



Cartas al Editor

Autoinmunidad en dengue: revisión bibliográfica



Autoimmunity in dengue: Literature review

Sr. Editor:

El presente escrito está en referencia al artículo publicado por Morel y Ramírez¹, el cual reportó el cuadro clínico de 3 pacientes pediátricos con infección por el virus del dengue (VD) en Paraguay, país endémico de este virus. El primer caso fue un escolar de 8 años, en quién la enfermedad se autolimitó sin recibir tratamiento alguno luego de un tiempo de enfermedad de 14 días caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia, taquicardia y derrame pleural bilateral con serología positiva para el VD, así como anticuerpos negativos para anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anticuerpos antinucleares y anti-DNA, sin anormalidad del complemento. Mientras que los otros 2 casos presentaron un cuadro clínicamente compatible con un síndrome de activación macrofágica (SAM). Un preescolar de 3 años y un lactante de 3 meses quienes tuvieron un cuadro clínico similar, caracterizado por fiebre y hepatoesplenomegalia, además de anemia, leucopenia y neutropenia, con respuesta favorable a tratamiento con glucocorticoides¹. El SAM es clínicamente presentado con citopenia, disfunción de órganos y coagulopatías debido a la inactivación inapropiada de los macrófagos. El SAM ha sido relacionado a trastornos autoinmunes en diversas enfermedades, principalmente en la artritis idiopática juvenil sistémica, pero también con otros procesos autoinmunes². Además, se ha reportado otro caso de SAM asociado a infección por dengue; donde Lai et al. reportaron a una mujer de 55 años con neutropenia, linfopenia, además de un mielograma con evidencia de hemofagocitosis. Durante su hospitalización fue diagnosticada de síndrome nefrótico donde se confirmó la infección por dengue con positividad del antígeno NS1 y serología IgG e IgM positiva, el cual demostró una reinfección del VD³.

También se han reportado otros casos de asociación de manifestaciones autoinmunes e infección por el VD. Así Talib et al. han reportado un caso de lupus eritematoso sistémico (LES) y nefritis lúpica desencadenado por el VD, en donde la prueba serológica antígeno NS1 fue positivo. Para la confirmación del LES con nefritis lúpica se cumplieron 4/11 criterios diagnósticos del American College of Rheumatology, entre ellos el anticuerpo antinuclear con patrón homogéneo y el anti-dsDNA positivo⁴. Se encontraron escasos reportes sobre la interrelación del VD con nefritis lúpica y el LES, sin embargo dicho caso pudo tener relación a una nefropatía asociada a un p-ANCA positivo o por haberse desarrollado como un brote lúpico o una enfermedad *de novo*. Otro reporte, en China, encontró asociación entre el VD y las manifestaciones oculares asociado en mujeres jóvenes, en donde la infección por el VD incitó a la producción de anticuerpos y formación de depósitos de inmunocomplejos, desarrollando una vasculitis retiniana posterior⁵.

La producción de anticuerpos cumplió un rol importante en la patogénesis del dengue. Diversos estudios en modelos animales y pacientes hospitalarios han mostrado que la generación de autoanticuerpos contra plaquetas, células endoteliales y factores de coagulación se correlacionaron con la severidad de la enfermedad y al desarrollo de fiebre hemorrágica^{6,7}. Particularmente, se ha reportado que los títulos de los anticuerpos para células endoteliales, analizados por citometría de flujo alcanzaron niveles máximos durante la fase aguda, disminuyendo posteriormente; aún así fueron detectables durante varios meses, lo que la diferencia de otras infecciones crónicas. Los niveles de autoanticuerpos fueron superiores para aquellos pacientes que tuvieron fiebre hemorrágica o síndrome de *shock* por dengue en comparación con los infectados por VD, además que estos niveles de autoanticuerpos eran similares entre los serotipos DEN-2, 3 y 4⁷. Otro estudio reportó la persistencia de síntomas clínicos 2 años después de la infección aguda asociado a niveles altos persistentes de IgG, polimorfismo genético de FcγRIIIa, en conjunto con presencia de inmunocomplejos o positividad de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, o niveles elevados de proteína C reactiva⁸.

