

REVISIÓN

Hemophagocytic syndrome associated with dengue, ¿what is the cause?

Síndrome hemofagocítico asociado a dengue, ¿cuál es la causa?

Natalia Araujo Jaramillo¹ ✉, Diego Balcarce¹ ✉

¹Universidad Abierta Interamericana, Facultad De Medicina Y Ciencias De La Salud, Carrera De Medicina. Buenos Aires. Argentina.

Citar como: Araujo Jaramillo N, Balcarce D. Hemophagocytic syndrome associated with dengue, what is the cause? South Health and Policy. 2024; 3:134. <https://doi.org/10.56294/shp2024134>

Enviado: 28-07-2023

Revisado: 08-10-2023

Aceptado: 26-03-2024

Publicado: 27-03-2024

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaldo 

Autor para la correspondencia: Natalia Araujo Jaramillo ✉

ABSTRACT

Introduction: hemophagocytic syndrome (HS) is a dysregulated immune response that causes severe systemic inflammation and can arise from a variety of conditions, including viral infections such as dengue. Although its immunological process has been studied, diagnostic and treatment protocols remain unclear, affecting patient survival and prognosis.

Method: a descriptive and retrospective study reviewing the literature of the last two decades to identify consensus on the causal relationship between HS and dengue. Fourteen articles were selected that demonstrated a causal relationship between the pathophysiological mechanisms of HS and dengue in pediatric and adult patients.

Results: a consensus was reached associating the uncontrolled inflammatory response of HUS with the pathophysiological processes of dengue in any of its stages, confirmable by studies (laboratory and anatomopathological), its relationship with risk factors to optimize treatments and prognosis.

Conclusion: dengue in any of its stages can be a cause of HUS, but it is not the only entity capable of generating it.

Keywords: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; Hemophagocytic Syndrome; Hemophagocytic Syndrome Associated with Infection; Pancytopenia; Primary Dengue Infection.

RESUMEN

Introducción: el síndrome hemofagocítico (SH) es una respuesta inmunitaria desregulada que causa inflamación sistémica grave y puede surgir de diversas condiciones, incluyendo infecciones virales como el dengue. Aunque se ha estudiado su proceso inmunológico, los protocolos de diagnóstico y tratamiento siguen siendo poco claros, afectando la supervivencia y el pronóstico de los pacientes.

Método: estudio descriptivo y retrospectivo de revisión bibliografía de las últimas dos décadas para identificar consensos sobre la relación causal del SH y el dengue. Se seleccionaron 14 artículos que demostraron una relación causal entre los mecanismos fisiopatológicos del SH y el dengue en pacientes pediátricos y adultos.

Resultados: se llegó a un consenso que asocia la respuesta inflamatoria descontrolada del SH con los procesos fisiopatológicos del dengue en cualquiera de sus estadios, confirmable por estudios (laboratorio y anatomopatológicos), su relación con factores de riesgo para optimizar tratamientos y pronóstico.

Conclusión: el dengue en cualquiera de sus estadios puede ser causa del SH, pero no es la única entidad capaz de generarlo.

Palabras clave: Linfohistiocitosis Hemofagocítica; Síndrome Hemofagocítico; Síndrome Hemofagocítico Asociado a Infección; Pancitopenia; Infección Primaria por Dengue.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SH), también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica, es un trastorno del sistema inmunológico caracterizado por una activación desregulada y excesiva de macrófagos y linfocitos T, que conduce a una tormenta de citocinas con consecuencias clínicas graves, como fiebre persistente, hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia y disfunción multiorgánica.^(1,2) Este síndrome puede clasificarse como primario (hereditario) o secundario, siendo este último más frecuente y asociado a infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias y otras condiciones inflamatorias.⁽³⁾

Entre las causas infecciosas del SH, el virus del dengue ha cobrado especial interés en la literatura médica reciente.⁽⁴⁾ El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos del género *Aedes*, endémica en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo. Aunque su presentación clínica varía desde formas leves hasta cuadros graves con complicaciones hemorrágicas y de permeabilidad capilar, se ha identificado una asociación emergente entre la infección por dengue y el desarrollo del SH, tanto en adultos como en población pediátrica. Esta relación se sustenta en múltiples estudios que han demostrado evidencia de hemofagocitosis en aspirados de médula ósea, así como alteraciones hematológicas significativas como bicitopenia o pancitopenia en pacientes con dengue.⁽⁵⁾

