

Manifestaciones cutáneas del dengue

Skin manifestations of dengue

Florencio Cortez-Franco.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecto contagiosa febril aguda, endémica en regiones tropicales y subtropicales. Es causada por un virus transmitido a los humanos por la picadura de un mosquito infectado y es considerada una de las principales enfermedades virales reemergentes y emergentes del mundo. Ha sido descrita desde 1779-1780; sin embargo, hay evidencia que eventos similares han ocurrido tempranamente en varios continentes. ^(1,2)

Se ha descrito factores que favorecen su diseminación como el calentamiento global, crecimiento demográfico, el hacinamiento, los viajes, la desigualdad social como el deficiente almacenamiento del agua. Dos factores están directamente relacionados para la emergencia y re-emergencia de dengue clásico (DC) y dengue hemorrágico (DH) el incremento en la densidad y distribución geográfica del vector y el porcentaje e intensidad de Transmisión viral.

El DC y DH constituyen un problema de salud pública por la aparición de formas severas con aumento de la morbi-mortalidad^(3,4). Las manifestaciones cutáneo mucosas se presentan en una fracción de

pacientes como parte de la clínica de la enfermedad y no son patognomónicas.

HISTORIA

La publicación más temprana acerca de la enfermedad ha sido encontrada en una enciclopedia china publicada durante el 265 a 420 D.C (dinastía Chin) y formalmente editada en el año 610 D.C (dinastía Tang), llamada por los chinos envenenamiento de las aguas y se pensó que estaba asociada con insectos voladores relacionados al agua.

El primer caso reportado definitivo data de 1789 atribuida al médico estadounidense Benjamín Rush. El termino dengue proviene de los esclavos africanos que la denominaron “dinga” ò “dyenga” homonimia de Swahii “Ki denga Pepo” que en castellano significa ataque de repente manifestado como calambres o estremecimiento provocado por espíritus malos ⁽¹⁾. El termino dengue se origina en América durante las epidemias en el Caribe, (1827-1828) ^(1,2)

La etiología viral y su transmisión por mosquitos es descrita en el del siglo XX. Debido a los cambios poblacionales por la segunda guerra mundial se extendió a niveles de pandemia. Otras denominaciones utilizadas para referirse a esta entidad son fiebre de Dandy, fiebre romphuesos, la quebradora ó fiebre de los 7 días.

Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

EL VIRUS DEL DENGUE

El agente etiológico es un virus perteneciente al grupo de los arbovirus ARN^(5,6) (nombrados así porque son transmitidos por artrópodos hematófagos), familia flaviridae, género flavivirus. De la especie del dengue, existen 68 agentes de los cuales 30 causan enfermedad en el hombre. El virus tiene estructura esférica, de 40-50 nm de diámetro, envoltura lipídica y una única cadena de ARN (genoma viral de 11 KD en longitud) y no es estable en el ambiente ya que es fácilmente inactivado por el calor, desecación, y desinfectantes que contengan detergentes. El virus tiene 3 proteínas estructurales (E, M y C) y siete no estructurales; en la proteína E se localizan las propiedades biológicas más importantes del virus.

En base a criterios moleculares, inmunológicos, biológicos y clínicos se clasifica en los serotipos DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. Cada serotipo crea una inmunidad específica u homóloga de por vida contra la reinfección del mismo serotipo, así como una inmunidad cruzada o heteróloga de corto plazo (meses) contra los otros 3 serotipos. Variaciones genéticas dentro de cada serotipo parecen hacer al virus más virulento o conferirle mayor potencial epidémico. Todos los serotipos pueden causar enfermedad grave y mortal.

