



DENGUE:

Manifestaciones Hematológicas

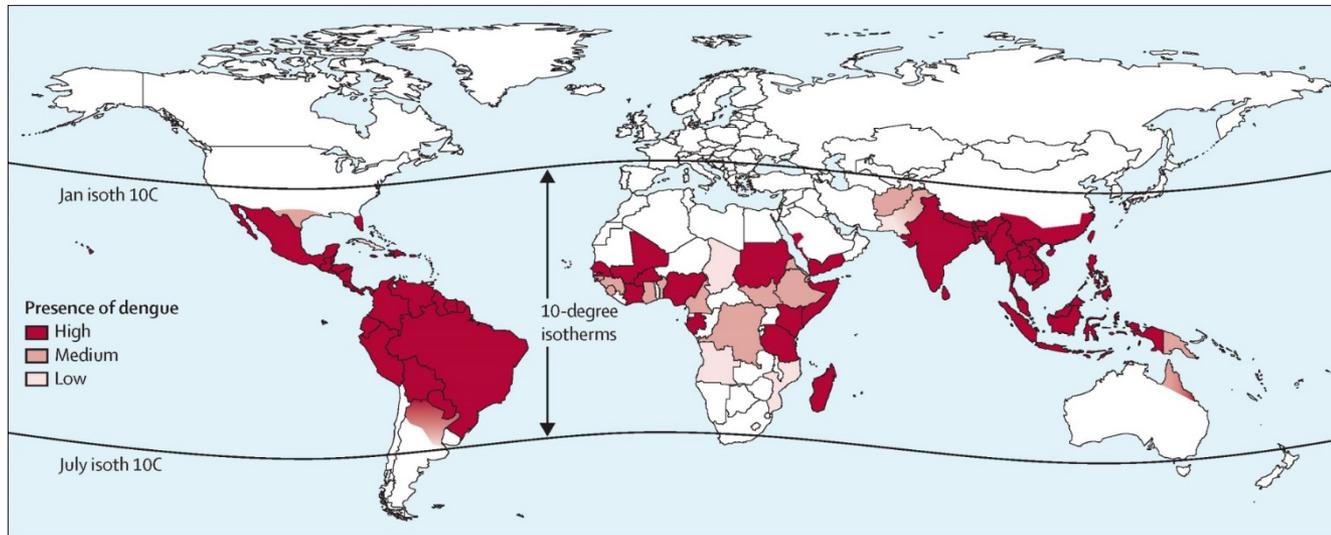
DRA. PATRICIA CANNATA

HEMATOLOGA

Dengue

- ▶ Dengue es una infección causada por los 4 serotipos del virus del Dengue, transmitida por el mosquito Aedes.
- ▶ La infección de Dengue ha evolucionado de una enfermedad esporádica a un problema importante de salud pública con sustanciales efectos sociales y económicos debido a el incremento de su extensión geográfica, numero de casos y severidad de la infección.
- ▶ Endemico en más de 100 países en Asia, America, Africa y las regiones del Mediterraneo y se ha incrementado 30 veces en los últimos 50 años.

Distribución global del Dengue 2014



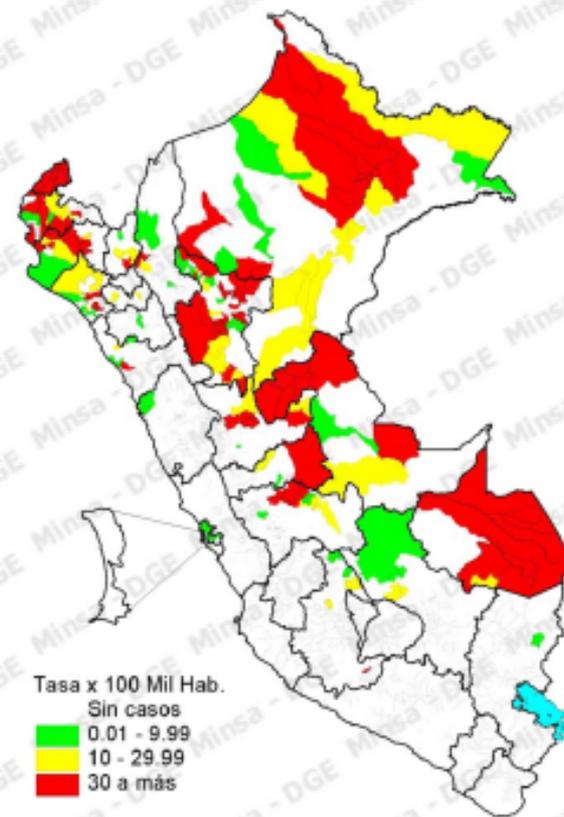
Se estima 50 millones casos anuales, 500,000 casos de dengue hemorrágico y 22,000 muertes anuales por año



Casos de dengue por departamentos Perú 2015*

Mapa de incidencia de dengue por distritos
Perú 2015*

DEPARTAMENTOS	Número de casos			Incidencia x 1000	%	N° Muertes	
	Confirmados	Probables	Total			Confirmados	Probables
PIURA	1472	2007	3479	1.89	34.35	6	2
TUMBES	1002	1504	2506	10.54	24.74	0	0
LORETO	631	794	1425	1.37	14.07	0	0
LAMBAYEQUE	232	71	303	0.24	2.99	0	0
JUNIN	188	188	376	0.28	3.71	1	0
UCAYALI	185	302	487	0.98	4.81	0	0
MADRE DE DIOS	166	352	518	3.77	5.11	6	0
LA LIBERTAD	106	145	251	0.13	2.48	0	0
SAN MARTIN	82	360	442	0.53	4.36	0	0
HUANUCO	49	118	167	0.19	1.65	1	0
CAJAMARCA	34	33	67	0.04	0.66	0	0
PASCO	9	7	16	0.05	0.16	0	0
LIMA	7	14	21	0.00	0.21	0	0
AMAZONAS	4	42	46	0.11	0.45	0	0
AYACUCHO	1	8	9	0.01	0.09	0	0
CUSCO	1	6	7	0.01	0.07	0	0
ANCASH	0	8	8	0.01	0.08	0	0
APURIMAC	0	0	0	0.00	0.00	0	0
AREQUIPA	0	0	0	0.00	0.00	0	0
CALLAO	0	0	0	0.00	0.00	0	0
HUANCAVELICA	0	0	0	0.00	0.00	0	0
ICA	0	0	0	0.00	0.00	0	0
MOQUEGUA	0	0	0	0.00	0.00	0	0
PUNO	0	1	1	0.00	0.01	0	0
TACNA	0	0	0	0.00	0.00	0	0
Total general	4170	5960	10129	0.33	100.00	14	2



VECTOR

Transmitido de una persona enferma a una susceptible a través de la picadura del mosquito hembra



