



Diagnóstico de vasculitis post Dengue en niños durante la pandemia de COVID-19

Post-Dengue Vasculitis in children, diagnostic during pandemic COVID-19

Laura E Alvaré Alvaré¹  

Danusia Felipe Mallea¹ 

Mairaly Porta Díaz¹ 

Alena Salvato Dueñas¹ 

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

Recibido: 21/10/2021
Aceptado: 13/3/2022

RESUMEN

Introducción. El dengue es una enfermedad infecciosa, endémica en Asia, África. América Latina y el Caribe. Es causada por un virus ARN de la familia Flaviviridae con cuatro serotipos, los cuales se identifican como: DEN 01,02,03,04

Objetivo. Describir el proceso de vasculitis en niños en la fase post aguda de la enfermedad por Dengue descartando la infección por COVID-19.

Presentación de casos. Se presentan 3 casos clínicos de pacientes adolescentes, dos del sexo masculino y uno del femenino, todos residentes en el municipio Playa que comenzaron con fiebre, cefalea, mialgias y rash cutáneo, diagnosticados como dengue por IgM positivo que, al 7mo y 8vo día después de la fase aguda de la enfermedad donde había aparente resolución de las manifestaciones clínicas y de laboratorio comenzaron con lesiones de piel en miembros inferiores maculo papulosas y eritematosas confluyentes, interpretándose como una vasculitis. Para su diagnóstico diferencial con la Covid 19, se les realizó test de antígeno y PCR en tiempo real resultando negativos.

Conclusiones: se describe la asociación de vasculitis en la fase post aguda por dengue, en los tres pacientes reportados. No asociándose a la infección de Covid-19.

Palabras clave: dengue, vasculitis, lesiones eritemato- máculo papulosas, Covid-19.



ABSTRACT

Introduction: Dengue is an infectious disease, endemic to Asia, Africa, Latin America and the Caribbean. It is caused by an RNA virus of the Flaviviridae family, identified as DEN 01,02,03,04.

Objective: To describe the process of vasculitis in children in the post-acute phase after Dengue, ruling out a Covid-19 infection.

Case reports: There are three reported clinical cases in adolescent patients: two males and one female, all residents of the municipality of Playa in Havana. They started with a fever, headache, myalgia and skin rash, diagnosed as dengue by positive IgM, which, after the clinical and laboratory manifestations had seemingly disappeared 7 and 8 days after the acute phase, started to show merging maculopapular and erythematous rashes on lower limbs, diagnosed as vasculitis. For differential diagnosis with Covid-19, a real time PCR and antigen test were performed which tested negative.

Conclusion: All three reported cases presented dengue related vasculitis in the post-acute phase, not related to Covid-19.

Key words: dengue, vasculitis, maculopapular- erythematous rashes, Covid-19

Introducción

El dengue es una enfermedad tropical endémica en Asia, África, América Latina y el Caribe. Es causada por un virus ARN de la familia Flaviviridae con cuatro serotipos, los cuales se identifican como: DEN 01,02,03,04, y un quinto recientemente descrito, que aún se desconocen sus efectos¹. Estos serotipos son transmitidos por un vector: el mosquito *Aedes Aegypti*. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se describen la fiebre, cefalea, o dolor retroorbitario, mialgias, artralgias y rash cutáneo, también se han reportado manifestaciones digestivas como vómitos y diarreas. En cuanto a los hallazgos hematológicos se refieren en las formas no graves la leucopenia, aumento del hematocrito y la trombocitopenia. Las formas graves presentan shock, hemorragias, dificultad respiratoria y toma de órganos y hasta la muerte. La infección por un serotipo proporciona inmunidad para toda la vida, pero no para el resto de los serotipos y es más probable evolucionar hacia un Dengue grave a partir de la segunda infección.²

En su fisiopatología se refieren alteraciones inmunológicas responsables de desencadenar eventos auto inmunes, e inmunocomplejos circulantes, activación del complemento y liberación de citocinas.