Se recomienda a los países de zonas endémicas no olvidar tener al VD como diagnóstico diferencial ante cualquier enfermedad sistémica, más aún si es en población pediátrica, ya que la literatura revisada demostró un incremento de atipia en la sintomatología. Manifestaciones reportadas en casos clínicos atípicos de países endémicos están relacionados a presentaciones sistémicas, que incluyen problemas hepáticos (27%), colecistitis alitiásica (9%), pancreatitis (9%), problemas pulmonares (9%) y cardiovasculares (7%)⁹.

En conclusión, consideramos un importante aporte la contribución de Morel y Ramírez¹, los cuales complementaron otros reportes previos de asociación entre autoinmunidad clínicamente manifiesta y la infección por el VD previamente descritos. Resultando importante, por ende, realizar mayores estudios en poblaciones endémicas para esta enfermedad a fin de tener una mejor caracterización de las posibles consecuencias de la exacerbación autoinmune que pueda ocurrir en estos sujetos a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Morel Z, Ramírez A. Respuesta autoinmune en niños con dengue. Reporte de casos. *Reumatol Clin*. 2014;10:257–9.
2. Deane S, Selmi C, Teuber S, Gershwin M. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153:109–20.
3. Lai M, Stirnemann J, Bibi-Triki T, Gerin M, Brichler S, Prendki V, et al. Dengue fever complicated by a nephrotic syndrome and a hemophagocytic syndrome [Article in French]. *Med Mal Infect*. 2012;42:30–2.

- Talib SH, Bahattu SR, Bhattu R, Deshpande SG, Dahiphale DB. Dengue fever triggering systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: A case report. *Int Med Case Rep J*. 2013;6:71-5.
- Chang J, Cheng C, Asok K, Fong K, Chee S, Tan C. Visual disturbances in dengue fever: an answer at last? *Singapore Med J*. 2007;48:e71-3.
- Saito M, Oishi K, Inoue S, Dimaano EM, Alera MT, Robles AM, et al. Association of increased platelet-associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infections. *Clin Exp Immunol*. 2004;138:299-303.
- Wan SW, Lin CF, Yeh TM, Liu CC, Liu HS, Wang S, et al. Autoimmunity in dengue pathogenesis. *J Formos Med Assoc*. 2013;112:3-11.
- García G, González N, Pérez AB, Sierra B, Aguirre E, Rizo D, et al. Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e38-43.
- Stave K, Herrera E. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Rev Cienc Biomed*. 2013;4:69-74.

Fernando Palacios-Cuervo, Andrea Calderón-Rivera*,
Fátima Espinal-Reyes y Carlos Canelo-Aybar

Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas,
Lima, Perú

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: f.calderonrivera89@gmail.com
(A. Calderón-Rivera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.05.015>

Diagnóstico diferencial de uveítis bilateral aguda en la consulta del reumatólogo



Differential diagnosis of acute bilateral uveitis in the rheumatologist's office

Sr. Editor:

Dada la afectación multiorgánica de las enfermedades sistémicas, existe una tendencia creciente a la creación de consultas multidisciplinares. En los últimos años estamos presenciando la aparición de consultas compartidas con dermatólogos, neumólogos o nefrólogos, y más recientemente con oftalmólogos. La uveítis es un problema aislado en el 50% de los casos; sin embargo, una buena anamnesis, exploración física y analítica general con estudio inmunológico revela una enfermedad reumatológica subyacente en el otro 50%¹. Hay entidades como las espondiloartropatías o la sarcoidosis en las que la uveítis es frecuente, sin embargo, existen enfermedades menos frecuentes que no deben pasarnos inadvertidas.