A. aegypti

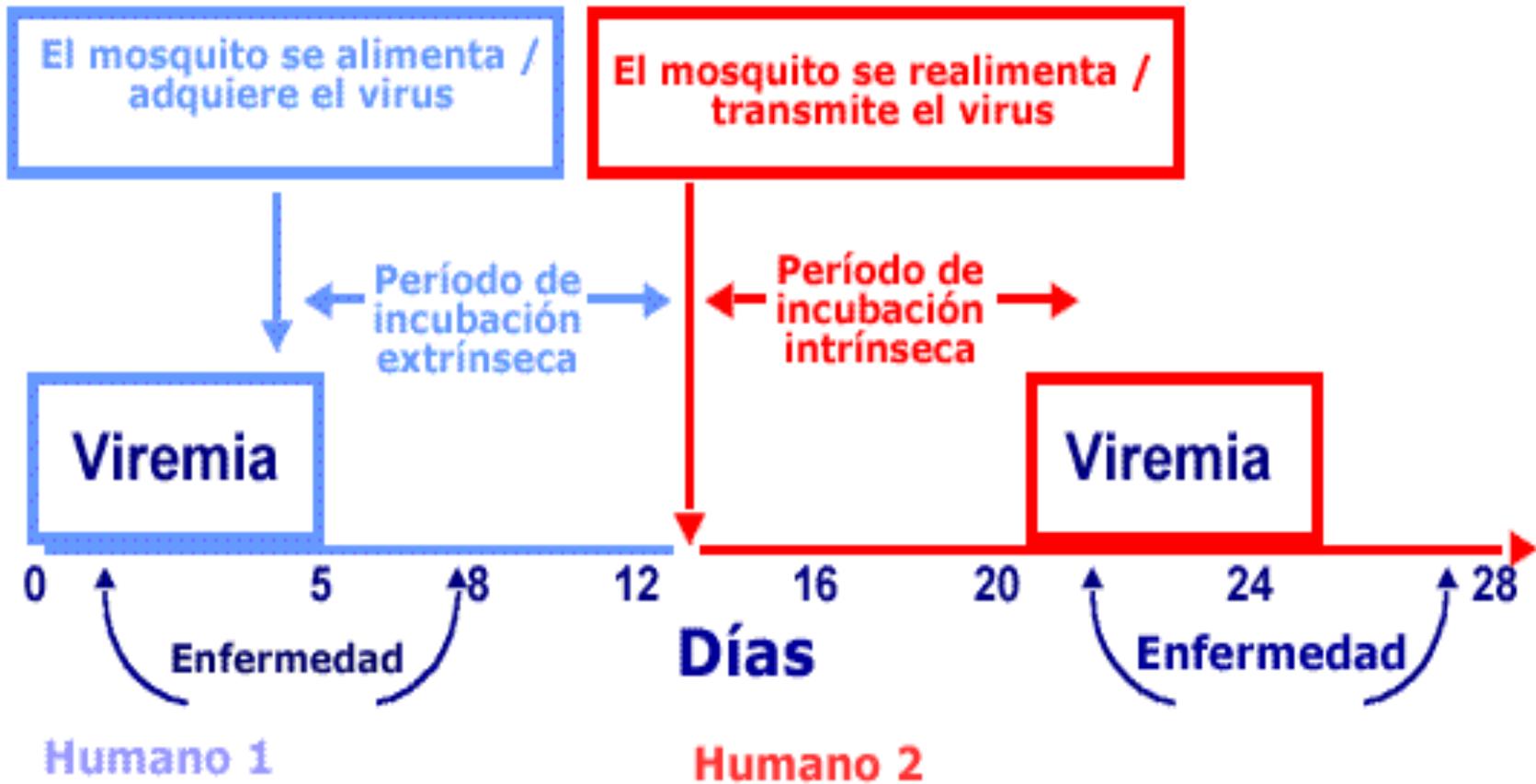


A. albopictus

VECTOR

- ▶ El *A. aegypti* sobrevive un promedio de 15 a 30 días, alimentándose aproximadamente cada tres.
- Se alimenta principalmente durante el día (amanecer y anochecer)
- Vive cerca de las viviendas humanas
- Pone los huevos y produce larvas preferentemente en recipientes artificiales del peridomicilio

Transmisión



Transmisión

- ▶ El período de contagiosidad es desde un día previo al inicio de la fiebre, hasta un día después de que esta cede.
- ▶ periodo de incubación de cuatro a siete días (mínimo tres, máximo 14)

Virus del Dengue

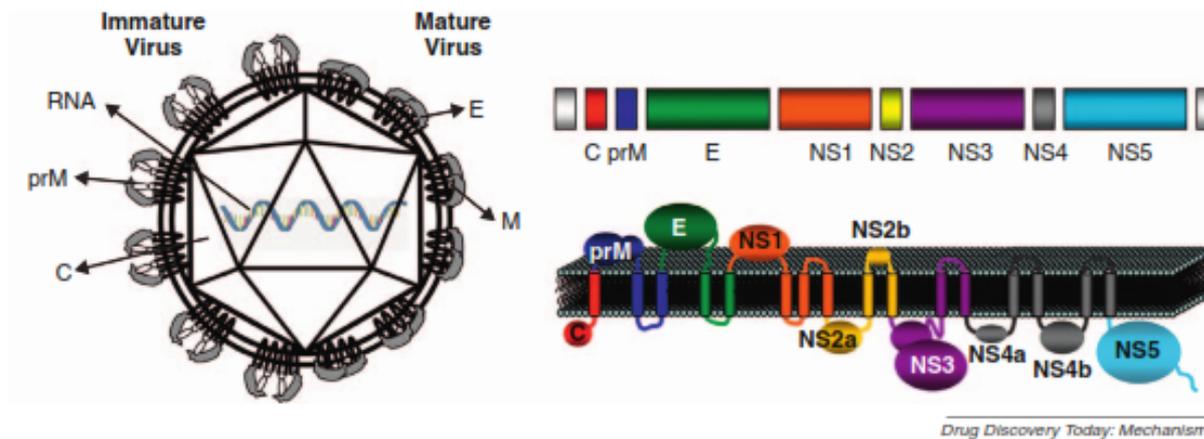
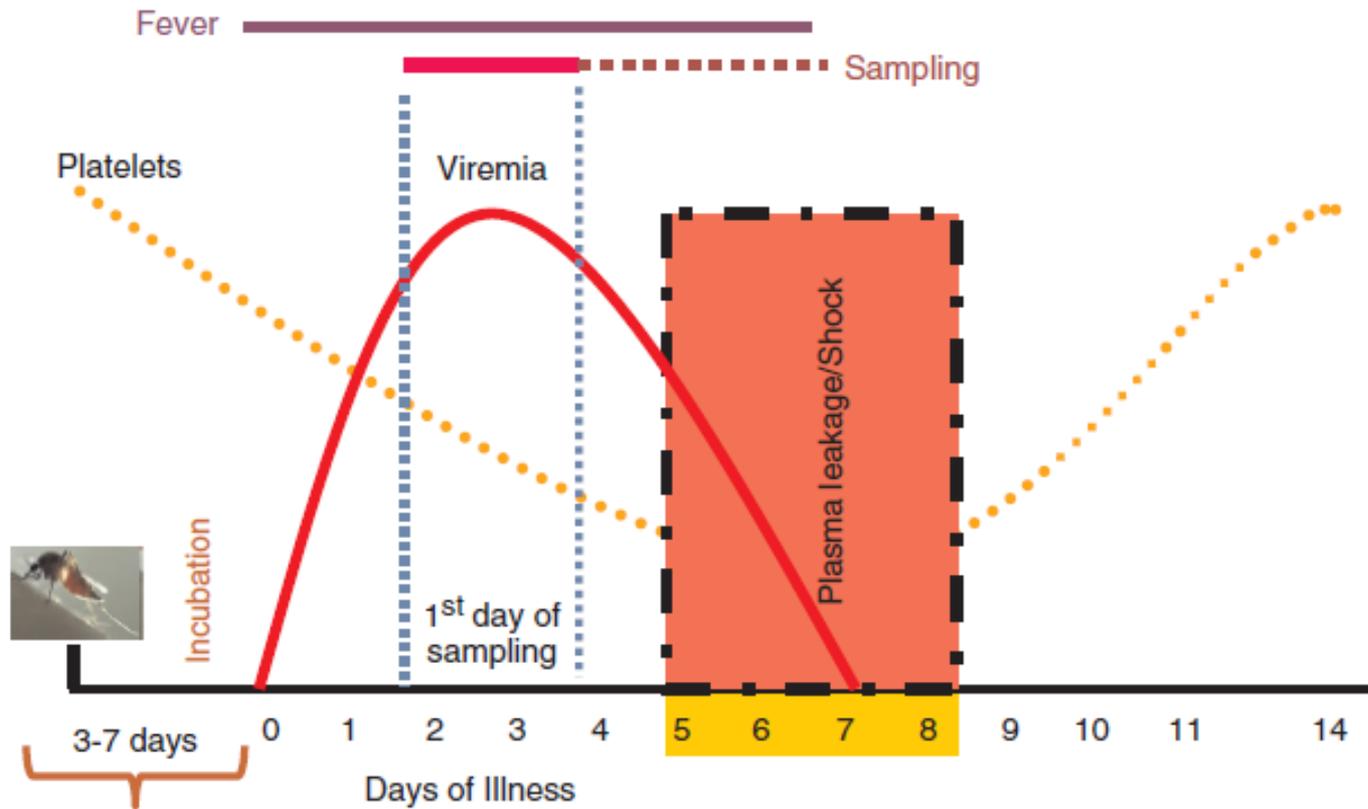