Existen 3 huéspedes naturales para el virus del dengue: el hombre, algunos primates y los mosquitos *Aedes*; sin embargo, los humanos son los únicos capaces de expresar clínicamente la infección. El vector de la enfermedad es el mosquito *Aedes* Sp, siendo más frecuente el *Aedes aegypti* (Figura 1).⁽⁷⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Existen alrededor de 50 a 100 millones de



FIGURA 1: *Aedes aegypti*, vector del dengue.

casos de DC y 250,000 a 500,00 de DH descritos a nivel mundial. Los brotes se presentan cada 5 a 6 años en ciclos estacionales, con una corta duración de la inmunidad cruzada para las 4 cepas. Desde 1970 es más probable que el DH ocurra en pacientes que presentan infección secundaria por serotipos diferentes a la infección primaria a través de un fenómeno inmunológico conocido como inmunomodulación dependiente de anticuerpos en el que el sistema inmunológico no es capaz de responder adecuadamente y la infección secundaria es mucho más grave. Desde hace más de 200 años los brotes que antes se producían cada 1-2 décadas; en la actualidad este período se ha acortado, siendo frecuentes los brotes.

En 1977 se introdujo en las Américas el serotipo 1 en Jamaica y se propagó a las islas del Caribe^(8,9,10). En 1981 el primer brote epidémico de DH en América afecta a Cuba con 344 203 casos y 10 312 reportados como DH/DSS que fue clasificada como grado II a IV según la OMS. Los fallecidos alcanzaron los 158 de los cuales 101 fueron niños menores de 15 años⁽⁸⁾. La segunda epidemia más importante en Latinoamérica se produjo en Venezuela en 1989 con 3108 casos y 73 muertes. Durante la última década en Sudamérica

se ha registrado un incremento en la incidencia de dengue especialmente en Colombia, Paraguay Perú, Venezuela y en Brasil.

En el Perú las principales epidemias por dengue fueron reportadas los años 1818, 1877 y 1990 en Iquitos y correspondieron al serotipo tipo 1; en 1995 se reporta dengue serotipo 2 en Tumbes y Mancora; el 2001 en Piura (Sullana) ⁽¹¹⁻¹³⁾. La presencia de los serotipos 1 y 2 ha sido determinada en la selva norte y central (Loreto, San Martín, Ucayali); y en la costa norte se ha producido un incremento del serotipo 1 principalmente en Tumbes, Piura y Lambayeque ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Existen pocos reportes en la literatura de las manifestaciones cutáneas del dengue. Thomas y col.⁽¹⁶⁾ reportaron en una región del norte de la india de 124 pacientes (33.1% DC y 66.9% DH) de los cuales 4 casos tuvieron DSS. El 46.8% desarrollaron erupciones cutáneas como Flushing facial erupción maculo papular morbiliforme petequias y equimosis en. Moscol y col. (2002)⁽¹⁷⁾ en el Perú estudiaron retrospectivamente las manifestaciones cutáneas del Dengue en 92 pacientes en 33.7 % con Dengue clásico y 66.3 % con Dengue hemorrágico hospitalizados durante la epidemia del 2001 en el Hospital de Apoyo III Sullana-MINSA. La afectación de piel y mucosas se presentó en 50 de 92 pacientes (54.35%) las cuales fueron: erupción cutánea (27 casos), prurito corporal (26 casos), petequias (17 casos), congestión ocular (01 caso) y mucositis (01 caso).

CICLO TRANSMISIÓN

Inicia cuando un mosquito hembra ingiere sangre que tiene el virus del dengue, se

replica en el epitelio intestinal, ganglios, glándulas salivales del mosquito, entra a la célula por endocitosis mediada por receptor dentro del citoplasma, su ARN genómico sirve como mensajero creando proteínas virales individuales que se ensamblan en las células del huésped en el retículo endoplásmico de la célula del mosquito formando el Virión el cual es liberado de la célula por lisis. Este ciclo en el mosquito dura de 8-12 días y permanece así toda su vida. No es posible contagio de una persona a otra. La transmisión epidémica requiere una temperatura mayor de 20° C y agua estancada.⁽¹¹⁻¹⁵⁾