El diagnóstico oportuno del SH es fundamental debido a su alta tasa de mortalidad si no se trata adecuadamente.⁽⁶⁾ Sin embargo, su presentación clínica puede confundirse con otras complicaciones del dengue, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lo cual retrasa el tratamiento específico. La literatura actual enfatiza la importancia de establecer criterios clínicos y laboratoriales específicos que permitan diferenciar el SH de otras entidades, e iniciar intervenciones terapéuticas como la corticoterapia, inmunoglobulinas intravenosas o inmunosupresores.^(7,8)

Dada la relevancia clínica de esta asociación y la necesidad de un abordaje diagnóstico más eficaz, este trabajo tiene como objetivo analizar la relación entre el dengue y el síndrome hemofagocítico mediante una revisión exhaustiva de la literatura científica de las últimas décadas. Se pretende identificar los principales factores fisiopatológicos implicados, los hallazgos clínicos y de laboratorio más representativos, así como los enfoques terapéuticos recomendados. Esta revisión busca aportar una visión integral que facilite el diagnóstico precoz del SH en el contexto de una infección por dengue, mejorando así el pronóstico y la supervivencia de los pacientes afectados.

¿Hay relación entre el dengue y el síndrome hemofagocítico agudo según bibliografía existente?

Objetivo

Realizar una revisión bibliográfica para determinar una relación causa-efecto entre el dengue y el SH como complicación.

MÉTODO

Diseño del estudio

Desarrollamos un estudio descriptivo, retrospectivo de revisión bibliográfica exhaustiva de las últimas dos décadas para determinar un consenso sobre la causa del SH. Se analizaron los diferentes artículos bibliográficos (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis) y se seleccionaron los que demostraban una relación de causalidad.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión de la literatura en páginas web en base de datos como Cochrane, Web of Science, Scopus, MEDLINE y PubMed. Se buscó en un rango de hasta 20 años de reportes de SH. Se buscaron palabras clave: (infección primaria por dengue, linfohistiocitosis hemofagocítica, síndrome hemofagocítico en niños y en adultos, síndrome hemofagocítico asociado a infección, pancitopenia).

Población

Se tomaron artículos bibliográficos que relacionaran el SH con infección viral, y más específicamente dengue.

Criterios de inclusión

- Artículos que traten el SH secundario a dengue.
- Estudios publicados de los últimos 25 años respecto a dicho tema.
- Edad: rango indefinido para incluirse en el estudio.

Criterios de exclusión

- Literatura que trate otras causas del SH.
- Estudios que no reporten diagnósticos de dengue.
- Estudios con reporte de paciente con enfermedades autoinmunes.

Tamaño de la muestra

Se tomaron 14 artículos que reportaban mecanismos fisiopatológicos causales del SH en relación con dengue en pacientes pediátricos y adultos.

DISCUSIÓN

Existen múltiples estudios que explican la relación entre dengue y SH, su fisiopatología y evolución.^(9,10,11)

Wan Fariza *et al.*, en su estudio del 2015 destaca la relación del dengue y el SH, la relación entre serotipos y severidad; además enfatiza en diferenciarlo del SIRS para así poder iniciar corticoterapia.

Sin embargo, Hein *et al.*⁽⁸⁾ mostró que existe evidencia que relaciona el SH con formas tempranas y menos graves de dengue, por lo que recomienda evaluaciones precoces y determinación de criterios diagnósticos iniciales para descartar SH.

Para ello existen diferentes criterios diagnósticos basados en signos clínicos y hallazgos de laboratorio para confirmar esta identidad.⁽¹²⁾

En un estudio realizado en Taiwán se demostró la relación de la actividad histofagocítica y la diseritropoyesis en estudio de aspirado de medula ósea, asociado a disminución en el conteo en líneas celulares en pacientes con dengue con signos de alarma; además resalta la importancia de determinar otras causas de SH en los casos de serologías negativas para dengue.

Nelson *et al.*⁽¹⁰⁾ encontró en su estudio de aspirado de medula ósea postmortem una relación causal entre hemofagocitosis y la presencia de dengue y sus formas severas.

En un estudio pediátrico realizado en Colombia por Rueda *et al.*⁽¹¹⁾, encontraron relación entre pacientes con dengue con signos de alarma (con confirmación mediante ELISA-IgM), hallazgos de laboratorio de bicitopenia o pancitopenia, y objetivación de histiocitos fagocitando células eritroides, mieloides y megacariocíticas. Por ende, concluyen una relación entre el SH y las manifestaciones más graves del dengue.