Figure 1. The dengue virus structure and genome. **(a)** Schematic representation of structural proteins in immature and mature dengue viral particle. **(b)** Schematic representation of the flavivirus genome organization and expression: structural and nonstructural protein coding regions and topology of the polyprotein in the membrane of endoplasmic reticulum.

Dengue

- ▶ Después de un período de incubación de 4 a 8 días, la infección puede producir un amplio espectro de síntomas siendo la mayoría de infecciones asintomáticas o subclínicas.
- ▶ La mayoría de los pacientes se recuperan después de una enfermedad auto limitante (aunque debilitantes), mientras otros progresan a enfermedad severa, caracterizada sobre todo por la extravasación de plasma con o sin sangrado
- ▶ La enfermedad comienza abruptamente, seguido por tres fases: febril, crítica y la recuperación. El período crítico se produce alrededor de la defervescencia, cuando puede ocurrir un aumento en la permeabilidad capilar acompañada por aumento del hematocrito, conduciendo a choque hipovolémico que puede resultar en el deterioro de órganos, acidosis metabólica, CID y hemorragia grave.

Dengue



Manifestaciones clínicas

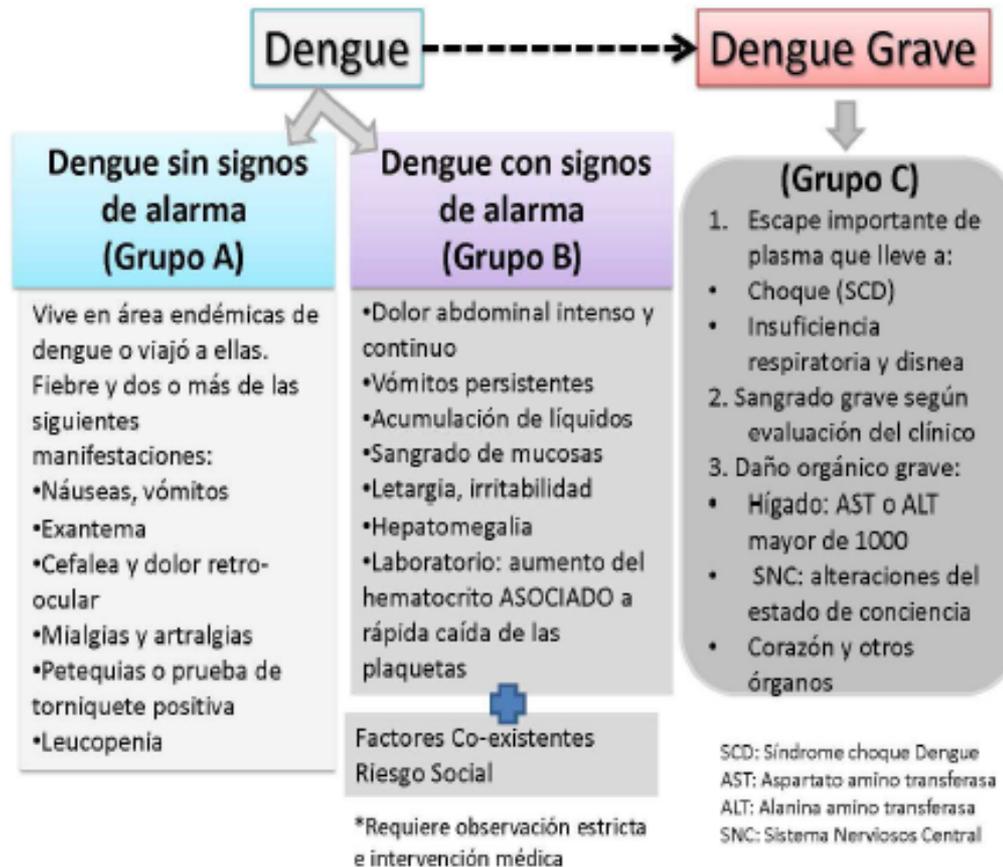
Dengue grave también se presenta con hepatitis, trastornos neurológicos, miocarditis o hemorragia severa sin la salida de plasma o choque.

Si no se trata, la mortalidad puede ser tan alta como 20%, mientras que la hidratación intravenosa y manejo de casos apropiado reducen la mortalidad a menos del 1%.

Los síntomas persistentes (por ejemplo, artralgia o fatiga) en pacientes con dengue adulto hasta 2 años después de la enfermedad se han divulgado en el 57% de pacientes estudiados