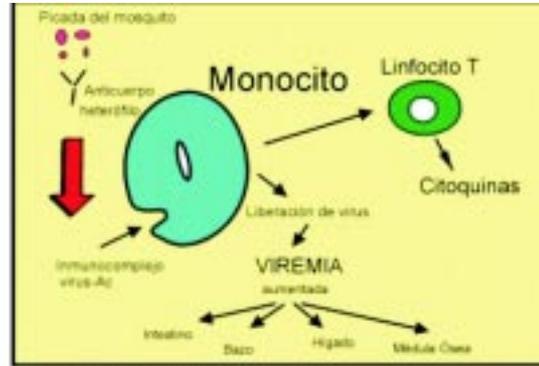
PATOGENIA

El virus se trasmite por la picadura de los mosquitos hembras del género Aedes. El ciclo inicia con una persona infectada con dengue, que hace una viremia que dura 5 días, el mosquito hembra pica a la persona infectada e ingiere sangre que tiene el virus que se replica dentro del mosquito (Periodo extrínseco). El mosquito pica a una persona susceptible y le transmite el virus que se replica en los ganglios linfáticos locales e hígado, se liberan y se difunde por la sangre infectando leucocitos y otros tejidos linfáticos. Los síntomas se inician a los 4-7 días (Período intrínseco en el ser humano) y pueden durar 3-10 días de tal forma que la enfermedad persiste durante varios días después de haber concluido la viremia.

En los pacientes con segunda infección por otros serotipos se produce la hipótesis propuesta por Haslthead^(18,19) con el fenómeno denominado inmunoamplificación o amplificación dependiente de anticuerpos. Para la aparición de DH/DDS es necesario que coexistan los factores mencionados por Kouri y col ⁽²⁰⁾, como son:

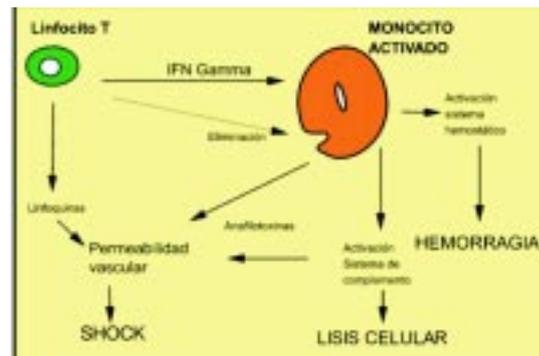
1. Epidemiológicos
 - a) Presencia de una población susceptible
 - b) Alta densidad del vector (índice aedico)
 - c) Intervalo de tiempo entre dos infecciones
 - d) Segunda infección
 - e) Alta circulación del virus
- 2.- Factores virales
 - Serotipo circulante
 - Virulencia de la cepa circulante
3. Factores individuales
 - Edad menor de 15 años
 - Raza: blanca
 - Preexistencia de anticuerpos al virus
 - Enfermedades crónicas concomitantes
 - Estado nutricional

Esquema 1: fisiopatología del dengue fenómeno de inmuno ampliación



Tomado de Martínez E. Dengue y dengue hemorrágico

Esquema 2: fisiopatología del dengue hemorrágico Afección de linfocitos y monocitos



FISIOPATOLOGÍA

El primer paso en la infección por el dengue es la interacción entre la partícula viral (glicoproteína E) y el complejo receptor en las células del huésped constituido por el glicosamino glicano heparina (HP). El HP cual está presente en una gran diversidad de células y permite la absorción viral así como el pasaje al citoplasma de la célula huésped. Las células dendríticas (Células de Langerhans) y los macrófagos presentes en la piel del huésped humano son los primeras que se infectan. En la infección por el dengue se identifican también las proteínas de choque térmico HSP70 y 90; factores como la fiebre, desnutrición, diabetes, luz ultravioleta, entre otros, favorecen la sobreexposición y relocalización de SHP.⁽²¹⁻²³⁾

En los pacientes con segunda infección por otros serotipos se produce el fenómeno propuesto por Healed denominado

inmunoamplificación o amplificación dependiente de anticuerpos activando linfocitos T y monocitos que producen citoquinas como interferón gamma y TNF alfa causando hemólisis y aumento de la permeabilidad capilar, eventos cruciales en las manifestaciones dérmicas del DH/SSD (síndrome de shock toxico).^(18,19)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La primoinfección por cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue en un sujeto sano puede ocurrir con diversas manifestaciones o síndromes clínicos.

