucionar favorablement, tot i que cal recordar que es tracta d'una malaltia potencialment greu. Actualment es discuteix la idoneïtat dels criteris que ha proposat l'OMS per identificar les formes més greus, sovint propiciades per infeccions seqüencials de serotips heteròlegs del virus. La investigació de la vacuna del dengue és un tema d'actualitat, tot i que a dia d'avui la mesura més eficaç per combatre la malaltia són la instauració de mesures profilàctiques enfront la picada de mosquit.

**Paraules clau:** Dengue. Dengue virus.

## DENGUE. UNA ENFERMEDAD EMERGENTE TAMBIÉN EN NUESTRO MEDIO

**Introducción.** El dengue es actualmente una de las principales enfermedades virales emergentes a escala mundial. Causado por el virus dengue (VDEN), serotipos 1-4, presenta transmisión inter-

humana a través del vector artrópodo del género *Aedes*. Aunque en nuestro medio es una enfermedad poco frecuente, los fenómenos migratorios y los viajes turísticos a zonas endémicas están aumentando su incidencia. La experiencia en nuestro medio todavía es escasa, de modo que esto puede retrasar su diagnóstico.

**Observación clínica.** Presentamos un caso de dengue importado en una niña de 10 años. Recién llegada de un viaje a Colombia, presentaba fiebre alta, eritrodermia generalizada con máculas hipocrómicas, dolor abdominal, hepatomegalia y adenopatías múltiples. Análítica general: bicitopenia (leucopenia 3.700/mm<sup>3</sup> con limfomonocitosis; plaquetopenia 69.900/mm<sup>3</sup>), leve hemoconcentración (Ht 43%) y aumento de las transaminasas (AST 234 UI/L, ALT 122 UI/L). Serología IgM e IgG positivas al VDEN. Mejoría clínica y analítica progresiva hasta remisión completa al quinto día.

**Comentarios.** Debemos considerar el dengue en la evaluación de los pacientes febriles llegados recientemente de países endémicos. Presentamos un caso importado que evolucionó favorablemente, aunque debemos recordar que se trata de una enfermedad potencialmente grave. Actualmente se discute la idoneidad de los criterios propuestos por la OMS para identificar las formas más graves frecuentemente propiciadas por infecciones secuenciales de serotipos heterólogos del virus. La investigación de la vacuna es un tema de actualidad, aunque a día de hoy la medida más eficaz para combatir la enfermedad es la instauración de medidas profilácticas frente a la picadura del mosquito.

**Palabras clave:** Dengue. Dengue virus.

## DENGUE: AN EMERGENT DISEASE IN OUR COMMUNITY

**Introduction.** Dengue is an emergent viral disease worldwide. It is the result of infection with virus dengue serotypes 1-4, which transmission is through an arthropod vector of the *Aedes* genus. It is a rare disease in our community, but immigration and touristic trips to endemic areas are resulting in an increase in its incidence. The lack of knowledge about this infection among health care providers in our environment may result in delays in diagnosis.

**Clinical Observation.** Herein we present and discuss a case of dengue in a 10 year-old girl. On the first day after a 4-week trip to Colombia, the girl presented to our hospital with high fever, generalized erythrodermia with hypochromic areas, abdominal pain, hepatomegaly, and multiple lymphadenopathies. Diagnostic studies revealed mild hemoconcentration (hematocrit 43%), bicytopenia (total leukocyte count 3,700/mm<sup>3</sup> and platelet count 69,900/mm<sup>3</sup>), with mild elevation of liver enzymes (AST 234 IU/L, ALT 122 IU/L). Serology to dengue virus was positive (IgM and IgG). The patient experienced progressive clinical improvement and was discharged home after 5 days.

**Commentary.** Dengue should be considered in the differential diagnosis of febrile illness in patients arriving from endemic areas. Even though our imported case of dengue had a very favorable outcome, more severe forms of the disease may occur. Those forms are typically caused by sequential infections by different viral serotypes. Clinical and laboratory criteria to recognize the severe forms of the infection have been proposed by the WHO; however, those criteria must be validated. The development of a vaccine is in progress; however, the most effective prevention is the implementation of prophylactic measures against the mosquito bite.