Dengue formas clínicas

Diagrama de las formas clínicas de la enfermedad, clasificación

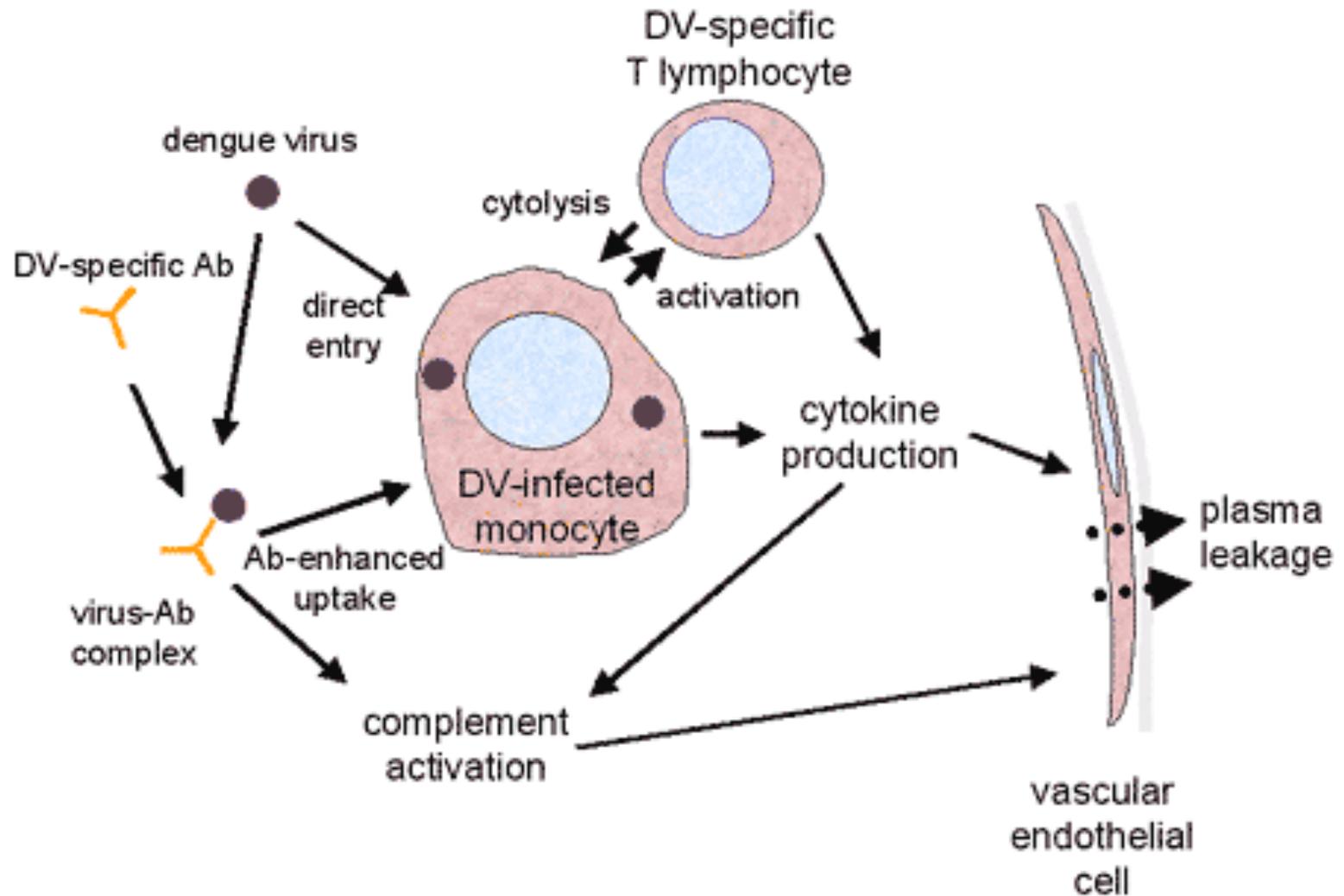


Patogenia de la infección del virus dengue

Mecanismos posibles de la enfermedad :

- ▶ Infección y activación de células inmunes innatas
- ▶ Activación del sistema complemento, las células T y células B; y la producción de autoanticuerpos.
- ▶ Citoquinas y mediadores solubles, secuencialmente liberados por las diferentes células como consecuencia de la activación inmune, desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad mediando la fuga de plasma a través de las células endoteliales.
- ▶ Mayor activación inmune se asocia con la severidad de la enfermedad del dengue.

Fisiopatología



Citoquinas involucradas en la fiebre del Dengue

Citoquina	Fuentes
IFN- α	T lymphocyte
IFN- γ	NK cells, monocytes, T cells and hepatocytes
TNF- α	T lymphocyte
MIP-1 α	Dendritic cells, mast cells
MIP-1 β	Dendritic cells, mast cells
RANTES	Dendritic cells, mast cells
IL-2	monocytes, T cells and hepatocytes
IL-6	monocytes, T cells and hepatocytes
IL-8	Dendritic cells, endothelial cells
IL-10	T lymphocyte
VEGF A	T cells
sVEGFR2 (inverse)	Endothelial cells

IFN= interferon, TNF= tumor necrosis factor, GM-CSF= granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, MIP= macrophage inflammatory protein, RANTES= regulated on activation normal T cell expressed and secreted, IL=interleukin, VEGF= vascular endothelial growth factor, sVEGFR2= soluble VEGF receptor

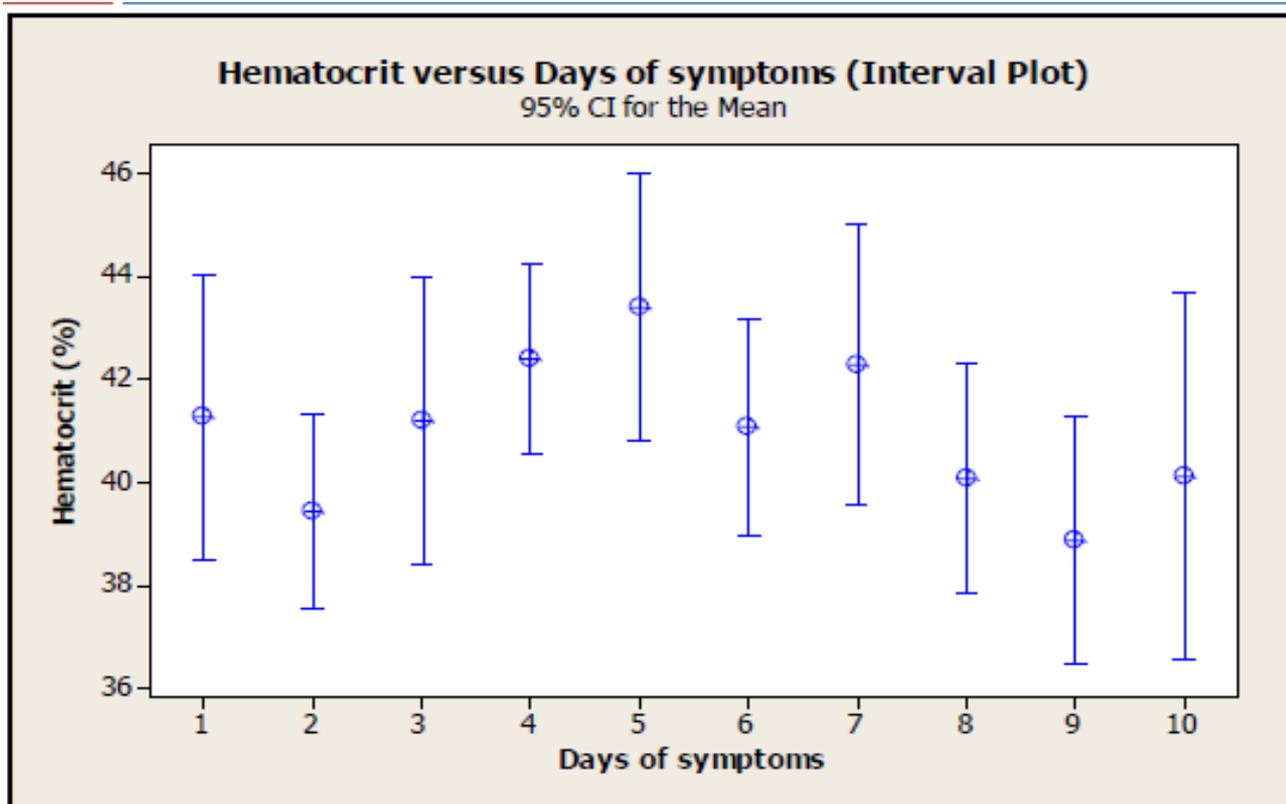
Manifestaciones Hematológicas en Dengue

- ▶ Incremento de hematocrito
- ▶ Trombocitopenia
- ▶ Leucopenia
- ▶ Linfopenia
- ▶ Linfocitos atípicos
- ▶ Prolongación del TTPa
- ▶ Activación de la fibrinólisis
- ▶ CID

Table-4: Profile of Abnormal Laboratory Investigations in Patients with Dengue Fever