Presentamos el caso de una mujer de 46 años, con antecedentes de infección por virus de la hepatitis C, endometriosis y migraña, que consultó por ojo rojo y dolor ocular izquierdo agudo. Fue diagnosticada de uveítis anterior y tratada con glucocorticoides tópicos, una vez descartadas las causas infecciosas. En las semanas posteriores presentó uveítis anterior del ojo derecho y de nuevo en el ojo contralateral, sin resolución completa de las mismas con el tratamiento. No refería otra clínica acompañante ni signos o síntomas sugestivos de enfermedad autoinmune o infecciosa. Se solicitó analítica que evidenció insuficiencia renal aguda con creatinina de 2,15 mg/dl, proteinuria de 1 g en 24 h, sin microhematuria, glucosuria y leucocituria aséptica. Fue remitida para valoración ante la sospecha de enfermedad sistémica subyacente. Se realizó estudio inmunológico que incluía factor reumatoide, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y anticuerpos antinucleares (ANA), siendo todos ellos negativos; valores de complemento e inmunoglobulinas normales, y determinación del HLA-B27 y HLA-B51 ambos negativos. También se solicitaron los niveles de enzima convertidora de angiotensina (ECA) que fueron normales. Por el deterioro progresivo del filtrado glomerular se decidió realizar una biopsia renal. El estudio histológico fue compatible con nefritis tubulointersticial aguda. Con los hallazgos clínicos, analíticos e histológicos se diagnosticó de síndrome *Tubulointerstitial nephritis with uveitis* (TINU), y se pautaron glucocorticoides orales a dosis de 0,5 mg/kg/día en pauta descendente hasta su retirada tras 8 meses de tratamiento. La función renal se normalizó, la proteinuria desapareció y la paciente no ha presentado nuevos episodios de uveítis a los 12 meses de seguimiento.

El síndrome de nefritis tubulointersticial aguda asociada a uveítis (síndrome TINU) es una entidad poco frecuente y algo desconocida para el reumatólogo. Debe considerarse en el diagnóstico

diferencial de los pacientes con uveítis de repetición que podemos encontrar con frecuencia en nuestras consultas¹. El diagnóstico diferencial de las uveítis según su patrón de presentación incluye las enfermedades que se resumen en la [tabla 1](#). En el diagnóstico diferencial de una uveítis anterior aguda se deben incluir: las espondiloartropatías, las infecciones por citomegalovirus, el herpes simple o herpes zóster, la policondritis recidivante, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Behçet y el síndrome TINU. La afectación bilateral limita más el diagnóstico a espondiloartropatías, enfermedad de Behçet y síndrome TINU. Por lo tanto, en su estudio es muy importante solicitar la función renal y un análisis de orina. Este síndrome fue descrito en 1975 por Dobrin et al.² y hasta la fecha se han descrito unos 250 casos³⁻⁵; la mayoría en la literatura pediátrica, oftalmológica y nefrológica. La media de edad de presentación son 15 años (rango: 9-74 años), con predominancia femenina. Como factores de riesgo para el desarrollo de nefritis tubulointersticial aguda se han descrito infecciones, fármacos (antiinflamatorios, antibióticos) o enfermedades autoinmunes^{1,4-6}. La clínica con la que se presenta la nefritis intersticial es normalmente inespecífica: fiebre, pérdida de peso, fatiga y malestar general. Los hallazgos de laboratorio suelen ser: leucocitosis, anemia, elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva), microhematuria, proteinuria, glucosuria o leucocituria. Los síntomas oculares de la uveítis incluyen dolor ocular, ojo rojo, disminución de la agudeza visual y fotofobia. La nefritis y la uveítis normalmente no se presentan a la vez, lo cual complica aún más su diagnóstico. En un 65% de los casos se diagnostica primero la nefritis, en un 21% aparece primero la uveítis, y en el 15% restante aparecen simultáneamente¹. Mandeville et al.⁶

Tabla 1

Diagnóstico diferencial de las uveítis según su patrón de presentación más frecuente

Tipo de uveítis	Enfermedades asociadas
<i>Anterior aguda</i>	
Unilateral	Espondiloartropatías, citomegalovirus, herpes simple, herpes zóster, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki
Bilateral	Síndrome TINU, espondiloartropatías, enfermedad de Behçet
<i>Anterior crónica</i>	Artritis crónica juvenil, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, tuberculosis
<i>Intermedia</i>	Esclerosis múltiple, enfermedad de Lyme, enfermedad de Whipple, sarcoidosis, síndrome TINU
<i>Posterior</i>	Toxoplasmosis, citomegalovirus, tuberculosis, sífilis, síndrome de Sjögren, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, enfermedad de Behçet
<i>Panuveítis</i>	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, artritis crónica juvenil, tuberculosis
<i>Vasculitis retiniana</i>	Enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis con poliangeítis, sífilis