La enfermedad suele ser de evolución benigna manifestándose de forma variada en severidad e intensidad en los diferentes grupos etarios.

El espectro clínico depende de la edad del paciente el estado inmunológico, del tipo de virus circulante, y de la carga viral:

1. Infección asintomática
2. Fiebre de dengue ó dengue clásico: Es el más frecuente. Se caracterizado por fiebre mayor de 40°C acompañado por una ó más de los siguientes signos ó síntomas: cefalea frontal, dolor retroorbitario, dolores musculares y articulares, náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fotofobia, dolor abdominal leve, conjuntivitis, prurito generalizado. Puede acompañarse de manifestaciones hemorrágicas.
3. Dengue hemorrágico

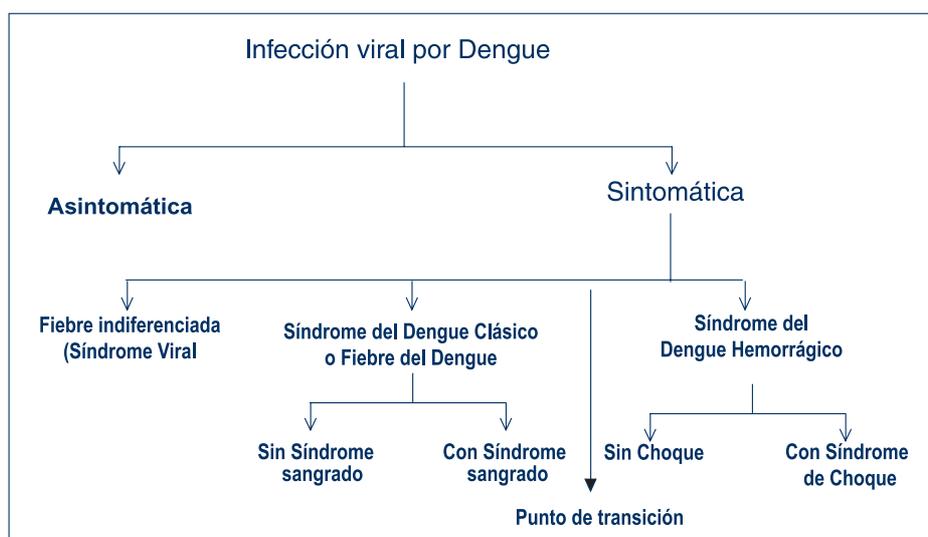
El DH usualmente se asocia a una infección previa por cualquier serotipo del virus del Dengue. Se manifiesta por un cuadro febril agudo continuo de 38-40°C que dura de 2 a 7 días, con cuadro hemorrágico de grado

variable caracterizado por la presencia de petequias, equimosis, lesiones purpúricas, gingivorragia, prueba del lazo o torniquete positiva, epistaxis, sangrado digestivo alto y bajo, metrorragia, hematuria, plaquetopenia menor de 100,000 U/mm³ y hemoconcentración. Otras manifestaciones son la ascitis, derrame pleural e hipoproteinemia. Si a todo esto se agregan además signos de colapso circulatorio: pulso rápido y débil, presión arterial diferencial disminuida en 20 mmHg o menos, hipotensión ortostática, piel fría y húmeda y alteración del sensorio, estaremos frente a un Síndrome de Shock por Dengue. El compromiso de piel y mucosas en el Dengue hemorrágico es similar al descrito para el dengue clásico.

Grados del dengue hemorrágico

- I.- Fiebre y síntomas constitucionales no específicos
 - Pruebas torniquete positivo
- II.- Manifestaciones del grado I más sangrado gastrointestinal

Esquema 3 :MANIFESTACIONES DEL SINDROME DE DENGUE



Adaptado de dengue y dengue Hemorrágico en la Américas. Guías para su prevención y control OPS-1995-OMS 851632

III.- Señales de insuficiencia circulatoria

IV.- Choque profundo

Señales de alarma ó peligro en DH.