Investigation	Number of Cases (%)
Hematocrit \geq 20% of normal	10 (25.64)
Platelet count $>$ 100,000 mm ³	8 (20.51)
Platelet count 50000 – 100000 mm ³	8 (20.51)
Platelet count $<$ 50,000 mm ³	23 (58.97)
White Blood Cells count $<$ 4x10 ³ / mm ³	19 (48.72)
Total Bilirubin $>$ 17 micromol / L	5 (12.82)
Aspartate Aminotransferase (AST) $>$ 40 U/L	26 (66.7)
Alanine Aminotransferase (ALT) $>$ 40 U/L	26 (66.7)
Creatine Kinase (CK) $>$ 175 U/L	13 (33.33)
Lactate dehydrogenase (LDH) $>$ 200Uu/L	8 (20.51)
Partial thromboplastin time (PTT) $>$ 2-fold <i>versus</i> controls	10 (25.64)

Incremento de hematocrito >20%



Fisiopatología del dengue

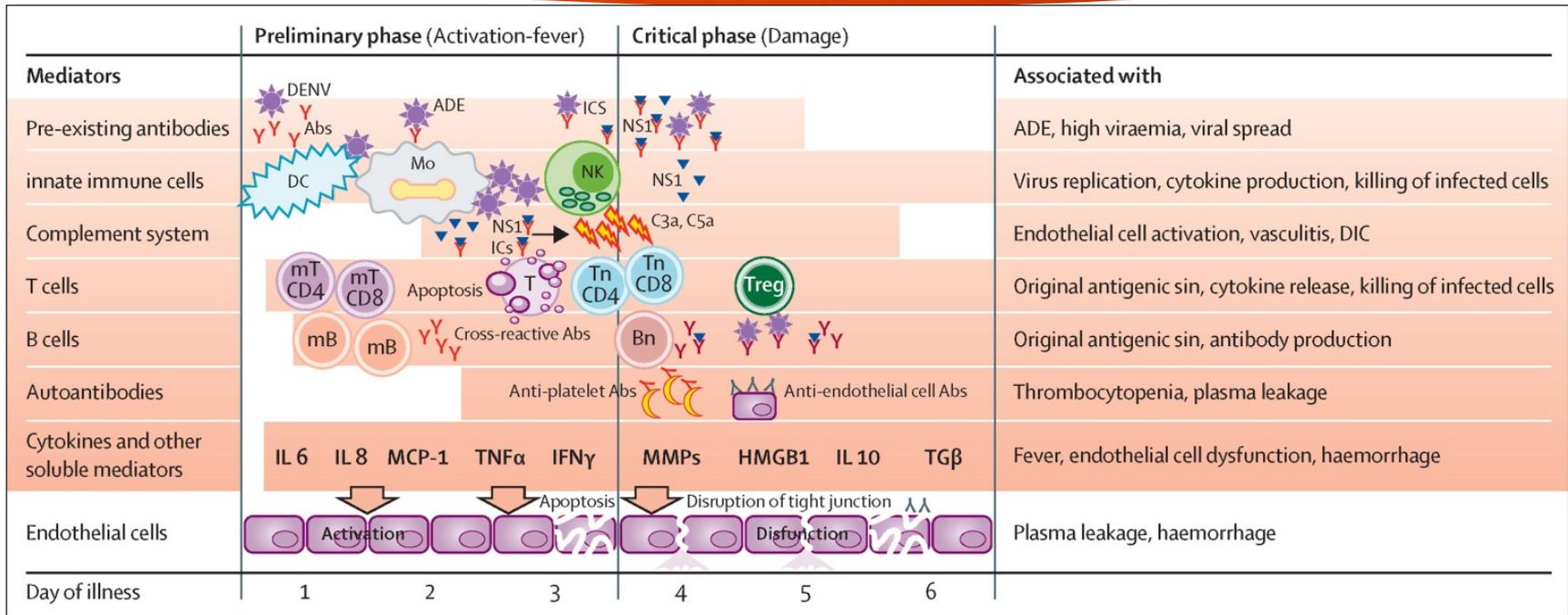
Aumento de la permeabilidad capilar

- ▶ Hemoconcentración
- ▶ Hipoproteinemia
- ▶ Serositis
- ▶ Hipovolemia
- ▶ Shock

Hemorragias

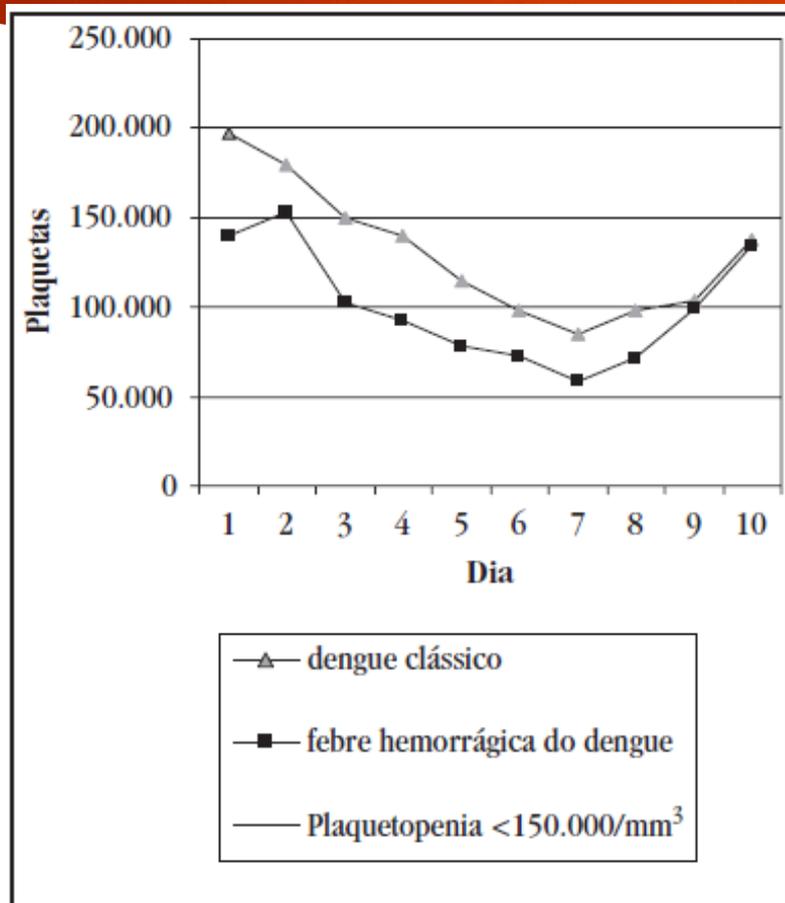
- ▶ Trombocitopenia
- ▶ Coagulopatía
- ▶ Activación de plaquetas
- ▶ Disfunción plaquetaria
- ▶ Fragilidad capilar

Mediadores y sus efectos en las diferentes fases del Dengue



Ac preexistentes pueden mediar la amplificación de respuesta inflamatoria así como la infección y activación de células inmunes, del complementos, células T y B. Las citoquinas y mediadores solubles liberados secuencialmente a raíz de la activación inmune median la extravasación de plasma a través de las células endoteliales.