**Key words:** Dengue. Dengue virus.

## Correspondència:

Thais Armangué i Salvador  
c/ Indústria, 137, 4-3 D. 08025 Barcelona  
thais\_armangué@hotmail.com

Treball rebut: 18.12.2008. Treball acceptat: 14.04.2009.

Armangué T, Portolani N, Coll F, Tobeña M, Moraga-Llop FA. Dengue. Una malaltia emergent també al nostre medi. *Pediatr Catalana* 2009; 69: 250-253.

## Introducció

El fenomen de la immigració i els viatges a països tropicals, en augment aquests últims anys, provoquen que malalties inusuals fins ara al nostre medi, com el dengue, siguin cada cop més freqüents. L'experiència clínica a casa nostra encara és escassa, de manera que aquestes malalties poden passar-nos desapercebudes en les seves manifestacions inicials, cosa que n'endarrereix el diagnòstic.

## Observació clínica

Presentem el cas d'una nena de 10 anys que consultà per febre i eritrodèrmia de 3 dies d'evolució. Pacient prèviament sana, que acabava de tornar d'un viatge a Colòmbia, país natal de la seva família i que visitava per primer cop. Prèviament al viatge no havia fet cap mesura de profilaxi enfront la malària ni havia rebut cap vacuna addicional.

Durant l'estada d'un mes a Colòmbia va presentar tres episodis febrils de 24 hores d'evolució que s'autolimitaren, fins a iniciar el quadre febril actual durant el viatge de tornada.

La febre cedí al tercer dia d'evolució, i va aparèixer un eritema pruriginós a la cara que aviat es generalitzà, motiu pel qual consultà al nostre centre. També referia dolor abdominal de característiques còliques durant els últims dies. En l'exploració física s'evidencià una eritrodèrmia generalitzada amb màcules blanques amb afectació de palmells i plantes, i la presència d'algunes petèquies aïllades en el paladar. Destacaven també adenopaties laterocervicals, axil·lars i ingonals doloroses a la palpació, així com una hepatomegàlia de 3 cm i una esplenomegàlia de 2 cm. La resta de l'exploració física fou normal.

A l'arribada a urgències es va fer a la pacient una analítica general en què destacà: hemoglobina 14,1 g/dl; hematòcrit 43%; leucòcits 3.700/mm<sup>3</sup> (9% bandes, 33% neutròfils, 44% limfòcits, 5% limfòcits reactius, 9% monòcits); plaquetes 69.900/mm<sup>3</sup>; AST 234 UI/L ALT 122 UI/L; bilirubina 0,43 mg/dl; proteïna C reactiva <0,1 mg/dl; temps de Quick 129%; TTPA (ràtio) 1,09.

La pacient va ingressar i es va instaurar una perfusió glucoelectrolítica que es va suspendre al cap de 24 hores. Presentà una evolució favorable, i va quedar afebril a les poques hores de l'ingrés, amb desaparició de l'eritrodèrmia al segon dia i una normalització progressiva dels valors analítics amb una analítica al cinquè dia: hemoglobina 12 g/dl, Ht 37%, leucòcits 6.300/mm<sup>3</sup> (31% neutròfils, 50% limfòcits, 13% monòcits, 6% eosinòfils), plaquetes 311.000/mm<sup>3</sup> i transaminases normals (AST 50UI/L, ALT 53UI/L).

Es van fer serologies enfront els virus hepatitis A, B i C que resultaren negatives, així com la detecció en sang, mitjançant la reacció en cadena de la polime-

rasa, de parvovirus B19 i herpesvirus humà tipus 6, gota grossa, estudi de paràsits en femta, coprocultiu i hemocultiu, que també van resultar negatius.

Davant l'antecedent del viatge a una zona tropical i el quadre clínic compatible, es demanà una serologia a virus dengue (VDEN) que resultà positiva per immunocaptura a IgM i dèbilment positiva per IgG.