Pérez- Sánchez *et al.*⁽¹²⁾ en otro estudio de población infantil de 7 pacientes encontraron diferentes complicaciones de SH en pacientes con dengue, con compromiso de diferentes sistemas siendo el más comprometido el respiratorio, seguido del hemodinámico y hepático. Además, encontraron mayor riesgo y severidad en pacientes con coinfecciones virales (influenza, zika, chikungunya).⁽¹³⁾ También encontraron mayor proporción en hombres.⁽¹⁴⁾ Esto último acorde con los hallazgos de Simón *et al* y Bhattcharya *et al*.

CONCLUSIONES

La relación entre el dengue y el síndrome hemofagocítico (SH) es compleja y ha sido objeto de numerosos estudios. Una cosa es clara, existe relación entre el dengue y su fisiopatología. Destaca la importancia de diferenciar el SH de otras condiciones graves para un manejo adecuado.

Además, se ha demostrado que el SH puede estar asociado tanto con formas graves como con formas más leves de dengue, lo que subraya la necesidad de evaluaciones diagnósticas tempranas.

Los hallazgos en estudios de aspirados de médula ósea y de laboratorio han evidenciado una relación entre la hemofagocitosis, la bicitopenia, las manifestaciones del dengue y SH, tanto en pacientes pediátricos como en adultos.

Asimismo, se ha observado un mayor riesgo de complicaciones en aquellos con coinfecciones virales, así como una mayor prevalencia en hombres. En conclusión, la identificación temprana y precisa del SH en el contexto del dengue es crucial para mejorar el pronóstico y el manejo clínico de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Runge-Ranzinger S, McCall PJ, Kroeger A, Horstick O. Dengue disease surveillance: an updated systematic literature review. *Trop Med Int Health*. 2014 Sep;19(9):1116-60.
2. Fietta P, Manganelli P. [The hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome)]. *Minerva Med*. 2003 Feb;94(1):19-27.
3. Lei HY. Transient hemophagocytic activity in dengue immunopathogenesis. *J Formos Med Assoc*. 2009 Aug;108(8):595-8. doi:10.1016/s0929-6646(09)60379-x. PMID: 19666346.
4. Hein N, Bergara GH, Moura NBV, Cardoso DM, Hirose M, Ferronato AE, *et al*. Dengue fever as a cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Autops Case Rep*. 2015 Sep 30;5(3):33-6.
5. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Jun;26(3):263-80.
6. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia

del diagnóstico y tratamiento precoces [Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Aug;89(2):124.e1-8. doi:10.1016/j.anpedi.2018.05.003. PMID: 29871839.

7. Wan Jamaludin WF, Periyasamy P, Wan Mat WR, Abdul Wahid SF. Dengue infection associated hemophagocytic syndrome: Therapeutic interventions and outcome. *J Clin Virol*. 2015;69:91-5. doi:10.1016/j.jcv.2015.06.004.

8. Hein N, Bergara GH, Moura NBV, et al. Dengue fever as a cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Autops Case Rep [Internet]*. 2015;5(3):33-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2015.016>

9. Lu PL, Hsiao HH, Tsai JJ, Chen TC, Chen TP, Lin SF, Feng MC. Síndrome hemofagocítico asociado al virus del dengue y diseritropoyesis: reporte de un caso. *Kaohsiung J Med Sci*. 2005 Jan;21(1):34-8. doi:10.1016/S1607-551X(09)70274-8.

10. Nelson ER, Bierman HR, Chulajata R. Fagocitosis hematológica en médula ósea postmortem de fiebre hemorrágica por dengue. *Am J Med Sci*. 1966;252:68-74.

11. Rueda E, Méndez A, González G. Síndrome hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico. *Biomedica [Internet]*. 2002 Jun 1 [citado 2024 Oct 20];22(2):160-6. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1155>

12. Pérez-Sánchez ML, et al. Síndrome hemofagocítico asociado a dengue grave en una institución pediátrica de Cali - Colombia. *Infectio*. 2023;27(1):3-6.

13. Simon AC, Delhi Kumar CG, Basu D, Ramesh Kumar R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Clinical profile and outcome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(5):e281-5.

14. Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, Iyer R, Jayashree M. Severe dengue and associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in PICU. *Indian J Pediatr*. 2019 Dec;86(12):1094-8

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Curación de datos: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Análisis formal: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Investigación: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Metodología: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Administración del proyecto: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Recursos: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Software: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Supervisión: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Validación: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Visualización: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Redacción - borrador original: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.

Redacción - revisión y edición: Natalia Araujo Jaramillo, Diego Balcarce.