Las vasculitis se consideran como un amplio grupo de enfermedades inflamatorias de los vasos que habitualmente se clasifican según los hallazgos histológicos y el diámetro de los vasos afectados. La clínica de esta entidad está dada por la expresión de la isquemia a los tejidos irrigados y los vasos comprometidos. El diagnóstico se basa en los mecanismos patogénicos que la producen que incluyen: la infección directa, mecanismos inmunes, y vasculitis de causa



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



desconocida. La mayor parte de las vasculitis pueden catalogarse dentro de las causas infecciosas o en las inmunológicas.³

La Covid-19 se presentó en Cuba como pandemia en marzo de 2020, producida por un virus ARN también perteneciente a la familia de los coronavirus por la forma de su estructura y como refiere el profesor Erick Martínez y col en su trabajo¹, Dengue y Covid. "Semejanzas y diferencias", cuando el virus penetra en el organismo de un individuo, su fracción proteica S, se une a la proteína llamada inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) abundante en los receptores de las células alveolares, epitelio vascular y otros órganos. Esta unión produce una hiperrespuesta de tipo inmunológica, caracterizada principalmente por la síntesis exagerada e incontrolada de citocinas diversas ("la tormenta de citocinas") que determina la inflamación y el daño a los tejidos, a veces de modo irreversible. Este fenómeno afecta particularmente a los endotelios provocando una inflamación endotelial difusa. La enfermedad por Covid-19, tiene un período de incubación entre 3 y 7 días y puede extenderse hasta 14 días. Puede ser asintomática en un tercio de los casos, lo cual propicia el incremento de la diseminación de los pacientes. Los síntomas más comunes son: fiebre, cefalea, tos, dolor de garganta, diarrea, dolores musculares, afectación del sistema nervioso periférico, tales como anosmia y disgeusia y falta de aire. Los niños con enfermedad complicada como refieren Storch y col en su trabajo⁴ "Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2" presentaron alteraciones de la apariencia, taquicardia extrema, dolor abdominal, vómitos y diarreas así como hiperemia conjuntival, en fin en pacientes graves, el cuadro clínico se presenta con gran variabilidad clínica.

Presentación de casos

Caso 1

Adolescente varón de 11 años de edad con antecedentes de alergia respiratoria y vivir en una zona de abundantes mosquitos, comenzó con fiebre, cefalea y dolores musculares y posteriormente rash cutáneo. Por estar dentro de un proceso pandémico Covid 19, se le realizó test de antígeno y PCR en tiempo real, ambos negativos- Por su sintomatología clínica se tuvo el criterio diagnóstico de afección por dengue, que se corroboró al 6to día de evolución, con un IgM positivo para Dengue. En el cuarto día de evolución se impuso tratamiento con hidratación parenteral al manifestar sudoraciones profusas, piel pálida y fría e hipotensión arterial, aumento del hematocrito y descenso de las plaquetas, con coagulograma y ultrasonido normal estabilizándose, rápidamente. En el 8vo día de la enfermedad, habiendo pasado la fase aguda, se constataron lesiones de piel en miembros inferiores, eritematosas, maculo papulosas y máculas confluentes,



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



momento en que se le diagnosticó una vasculitis post dengue. Recibiendo tratamiento con hidratación y reposo, evolucionando favorablemente

El paciente al enfermarse no había recibido ninguna vacuna por no estar contempladas aún en el esquema pediátrico cubano.

Leucocitos x 10	Hemoglobina g/l	Hematocrito %	Plaquetas X 10 ⁹	Neutrófilos %	Linfocitos %
3.0	12,2g/dl	35	206.000	65.6	34,4
2.2	15,7g/dl	41.5	130.000	43,3	56,7,
2.5	13,0g/dl	40,1	145.000	45	55
4.9	12,3g/dl	37,9	157.000	46,8	53.2



Foto caso No.1

Caso 2

Adolescente varón de 12 años de edad con antecedentes de asma bronquial, y padre con dengue reciente que comenzó con fiebre de 39° C, dolor retrororbitario y muscular en todo el cuerpo y rash



cutáneo, se hizo el diagnóstico clínico y de laboratorio de Dengue corroborándose la infección a través del IgM positivo en el 6to día de evolución de la enfermedad. Se descartó coinfección por Covid-19. a través de test de antígeno y PCR en tiempo real. Se indicó tratamiento con hidratación parenteral con cristaloides, ya que evolucionaba con incremento de su hematocrito sin caída de la tensión arterial. Presentó además leucopenia con linfocitosis y trombocitopenia. Coagulograma y ultrasonido abdominal normales. Ya recuperado de la fase aguda entre el 7mo y el 8vo día, comenzó con eritema intenso palmo plantar simulando el fenómeno de Raynaud sin cumplir todos los criterios, diagnosticándose una vasculitis post dengue. Se mantuvo el tratamiento de reposo, con hidratación. Evolucionó favorablemente.