Trombocitopenia en Dengue



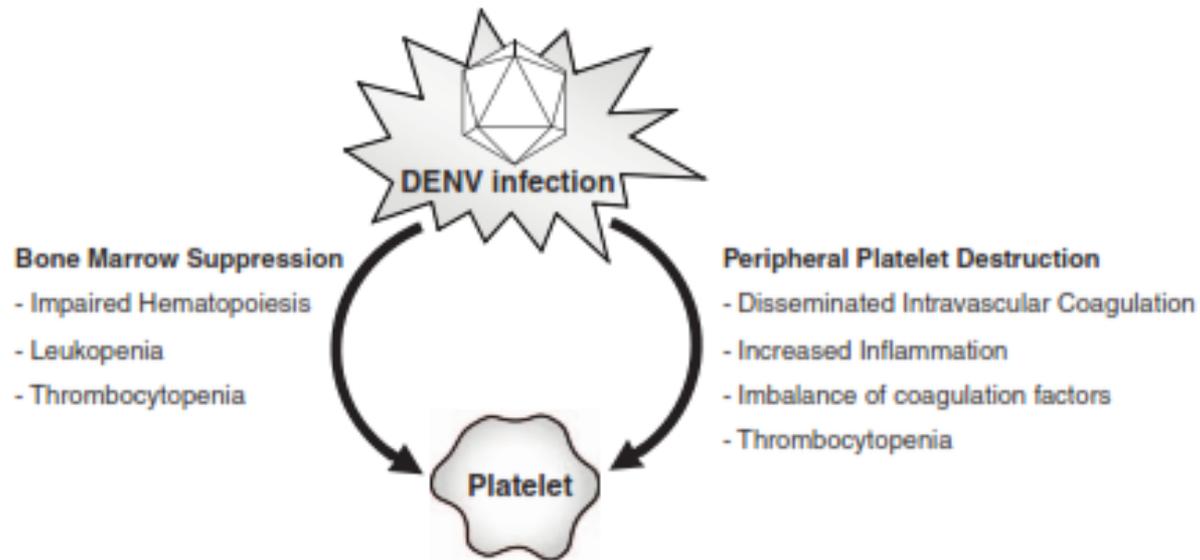
De un total de 543 pacientes 191 presentaron sangrado. En estos paciente la mediana de plaquetas fue 95,000/mm³ y en los que no presentaron sangrado fue de 153,000/mm³.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 42(6):682-685, nov-dez, 2009

FIGURA 1

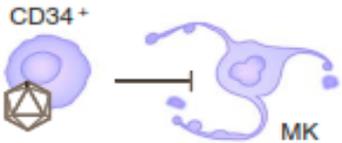
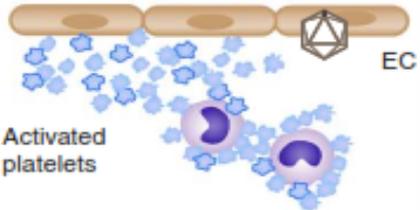
Plaquetas (mediana) segundo o tipo de dengue (classificação da OMS), Campo Grande, 2007.

Trombocitopenia en Dengue



Drug Discovery Today: Mechanisms

Figure 2. Schematic of bone marrow suppression and peripheral platelet destruction elicited by the dengue virus (DV). Schematic representation of two major mechanisms involved in dengue-induced thrombocytopenia: bone marrow suppression and peripheral platelet destruction. Text boxes describe findings that support each mechanism.

Bone Marrow Suppression	Infection of Hematopoietic Progenitors		
	 <p>CD34⁺ MK</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Altered proliferative capacity - Inhibit differentiation - Megakaryocytic progenitor apoptosis - Reduced megakaryopoiesis 	<p>[13] [18] [19]</p>
Bone Marrow Suppression	Infection of Stromal Cells		
	 <p>ARC CD34⁺</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Altered cytokine profile - Inability to support colony forming cells - Impaired megakaryopoiesis 	<p>[17] [20]</p>
Increased Peripheral Platelet Destruction	Anti-platelet Autoantibodies		
	 <p>Platelets</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Platelet associated immunoglobulins - Complement-mediated platelet lysis - Platelet phagocytosis through FC receptor - Retention of platelets in reticuloendothelial system 	<p>[21 - 24]</p>
	Platelet-Endothelial Cell and Platelet-Leukocyte Interactions		
	 <p>Activated platelets EC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Endothelial Activation - Platelet-endothelial cell aggregates - Platelet activation - Platelet-leukocyte aggregates - Platelet-monocyte and platelet-neutrophil interactions 	<p>[30] [12] [32]</p>
	Platelet-DENV Interaction		
	 <p>Activated platelets</p>	<ul style="list-style-type: none"> -DENV-induced platelet activation -Presence of DENV antigens in platelets -Infection of platelets by DENV 	<p>[31] [14] [36]</p>
Soluble Factors			
 <p>Cytokines</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Increased cytokine production -Imbalanced coagulation/ fibrinolytic factors -Lipid mediators (Platelet Activating Factor, others) 	<p>[37 - 41]</p>	

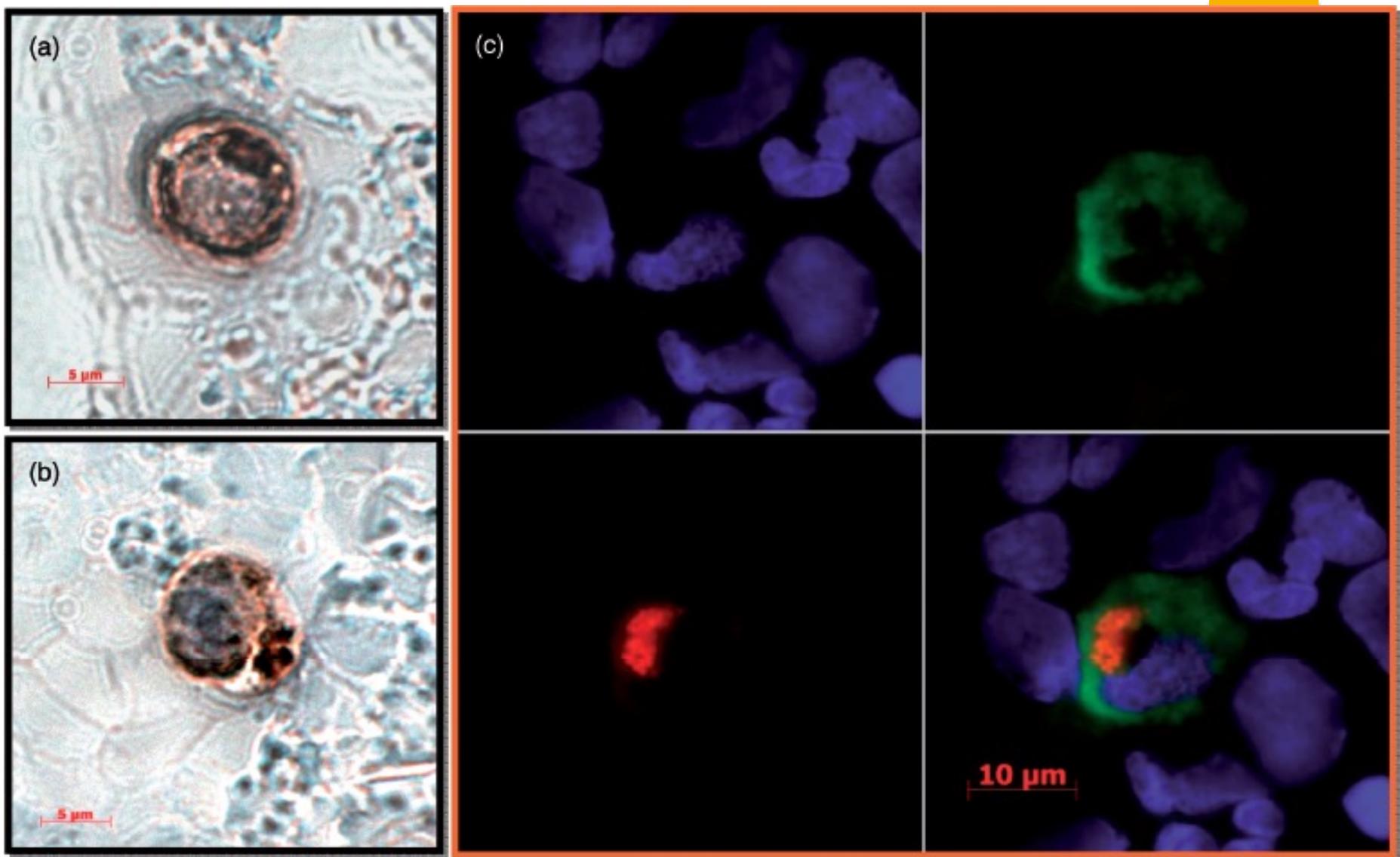
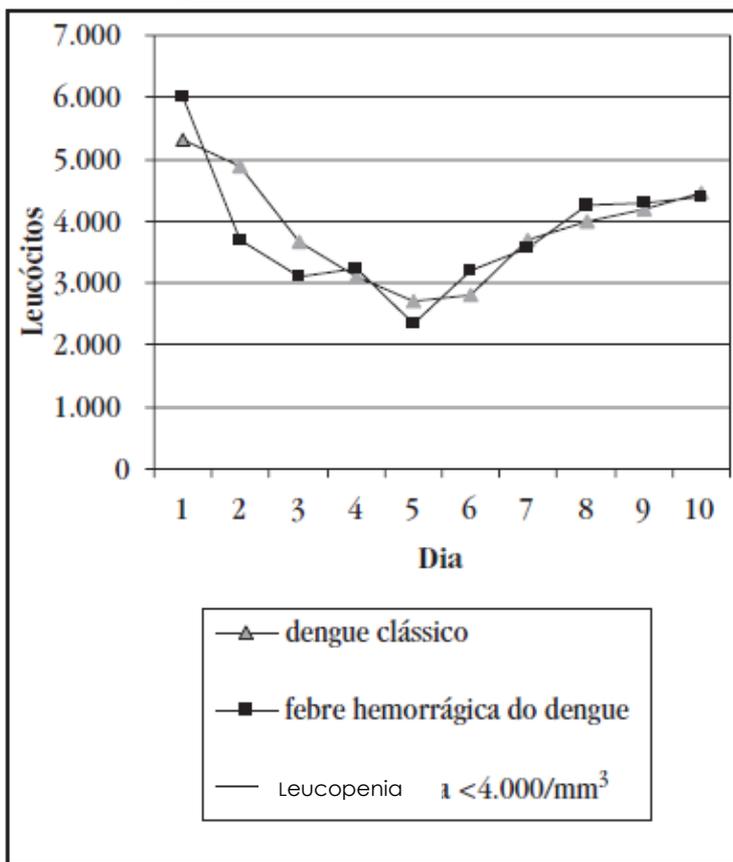


