

# Leucoencefalopatía multifocal no progresiva en un paciente con infección por virus dengue

## *Non-progressive leukoencephalopathy in patient with virus dengue infection*

**Marlon Martínez Barros, Julio Curiel Acosta, Margarita Bolaño Esquirol, Angélica Ramírez Palencia, María Wilches Ortíz**

### RESUMEN

El dengue es una de las enfermedades infecciosas reemergentes más frecuentes en países tropicales. En Colombia, se ha evidenciado un particular aumento en la prevalencia de esta enfermedad, cuyas manifestaciones clínicas se presentan en formas diversas incluyendo afectación del sistema nervioso central (SNC). Se presenta el caso de un paciente con cuadro clínico correspondiente a choque por dengue, en donde los hallazgos por neuroimagen podrían pertenecer a leucoencefalopatía multifocal no progresiva; se hace también la correlación entre la resonancia magnética, el electroencefalograma y la evolución clínica del paciente.

**PALABRAS CLAVES.** Dengue, encefalopatías, Leucoencefalopatía Multifocal no Progresiva, Neurofisiología.

*(Marlon Martínez Barros, Julio Curiel Acosta, Margarita Bolaño Esquirol, Angélica Ramírez Palencia, María Wilches Ortíz. Leucoencefalopatía multifocal no progresiva en un paciente con infección por virus dengue. Acta Neurol Colomb 2010;26:215-221).*

### SUMMARY

Dengue is one of the most common infectious and reemerging diseases in tropical countries. This year Colombia, has shown a particular included increase in the prevalence of this disease whose clinical manifestations included signs and symptoms of central nervous system. This paper, report a patient with clinical picture correspondent to Dengue's shock, where neuroimaging findings might belong to non progressive multifocal leukoencephalopathy and also its presents the correlation between magnetic resonance imaging, electroencephalogram findings and clinical evolution of the patient.

**KEY WORDS.** Dengue, Brain diseases , Non Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, Neurophysiology. *(Marlon Martínez Barros, Julio Curiel Acosta, Margarita Bolaño Esquirol, Angélica Ramírez Palencia, María Wilches Ortíz. Non-progressive leukoencephalopathy in patient with virus dengue infection. Acta Neurol Colomb 2010;26:215-221).*

### INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 2.5 billones de personas viven en más de 100 países endémicos para el dengue puede ser

transmitido. Anualmente ocurren entre 50 y 100 millones de infecciones de los cuales, 500 mil corresponden a dengue hemorrágico con 22.000 muertes, especialmente en niños (1).

**Recibido:** 15/06/10. **Revisado:** 30/06/10. **Aceptado:** 3/09/10.

**Marlon Martínez Barros.** Neurólogo. Catedrático de Neurología Universidad del Magdalena. **Julio Curiel Acosta.** Neuropediatra. Catedrático de Neurología Universidad del Magdalena. **Margarita Bolaño Esquirol.** Estudiante IX Semestre de Medicina. Universidad Del Magdalena. **Angélica Ramírez Palencia.** Estudiante IX Semestre de Medicina. Universidad Del Magdalena. **María Wilches Ortíz.** Estudiante IX Semestre de Medicina. Universidad Del Magdalena

**Correo electrónico:** marlonigor@gmail.com

---

En Colombia, las Secretarías Departamentales han informado en el presente año (2010) al Instituto Nacional de Salud un total de 71.209 casos de dengue de los cuales 8% (5.682) corresponden a dengue grave (2).

El dengue es una enfermedad producida por un flavivirus que tiene cuatro serotipos (Den-1, Den-2, Den-3 y Den-4); de los cuales Den-2 y Den-3 son los más relacionados con la enfermedad grave, aunque todos los virus pueden producirla. El virus es transmitido por la hembra del mosquito *Aedes aegypti* que habita principalmente en zonas urbanas por debajo de los 1800m sobre el nivel del mar. El período de incubación es de 3 a 5 días (3).

Fisiopatológicamente, son dos los cambios principales que ocurren en la fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y el síndrome de choque por dengue (SCD). Uno es el incremento de la permeabilidad vascular que lleva a pérdida de plasma desde el compartimiento vascular; esto resulta en hemoconcentración, baja presión de pulso y otros signos de choque. El segundo cambio, incluye un desorden en la homeostasis vascular, trombocitopenia y coagulopatía (4).

El método más sensible para el diagnóstico es la detección del genoma viral mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (6,7) sin embargo, el método más utilizado para la confirmación diagnóstica es la serología IgM positiva después del sexto día de la enfermedad (3,5-7).

El tratamiento es ambulatorio, sintomático y de sostén, con reposo, antitérmicos e hidratación oral si el paciente se encuentra en el período febril y sin signos de alarma. En los casos severos es necesaria la hospitalización y algunos casos requieren manejo en UCI (3).

## Descripción del caso

Paciente masculino de 10 años de edad, que ingresó al servicio de urgencias por cuadro clínico de seis días de evolución, caracterizado por fiebre, ictericia y dolor abdominal, acompañado de deposiciones líquidas, espumosas y melénicas, hiporexia, intolerancia a la vía oral y epistaxis en 2 ocasiones, por lo cual consultó a primer nivel de atención médica donde recibió tratamiento antibiótico.