Este paciente había recibido esquema de vacunación completo contra la COVID-19

Leucocitos X 10 ⁹	Hemoglobina g/dl	Hematocrito%	Plaquetas X 10 ⁹	Neutrófilos %	Linfocitos %
2.5	12,5 g/dl	37	150	65	35
2.03	16,0 g/dl	43.9.9.9	121	36.6	64,4
4.0	13,0g/dl	40,1	135	45	55
5,2	13,3g/dl	36,4	151	56	44



Foto caso No.2

Caso 3



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



Adolescente femenina de 13 años de edad con antecedentes patológicos familiares de madre con dengue en días anteriores y personales de migraña y alergia respiratoria. Al inicio de la enfermedad el cuadro clínico se caracterizó por fiebre, cefalea intensa y dolores musculares. Al 3er día apareció rash cutáneo pruriginoso, diseminado por todo el cuerpo, comenzando a disminuir el recuento de leucocitos y plaquetas con aumento del hematocrito, con coagulograma y ultrasonido, normales. Se impuso reposo, hidratación y anti piréticos como tratamiento y aparentemente cuando el cuadro clínico estaba en resolución por mejoría clínica y de laboratorio, al 7mo día aparecieron lesiones eritemato maculo papulosas, en sábana, confluyentes en miembros inferiores que se interpretaron como una vasculitis. Se le realizó IgM para Dengue al 6 to día, el cual fue positivo, además por estar en el curso de una pandemia por Covid, se tomó muestra para test de antígeno y PCR, en tiempo real, los cuales fueron negativos. Se indicó tratamiento con hidratación, reposo y anti inflamatorios, evolucionando favorablemente. Todo el tiempo las cifras de tensión arterial fueron normales.

Esta paciente había recibido esquema de vacunación completo contra la COVID-19.

No se realizó biopsia de las lesiones de piel de ninguno de los pacientes descritos. Todos los casos fueron interconsultados con reumatología pediátrica.

Leucocitos X 10 ⁹	Hemoglobina g/dl	Hematocrito%	Plaquetas X 10 ⁹	Neutrófilos %	Linfocitos %
3.8	12,2g/dl	36	150	82	14,4
2.1	15,3g/dl	434343.443	100	73,3	20,1
2.5	13,0g/dl	40,1	135	45	31
5,4	12,3g/dl	36,4	155	38,8	39,7



Foto caso No.3

Discusión

Debemos considerar que el Dengue y la COVID-19 presentan similitud con relación a los eventos fisiopatológicos, como refirieran Saavedra⁵ y col, así como signos y síntomas, incluyendo la erupción maculo-papular característica del Dengue ya reportado en casos de pacientes con COVID-19. Algunos virus como el COVID-19 y el Dengue pueden desencadenar la hiperinflamación e hiperactivación del sistema inmunológico.

Las vasculitis se describen como inflamación de pequeños, medianos y grandes vasos. Con determinado deterioro u obstrucción del flujo sanguíneo y daño a la integridad de la pared vascular. Entre las causas más frecuentes, se encuentran diversas enfermedades y agentes etiológicos, tales como: infecciones virales, enfermedades del tejido conectivo, tumores malignos y fármacos entre otros. La relación de vasculitis post Dengue es rara o por lo menos poco descrita en la literatura, especialmente en las edades pediátricas. Existe la entidad denominada vasculitis leucocitoclástica caracterizada por inflamación y necrosis fibrinoide de la pared de los vasos sanguíneos de pequeño calibre en piel con infiltración de polimorfo nucleares y extravasación de eritrocitos como se refiere en el estudio " vasculitis post dengue" de di Martino y col 6 pero descrito en la edad adulta, por otra parte como refieren Albuquerque y col 7 el dengue puede desencadenar el proceso de vasculitis, liberando citoquinas y activando el complemento produciendo la vasculitis leucocitoclástica la cual no podemos definir exactamente en nuestros pacientes por no haber realizado la biopsia de las lesiones vasculares en piel. No obstante por tratarse de pacientes que tuvieron una evolución bastante favorable sin toma de órganos, sospechamos y nos atrevemos a plantear el diagnóstico de una vasculitis leucocitoclástica por la clínica y la evolución. Básicamente el diagnóstico de la vasculitis leucocitoclástica es clínico y es



importante diferenciar la forma limitada o cutánea de las vasculitis leucocitoclástica, de la forma sistémica o generalizada. Este término de vasculitis leucocitoclástica, se aplica a las vasculitis por complejos inmunes y como se describe en la fisiopatología del dengue en esta entidad, se presentan alteraciones inmunológicas responsables de liberar inmunocomplejos circulantes, y alteración del complemento con liberación de citocinas.