- Dolor abdominal intenso
- Vómitos persistentes
- Cambios abruptos de fiebre a hipotermia con sudoración y postración.
- Agitación o somnolencia

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Las principales manifestaciones cutáneas son:

1.- erupción o exantema, no tiene características patognomónicas pudiendo ser escarlatiniforme o morbiliforme y expresarse de diferentes formas durante una misma epidemia. Su frecuencia varía entre 18-56%, se ha encontrado que este signo es más frecuente cuando la infección es primaria y no es característico de algún serotipo del virus del dengue. El exantema es centrífugo, es decir, predomina en tronco y se extiende a las extremidades a diferencia

de otras como sarampión o rubéola que son cefalocaudales. Puede presentarse entre el segundo al sexto día de enfermedad. ^(16,17,24,25)

2.- lesiones purpúricas caracterizada, por la presencia de petequias que pueden acompañar a una erupción compuesta de maculas eritematosas y tipo ronchas en tronco, cara y extremidades dando el aspecto de "islas blancas en un mar rojo". ⁽¹¹⁾

3. Hemorrágicas: Hasta una tercera parte de los pacientes pueden presentar manifestaciones hemorrágicas como petequias, púrpura, equimosis casi al final del periodo febril ó después de esta. Son frecuentes también sangrado gingival, nasal, gastrointestinal (hematemesis, melena, hematoquezia).

Pueden presentarse combinaciones de estas manifestaciones

DIAGNÓSTICO

Todas las enfermedades que se expresen clínicamente con fiebre y exantema en zonas de endémicas deben hacer pensar en dengue, considerando que la fiebre por



Foto tomada de la revista medicina Herediana Rev Med Hered 2005;16:133.

FIGURA 1: Erupción o exantema en paciente con dengue clásico atendido en el Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt durante el brote epidémico ocurrido el 2005 en Lima.

dengue no dura más de una semana, el exantema aparece con mayor frecuencia los primeros 2 a 4 días de fiebre y demora 4 días.

Para el diagnóstico definitivo (26) se utiliza:

1. Exámenes serológicos:
 - Inhibición de hemaglutinación
 - Fijación de complemento
 - Elisa de captura de IgM (MAC-ELISA)
 - ELISA de captura IgG (GAC-ELISA) en fase convalecencia
2. Exámenes virales
 - Aislamiento del virus en cultivo tisular: 92% sensibilidad y 100% especificidad
 - PCR (RT-PCR): usando transcriptasa reversa

TRATAMIENTO

Actualmente no se cuenta con una medicación antiviral efectiva y una vacuna eficaz contra los 4 serotipos.^(27,28)

Las medidas son sintomáticas en los casos leves de dengue clásico, en cuadros con signos de alarma se requerirá hospitalización y terapia de soporte.

Las medidas de prevención como el control de los vectores y saneamiento ambiental constituyen los pilares en el control de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Waterman SH, Gubler DJ. Dengue Fever. Clin Dermatol 1989;7:117-22.
2. Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever and its emergence in the Americas. World Health Statist Quart 1997;50:161-8.
3. Guzmán MG, Kourí G, Bravo JR. La emergencia de la fiebre hemorrágica de dengue en las Américas: reemergencia del dengue. Rev Cubana Med Trop 1999;51: 5-13.
4. Guzmán M, Kourí G. Dengue: an update Lancet Infect Dis 2001;2:33-42.