Figure 4. Engulfment of dengue-infected platelets by monocytes. Immunohistochemical stainings were performed with blood smears from acute dengue patients. (A) Smear stained with dengue-specific monoclonal antibody (clone 3H5). (B) Smear stained with platelet-specific marker, CD61. (C) Smear stained with monocyte specific marker, CD14 (green), and platelet specific marker, CD41a (red).

Trombocitopenia en Dengue

- ▶ El número de plaquetas con que se presenta sangrado en los pacientes con dengue hemorrágico rara vez se asocia a riesgo de sangrado espontáneo.
- ▶ Este hecho sugiere la presencia de otros factores relacionados como :
- ▶ Compromiso vascular
- ▶ Disfunción plaquetaria
- ▶ Alteraciones de la coagulación como CID

Leucopenia en Dengue



En cuanto al número de leucocitos se observó **leucopenia** en 69.8%
La leucopenia se presentó más precozmente en dengue hemorrágico observándose a partir del 2º día y con recuperación hacia el 8º día

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 42(6):682-685, nov-dez, 2009

FIGURA 2

Leucócitos (mediana) segundo o tipo de dengue (classificação da OMS), Campo Grande, 2007.

Linfopenia en Dengue

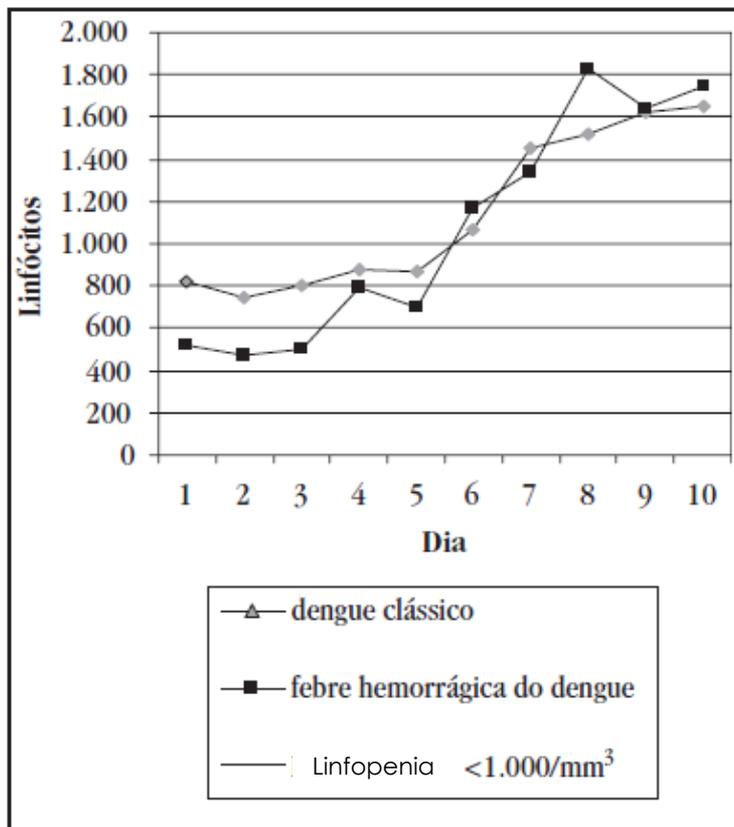


FIGURA 3

Linfócitos (mediana) segundo o tipo de dengue (classificação da OMS), Campo Grande, 2007.

De un total de 543 pacientes 67.8% presentaron linfopenia. Esta disminución a expensas principalmente de linfocitos T CD4+, ya que 80% de los linfocitos circulantes son T y de estos 2/3 son CD4+.