En el caso de la vasculitis leucocitoclástica el proceso básico es un mecanismo inmunopatológico que comienza con la exposición al antígeno, que en los pacientes presentados, sería la exposición al virus del dengue, luego la formación de complejos antígeno-anticuerpos solubles circulantes los cuales posteriormente se depositan en la pared vascular con activación del complemento, seguido de hemorragia y trombosis isquémica e hística produciendo las lesiones de piel referidas: eritemato papulosas, como en el caso 1, eritema intenso, palmo plantar, caso número 2 y las máculas confluyentes en sábana (caso número 3). Según los pacientes referidos en orden de aparición en el paciente número 2 con el eritema intenso palmo plantar, se simulaba el fenómeno de Raynaud, pero sin cumplir todos los criterios, ya que no existían antecedentes de expresiones de vasoconstricción en manos y pies en respuesta al frío o estados emocionales ni parestesias ni ardor y mucho menos enfermedades reumáticas o la ingestión de determinado medicamento. El caso número 1 tuvo lesiones eritematopapulosas en sábana desde los inicios, y en el caso de la paciente femenina (número 3) fue la única que llevo tratamiento con anti inflamatorios no esteroideos por siete días.

Según Gómez Conde, en su capítulo sobre "vasculitis", en el libro de Reumatología Pediátrica⁸ es importante realizar la distinción entre las formas de vasculitis, resumiéndose de la manera siguiente:

1 - Noxa directa sobre el vaso por algún agente (mecanismo menos reconocido). Se describen en relación con agentes infecciosos, virales o bacterianos, embolias de colesterol e inyección de ciertos materiales tóxicos. (drogas)

2 - Procesos inflamatorios dirigidos sobre algún componente de la pared vascular que puedan causar capilaritis en pulmón y riñón y anticuerpos anti célula endotelial.

3 - Compromiso secundario a un proceso inflamatorio no relacionado directamente a los vasos (mecanismo con mayor evidencia en el desarrollo de vasculitis), que dispara la formación de anticuerpos, donde la formación de complejos inmunes juega un papel fundamental como está descrito que podría ser en la infección por el virus del Dengue, que ante este antígeno que haya permanecido tiempo suficiente (más de 7 días en los pacientes) en el espacio intravascular y haya sido capaz de disparar la producción de anticuerpos, que unidos a ese antígeno forman complejos inmunes en la circulación, pudiendo tomar la pared de vasos de pequeño calibre como se expone en el presente trabajo, por lo que resulta importante valorar la etiopatogenia de la vasculitis post dengue. Por otra parte, Jose A. y colaboradores⁹ reportan un caso de dengue y vasculitis en un hombre de 38 años de edad al cual se le realizó biopsia de piel. No se encontraron bibliografías en la revisión hecha, donde se reporte el dengue post vasculitis en edades pediátricas. Tampoco



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



se describen casos de vasculitis en el estudio " infección por Dengue en niños" realizado por Alvaré y col 10, así como no se menciona la vasculitis en el trabajo publicado de Miositis por dengue de la misma autora.11. Están descritas lesiones de piel y de vasculitis en el curso de la Covid-19 en la literatura pediátrica^{12 13 14} y como además refieren Galván y colaboradores¹⁵ en España en la clasificación de lesiones cutáneas, encontraron el livedus reticularis en pacientes graves por COVID-19. Por otra parte, Granados y col¹⁶ en su trabajo de manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos con COVID-19, encontraron erupción máculo-papular, urticaria, lesiones acrales tipo perniciosas, erupción vesicular y livedus reticularis fundamentalmente en el tronco y no en miembros inferiores.

Descartamos la infección por Covid 19 en los pacientes estudiados, por haberle realizado a todos test de antígeno y PCR en tiempo real, los cuales fueron negativos.