5. Cruz Cubas A, Rolland-Burger L. El virus del dengue. Diagnostico 2002;41:165-72.
6. Lupi O, Stephen K. Tying MB. Tropical dermatology: Viral tropical diseases J Am Acad Dermatol 2003;49:979-1000.
7. Chan YG, Ho BC, Chan KL. Aedes aegypti and Aedes Albopictus (Skuse) in Singapore City. Observation in relation to dengue hemorrhagic fever. Bull WHO 1971; 44:651-7.
8. Vargas ME, Aguirre TM, Palacios H. Características clínicas de la fiebre de dengue en niños durante el brote epidémico en Santiago de Cuba. Rev Cubana Med Trop 2001;53:20-3.
9. Guzmán MG, Kourí G, Valdés L, Bravo J, Álvarez M, Vázquez S, et al. Epidemiological studies on dengue in Santiago de Cuba, 1997. Am J Epidemiol 2000;152:793-9.
10. Guzmán MG, Kourí G, Valdés L, Bravo J, Álvarez, M. Vázquez S, et al. Epidemiological studies on dengue in Santiago de Cuba, 1997. Am J Epidemiol 2000; 152: 793-9.
11. Maguiña C, Osoreo F, Suárez L, Soto L, Pardo K. Dengue clásico y hemorrágico: Una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. Rev Med Hered 2005;16:120-40.
12. Phillips I, Need J, Escamilla J, Colán E, Sanchez S. Primer brote de dengue documentado en la región amazónica del Perú. Bol Of Sanit Panam 1993;6:114.
13. Casapia Morales M, Valencia Vásquez P. «Dengue Clásico y Dengue Hemorrágico» y Ministerio de Salud, Módulo de la Oficina General de Epidemiología y el Instituto Nacional de Salud 2000.
14. Mostorino R, Rosas A, Gutierrez V, Anaya E, Cobos M, Gracia M. Manifestaciones clínicas y distribución geográfica de los serotipos del Dengue en el Perú-año 2001. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2002;19:171-80.
15. Cobos M, Gutiérrez V, García M, Mamani E, Fernández R, Rimarachín R, et al. Estudio serológico y virológico del brote de dengue en la provincia de coronel portillo. Ucayali, Perú (2000 – 2001) Rev Peru Med Exp Salud Publica 2004;21(3).
16. Thomas EA, John M, Bhatia A. Cutaneous manifestations of dengue viral infection in Punjab (north India). Int J Dermatol 2007;46:715-9.
17. Moscol E, Moisés C, Gracia J, Suárez J, Sotelo G. Manifestaciones cutáneas del Dengue. Reporte de 92 casos en el Hospital de Apoyo III Sullana MINSA durante la epidemia. Enero a junio del 2001. Dermatol Perú 2002;12:12-20
18. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenic cascade. Rev Infect Dis 1989;11 (suppl 4): S830-9.
19. Halstead SB. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI hypothesis and discussion. Yale JB Med 1970;42:350-60.
20. Kourí et al Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic. Bull WHO 1989; 87:375-80.
21. Lei HY, Yeh TM, Liu HS. Immunopathogenesis of dengue Virus infection. J Biomed Sci 2001; 8:377-88.
22. Shikawa H, Okado S, Katoyoma I. A Japanese case of Dengue Fever with Lymphocytic vasculitis. Diagnosis

- by Polimerase Chain Reaction. *J Dermatol* 1989;26:29-32.
23. Wu SJ, Grovard Vogis G, Sur W. Human Skin Langerhans cells are targets of dengue virus infection. *Nat Med* 200;6:816-820
24. Desruelles F, Lamaury I, Roedier M. Cutaneo-mucous manifestation of Dengue. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124:237-411.
25. Laura B. Pincus, Marc E. Grossman, FACP, and Lindy P. Fox. The exanthem of dengue fever: Clinical features of two US tourists traveling abroad (*J Am Acad Dermatol* 2008;58:308-16.)
26. Kalayanaraj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early Clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J infect Dis* 1997; 176:313-321.
27. Organización Mundial de la Salud. Dengue hemorrágico: diagnóstico, tratamiento y lucha. Ginebra, Suiza: OMS; 1987: 1-62.
28. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control del dengue clásico y hemorrágico en centroamérica. *Bol of Sanit Panam* 1996; 121(4):368-372.

CORRESPONDENCIA

Dr. Florencio Cortez Franco
Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Daniel A. Carrión.
Dirección: Jr. Gregorio Paredes 386, Lima 01- Perú
E-mail: florcortez_2006@hotmail.com