## Discussió

El dengue és una malaltia causada per un dels quatre serotips del VDEN 1-4. Pertany al gènere *Flavivirus* i es transmet a humans per picadures de mosquit del gènere *Aedes* (*A. aegypti* i *A. albopictus*) que prèviament s'han infectat picant humans o altres primats infectats. No existeix la transmissió interhumana. El període d'incubació és de 5 a 8 dies (rang: 2-15 dies)<sup>1-4</sup>.

La incidència de dengue ha augmentat substancialment els últims anys, i actualment es considera una de les principals malalties virals emergents a escala mundial. La infecció és endèmica en més d'un centenar de països de l'Àsia, l'Àfrica i Amèrica.

Al nostre medi el dengue es tracta d'una malaltia importada, en augment els últims anys pels fenòmens migratoris i l'augment dels viatges a àrees endèmiques. Tot i això, no es descarta la possibilitat d'aparició de casos de transmissió autòctona, ja que s'ha detectat la presència d'un dels seus vectors principals (*A. albopictus* o mosquit tigre) a Europa i actualment se n'està postulant l'extensió geogràfica<sup>5</sup>.

El dengue clàssic (DC) es caracteritza per l'inici sobtat de febre elevada, cefalea, dolor retroocular i erupció cutània macular transitòria, seguits d'artromiàlgies importants. La febre persisteix d'un a sis dies, i coincidint amb la defervescència s'observa una segona erupció cutània maculopapular descrita clàssicament com taques blanques en un mar roig. De vegades la malaltia té un curs bifàsic amb reaparició de la febre, que s'acompanya de limfadenopaties generalitzades. Durant la malaltia poden aparèixer manifestacions hemorràgiques menors (petèquies, epistaxis, etc.). Les manifestacions clíniques del DC són variables i depenen de l'edat del pacient; en els infants és freqüent que la infecció es manifesti com una síndrome febril inespecífica<sup>1-4</sup>.

Hi ha formes clíniques més greus de la malaltia, com ara el dengue hemorràgic (DH) i la síndrome de xoc per dengue (SXD). Aquestes es caracteritzen per manifestacions hemorràgiques més importants i empitjorament del malalt cap al quart dia d'evolució coincidint amb el període de la defervescència de la febre. Es produeix un augment de la permeabilitat capil·lar amb trasudació de plasma a l'espai extravascular que condueix a hipovolèmia i xoc. És característica la presència de dolor abdominal poc abans de la instauració del quadre de xoc. Tot i que no hi

ha un tractament etiològic eficaç, un diagnòstic precoç i un tractament de suport adequat basat en la fluïdoteràpia intensiva pot reduir la mortalitat fins a ser inferior a l'1%. L'àcid acetilsalicílic i altres antiinflamatoris estan contraindicats<sup>1-2, 4</sup>.

Aquestes formes clíniques més greus són propiciades per infeccions seqüencials per serotips heteròlegs del virus, mitjançant un mecanisme de reforçament immunològic (*immune enhancement*) desencadenat per la preexistència d'anticossos heteròlegs no neutralitzants<sup>6</sup>. La reinfecció no es considera l'únic factor en l'aparició de DH, també hi poden influir la virulència de la soca viral o altres factors intrínsecs de l'hoste.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) estableix uns criteris per diferenciar entre DC i DH (Taula I)<sup>2-3, 7</sup>. Aquests criteris estan actualment en discussió, ja que l'aparició tardana de les formes greus i la demostració, sovint, dels criteris de forma retrospectiva, fan que es plantegi la necessitat de modificar-los<sup>8-10</sup>, per tal d'identificar més precoçment els pacients susceptibles a patir formes més greus i poder dirigir sobre aquests una vigilància i terapèutica més adequada. També es postula la necessitat d'actualitzar la definició de cas de dengue greu per incloure-hi altres complicacions no hemorràgiques, com l'encefalitis, el destret respiratori o la colecistitis, entre d'altres<sup>10</sup>.