Conclusiones

Por la evolución clínica satisfactoria de los pacientes estudiados, y la respuesta al tratamiento, se evidencia estar frente a tres casos con el diagnóstico de vasculitis post dengue, dados por la clínica, y la ausencia de síntomas de afectación sistémica, una vasculitis probablemente leucocitoclástica, por ser los vasos de pequeño calibre de la piel los únicos afectados. Se descartó la posibilidad de vasculitis por infección por Covid-19, a pesar de estar en el curso de una pandemia ya que tanto el test de antígeno como el PCR en tiempo real fueron negativos.

Referencias bibliográficas

- 1 - Martínez E, Sabatier J. Dengue y COVID-19: semejanzas y diferencias. Revista Cubana de Pediatría. 2020;92(Supl. especial): e1215.
- 2 - Peláez O, Guzmán MG, MAS P. Control de un brote de dengue en la habana. Su repercusión posterior en la vigilancia clínico sero- epidemiológica. Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. Vol.7, No.2, Año 2017.
- 3 - Hernández-López A, Paniagua MU, Cortés C, Rodríguez AR. Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad) Med Int Mex. 2019 marzo-abril;35(2):251-267. Disponible en : <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2351>.



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022

4 - Torch MP, Leoz I, Jiménez R, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada S, Jiménez R. Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2 "Anales de pediatría vol.93, n.5,2020, págs. 323-333. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org>.

5- Saavedra M, Chiara C, Pichardo R, Grandez A, Inga F. Coinfección entre Dengue y COVID -19. Necesidad de abordaje en zonas endémicas. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba 2020 ;77(1): 52-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n1.28031>.

6 - Di Martino Ortiz B, Moreno T, Rodríguez M, Bolla. L Vasculitis post dengue a propósito de un caso excepcional Q. Piel (Barc). 2014 <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2014.03.005>. 0213-9251/#2014 Elsevier España.

7 - Albuquerque da Costa L, Feitosa E, Bezerra Araújo EM, Yamashita M, Cabral. J, Leite de Sousa P. Dengue associated with severe cutaneous leukocytoclastic vasculitis and pericardial effusion: a case report. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2020;62: e101, <http://doi.org/10.1590/S1678>.

8 - Gómez S. Vasculitis en Coto Hermosilla C. Reumatología pediátrica 2da ED La Habana. Ciencias Médicas 2020. cap. 22 pág. 321-346.

9 - Jose A, Dhar M, Panda PK, Kishore S. Expanded dengue syndrome with small-medium-vessel vasculitis: A case report. Int J Crit Illn Inj Sci 2021;11: 39-42. DOI:10.4103/IJCIIS. IJCIIS_109_19-

10 - Alvaré L, Salvato A, Melo M, Lobato D, Porta M, González I, González D. Infección por dengue en niños. Revista, Investigaciones Médico Quirúrgicas 2021 Vol; 13 (Suplemento) 2021.

11 - Alvaré L, Porta M, Melo M, Lobato D, Salvato A, González I. Miositis asociada a la infección por virus del dengue. A propósito de un caso. Revista, Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol.12, No.3, 2020.

12 - Morey Olivé M, Espiau M, Mercadal Hally M, Lera Carballo E, García Patos V. Manifestaciones cutáneas en contexto del brote actual de enfermedad por coronavirus 2019. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2020 [Citado 25/09/2020];92(6): 374-5. Disponible en: Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S169540332030165X> [Links].

13 - Romaní J, Baselga E, Mitjà O, Riera Martí N, Garbayo P, Vicente A, et al. Lesiones pernióticas y acrales en España durante el confinamiento por COVID: análisis retrospectivo de 12 casos. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2020 [Citado 1/10/2020];111(5):426-46. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0001731020300879?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0001731020300879%3Fshowall%3Dtrue&referrer=> [Links]



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



14 – Díaz JA, González M, López IC. COVID-19 en Pediatría. ¿Qué se sabe? Rev haban cienc méd vol.20 no.1 La Habana ene.-feb. 2021 Epub 10-Mar-2021 Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-2.pdf>.

15 - Galván Casas C, Catalá A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez, P Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol.2020. Epub:2020 April 29. doi: 10.1111/BJD.19163.

16-Granados L, Broche L, Pérez L, López MV. Manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos infectados por el coronavirus SARS-CoV-2. Revista Cubana de Pediatría. 2020;92(Supl. especial):e1171.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.