Linfocitos atípicos

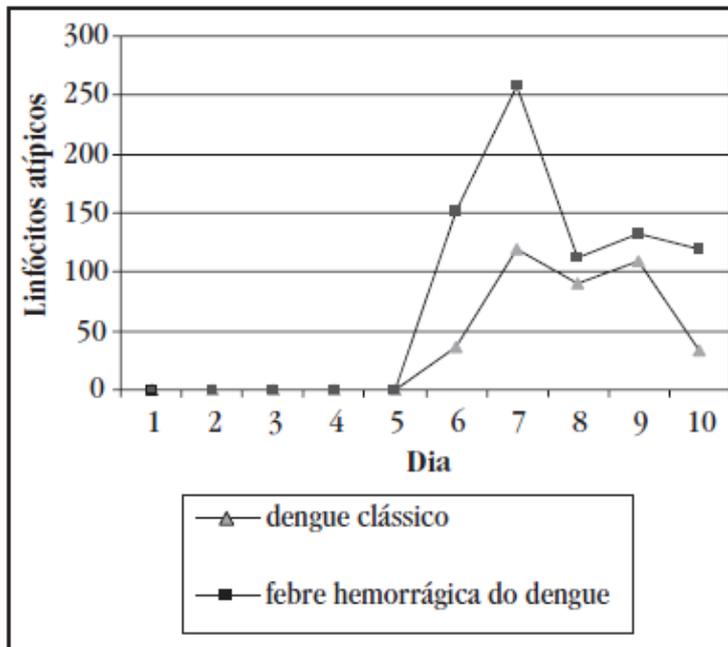


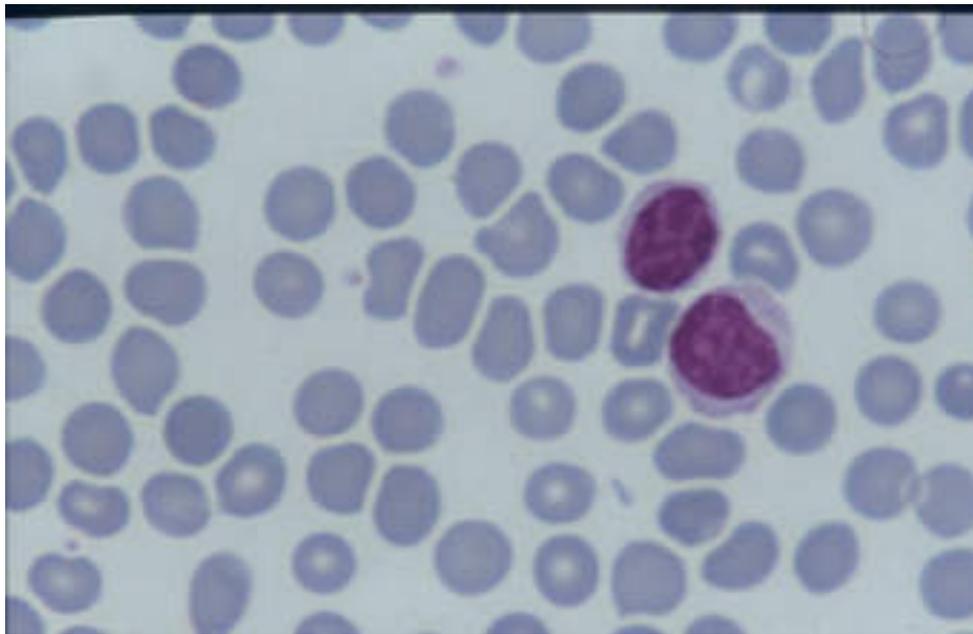
FIGURA 4

Linfócitos atípicos (mediana) segundo o tipo de dengue (classificação da OMS), Campo Grande, 2007.

Los linfocitos atípicos son definidos como formas intermedias de activación de los linfocitos T como consecuencia de estímulos antigénicos virales.

Ocurren en 66.9% de pacientes y son más frecuentes en el dengue hemorrágico

Linfocitos atípicos



Medula ósea en pacientes con Dengue

Aspirados realizados en varios momentos de la enfermedad mostraron tres fases características:

- 1) Hipocelularidad (días 1ª a 4)
- 2) hipercelularidad (días 5ª a 8)
- 3) normocelularidad (después de 10 días)

En la fase temprana existe una marcada depresión de las células hematopoyéticas con megacariocitos casi ausentes, dañados o degenerados.

Sin embargo son las primeras células en retornar y puede existir posterior hiperplasia.

Del 5 al 8 día hiperplasia de todas las series con marcada actividad mitótica.

En casos severos hemofagocitosis.

Hemofagocitosis en dengue

Author	Year	No. of cases	Age/sex	Clinical features	Remark
Nelson <i>et al.</i> ³	1966	5	6 month/F 4/M 3 month/F 2/M 13 month/F	Pleural effusion, hepatosplenomegaly	Postmortem findings
Wong <i>et al.</i> ⁵	1991	1	53/M	Maculopapular rash, fever, hepatosplenomegaly	
Ramanathan and Duraisamy ⁶	1991	1	Young F	NA	
Rueda <i>et al.</i> ⁷	2002 (Spanish)	3	School-aged patients	Intense abdominal pain, prolonged fever, hypotension and painful hepatomegaly	Pancytopenia
Veerakul <i>et al.</i> ⁸	2002	3	Children	NA	
Lu <i>et al.</i> ⁹	2005	1	33/M	Fever and chills associated with general muscle soreness, headache, petechiae over both lower legs and splenomegaly	Dyserythropoiesis
Pongtanakul <i>et al.</i> ¹⁰	2005	1	9/M	Progressive pancytopenia, fever	Associated with thalassemia Hb H/CS
Present case	2007	1	14/F	Fever, nasal bleed, petechiae and hepatomegaly	Classic Dengue fever, Pancytopenia

M – male, F – female, NA – not available, Hb – hemoglobin.

Alteraciones de la coagulación y fibrinólisis en Dengue

TABLE I. Comparison of Coagulation and Fibrinolysis Parameters in DF and DHF Patients in Acute and Convalescent Stages*

	DHF/DSS (n = 8)		DF (n = 17)		Normal
	Acute ^a	Convalescent ^b	Acute	Convalescent	
Platelet (10 ⁴ /ml)	5.8 ± 1.3	30.4 ± 8.8	13.2 ± 5.1	55.6 ± 22.9	18–35
APTT (second)	60.2 ± 10.9		31.5 ± 2.0		23–25
tPA (ng/ml)	50.4 ± 6.0 ^c	25.5 ± 10.2	21.1 ± 5.1 ^d	6.4 ± 1.3	10.4 ± 1.2
PAI-1 (ng/ml)	38.6 ± 6.3	79.3 ± 10.6 ^c	63.2 ± 8.3 ^c	89.3 ± 7.0 ^c	38.6 ± 3.9

*Data are expressed as the mean ± SEM.

^aSamples collected 6–8 days after fever onset were labeled as acute stage.

^bSamples collected 14–27 days after fever onset were labeled as convalescent stage.

^cSignificant difference compared with normal.

^dSignificant difference compared with DHF/DSS.

Dengue en pacientes con enfermedad hematológica preexistente

Table 1: Characteristics of dengue infected patients with pre-existing hematological diseases.

Case No.	Age (yrs)	Hematological disease	Clinical presentation	Diagnostic test	Lowest platelet count	Lowest TLC count	Platelet transfusion	Time to clinical recovery
1	4	CML-BC post BMT	Fever, epistaxis	IgM positive	$10 \times 10^9/l$	$2.2 \times 10^9/l$	required	9 days
2	10	ITP	Fever, petechiae	NS-1 & IgM positive	$20 \times 10^9/l$	$4.6 \times 10^9/l$	not required	7 days
3	35	APL	Fever, gum bleed	IgM positive	$8 \times 10^9/l$	$4.8 \times 10^9/l$	required	10 days
4	50	AIHA	Fever, bodyaches	IgM positive	$40 \times 10^9/l$	$3.3 \times 10^9/l$	not required	6 days
5	8	Thal major post BMT	Fever, retro-orbital pain	IgM positive	$26 \times 10^9/l$	$1.4 \times 10^9/l$	not required	12 days

CML-BC- chronic myeloid leukemia-blast crises, BMT-bone marrow transplant, ITP-idiopathic thrombocytopenic purpura, APL- acute promyelocytic leukemia, AIHA-autoimmune hemolytic anemia, Thal- thalassemia.

Manejo de manifestaciones hematológicas en la infección por Dengue

- ▶ El manejo está en función del control del shock mediante hidratación adecuada y la monitorización hemodinámica.
- ▶ Las manifestaciones de sangrado si son severas pueden ser tratados con transfusión de paquete globular y/o concentrados de plaquetas.
- ▶ No se recomienda la transfusión profiláctica de plaquetas por el riesgo de exacerbar la respuesta inflamatoria en el huésped.

Muchas gracias !!!