La nostra pacient, afectada d'un DC, va presentar en la seva evolució algunes característiques típiques del DH (plaquetopènia important, augment de l'hematòcrit, abdominàlgia, hepatomegàlia i augment de les transaminases) que ens van alertar de la potencial gravetat del quadre, tot i així va evolucionar molt favorablement.

Per al diagnòstic definitiu de la infecció pel VDEN és necessari en qualsevol cas un mètode de laboratori. Aquest depèn de l'aïllament del virus, la detecció de l'antigen o més freqüentment la detecció mitjançant la reacció en cadena de la polimerasa de l'ARN viral

en sang o teixits de l'hoste. També és considerat un cas confirmat una quadruplicació dels títols IgM o el viratge en la detecció d'IgG enfront al virus; per tant, és necessària la determinació de mostres seqüencials en el diagnòstic serològic del dengue. En canvi, és considerat cas probable una única determinació d'IgM o IgG enfront el virus en sang juntament amb una clínica compatible.

De cara a la prevenció i al control de la malaltia, és bàsica l'educació de la població respecte de les mesures personals, com ara la protecció contra la picadura de mosquits (també durant el dia) mitjançant l'ús de mosquiteres, repel·lents i robes protectores. Als països endèmics també són importants mesures col·lectives com la identificació i la destrucció de possibles fonts de propagació del vector (gran importància de l'estancament d'aigües en recipients naturals o artificials) o la protecció dels malalts enfront dels mosquits per evitar la transmissió.

Actualment, el dengue no és una malaltia de declaració obligatòria (MDO) tot i que a causa de l'augment de la seva incidència els últims anys, el protocol de Vigilància de Malalties Importades de l'any 1999 de la Generalitat de Catalunya en recomana la notificació mitjançant una fitxa epidemiològica pròpia com la resta de les MDO<sup>11</sup>.

Tenint en compte les característiques de la patogènia de la malaltia, la futura vacuna enfront el dengue ha de ser tetravalent, i proporcionar una protecció duradora enfront dels quatre serotips. En l'actualitat hi ha diverses línies de desenvolupament de vacunes a tot el món, però fins al moment no se n'ha aconseguit cap de definitiva.

Les vacunes vives atenuades són un dels reptes principal, gràcies a l'èxit a què s'ha arribat enfront d'altres flavivirus, com el de la febre groga. Les vacunes atenuades presenten un seguit d'avantatges enfront les inactivades, principalment una immunogenicitat més gran, ja que aconsegueixen una resposta dura-

TAULA I

## Criteris per al diagnòstic clínic de dengue clàssic i dengue hemorràgic (OMS)

	Criteris clínics	Manifestacions hemorràgiques	Augment de la permeabilitat vascular	Trombocitopènia
<b>Dengue clàssic (DC)</b>	Febre o història recent febre aguda ≥ 2 símptomes: cefalea, vòmits, abdominàlgia, artràlgia, rash	Pot tenir test del torniquet positiu i/o sagnat espontani	No aparents	Pot estar present
<b>Dengue hemorràgic (DH)</b>	Criteris anteriors juntament amb evidència de sagnat	Ha de tenir test del torniquet positiu i/o sagnat espontani (manifestacions hemorràgiques)	Hemoconcentració > 20% hipoalbuminèmia efusió pleural o altres efusions	<100.000/ml

dora d'anticossos amb una sola dosi, i tenen un cost de producció menor. En l'actualitat hi ha dues vacunes candidates de virus atenuats en cultius successius de cèl·lules no humanes. Per un costat, la desenvolupada pel Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), dels Estats Units, autoritzada a Glaxo-SmithKline, i per un altre, la desenvolupada per Mahidol University de Bangkok a Tailàndia i autoritzada a Sanofi Pasteur. Tot i això, el desenvolupament d'aquestes últimes s'ha suspès a causa de la presència de reaccions adverses sistèmiques amb aparició de febre, artràlgies, cefalea i rash cutani.

S'estan desenvolupant dues línies d'investigació de vacunes quimèriques: dengue-febre groga i dengue-dengue. La primera ha estat desenvolupada per Acambis (Cambridge, Regne Unit i Maryland, Estats Units) en col·laboració amb Sanofi Pasteur sota el nom de ChimeriVax®-Dengue i està pendent de participar pròximament en assajos clínics de fase III (setembre 2009, Tailàndia).

Les vacunes inactivades presenten dos grans avantatges respecte de les atenuades. D'una banda, la impossibilitat de revertir al virus salvatge i, de l'altra, la facilitat per obtenir una resposta d'anticossos equilibrada enfront dels quatre serotips. Tot i això, la necessitat de diverses dosis i el cost més alt suposen inconvenients importants.

Per últim, s'estan iniciant línies d'investigació amb vacunes DNA, que presenten avantatges en termes de facilitat de producció i possibilitat d'immunitzar enfront diversos patògens en la mateixa vacuna. Tot i això, requereixen múltiples dosis i el cost de producció és elevat<sup>12</sup>.

Disposar d'una vacuna enfront del VDEN s'ha qualificat de prioritat elevada per l'Organització Mundial de la Salut recentment<sup>13</sup>. Els estudis actuals apunten que aquest fet podria ésser possible en un futur pròxim<sup>14</sup>.

Com a conclusions, podem establir que tot i que el dengue continua sent una malaltia poc freqüent al nostre medi, hem de tenir-la en compte en l'avaluació de pacients febrils acabats d'arribar de països on es presenta de forma endèmica.

A més del seu diagnòstic, haurem d'estar alerta per identificar els signes i símptomes que ens indiquin formes més greus de la malaltia (DH) i instaurar unes

mesures de suport de forma precoç, ja que s'ha vist que millora el pronòstic d'aquests pacients.

Creiem important considerar el dengue juntament amb altres malalties tropicals, com la malària i la febre groga, abans de fer un viatge a zones endèmiques, per tal d'establir mesures profilàctiques contra les picades de mosquit, a dia d'avui la mesura més eficaç per combatre la malaltia.

La creació d'una vacuna enfront al virus és difícil, ja que la immunització enfront alguns dels serotips podria propiciar l'aparició dels casos més greus de la malaltia. Tot i això, la investigació continua oberta en aquest camp.

## Bibliografia

1. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control (2a ed.). Ginebra: Organització Mundial de la Salut, 1997.
2. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Organització Mundial de la Salut. 2002.
3. CDC. Travel associated Dengue-United States, 2005. MMWR. 2006; 55: 700-702.
4. Sáez-Llorens X. Persistente presencia de dengue en el trópico. An Pediatr (Barc), 2006; 64: 515-516.
5. López-Vélez R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. Rev Esp Salud Pública, 2005; 79: 177-190.
6. Halstead SB, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. J Exp Med, 1977; 146: 201-217.
7. Rigau-Pérez JG, Bonilla GL. An evaluation of modified case definitions for the detection of dengue hemorrhagic fever. Puerto Rico Association of Epidemiologists. P R Health Sci J, 1999; 18: 347-352.
8. Cao Xuan Thanh Phuong. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? Am J Trop Med Hyg 2004; 70: 172-179.
9. Halstead SB, Scott B. Dengue-The case definition dilemma: A Commentary. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26: 291-292.
10. Muñoz J, Puente S, López-Vélez R, Domingo C, Ruiz J, Ramírez G, et al. Estudio clinicoepidemiológico del dengue importado en España. Med Clin (Barc), 2008; 131: 18-21.
11. Protocol per a la vigilància de les malalties importades. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social (1a ed.). Barcelona: Direcció General de Salut Pública, novembre de 1999.
12. Otero S. Retos en vacunología: el dengue. A: Campins Martí M, Moraga Llop FA. Ed Vacunas, 2008; Madrid: GSK, 2009; 65-78.
13. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts (SAGE), November 2007-Conclusions and Recommendations. WER 2008; 83: 1-15.
14. Webster Dp, Farrar J, Rowland-Jones S. Progress towards a dengue vaccine. Lancet Infect Dis 2009; 9: 678-687.