**En el examen físico de ingreso se encontró:** FC: 120 latidos por minuto, PA: 90/60mm de Hg, FR: 25 pm, T°: 36.5°C. Regular estado general, somnoliento, con signos de deshidratación, escleras ictericas, adenopatías en región cervical, tirajes subcostales, disminución del murmullo vesicular en ambas bases pulmonares, con estertores en ambos campos, dolor a la palpación en hipocondrio derecho, hepatomegalia grado III, ruidos intestinales disminuidos, piel con tinte icterico. Glasgow 14/15. Durante la valoración el paciente realizó deposiciones melénicas abundantes. Los diagnósticos diferenciales de ingreso fueron hepatitis viral aguda, leptospirosis, sepsis, malaria, dengue, neumonía adquirida en la comunidad.

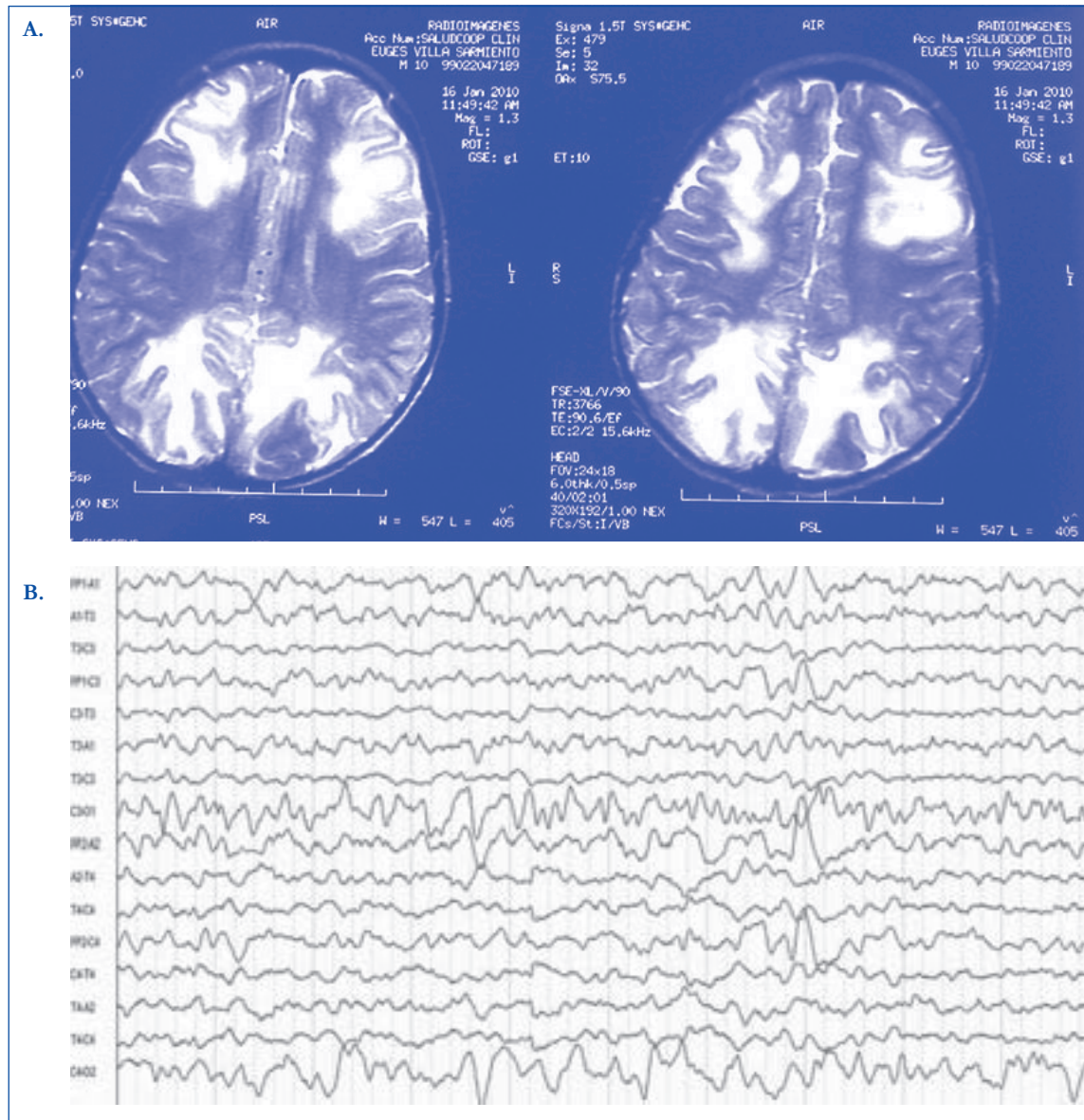
**Laboratorios de ingreso:** glóbulos blancos: 15.900, plaquetas: 30.000, TP: 13 seg, TPT: 37 seg, GOT: 1395, GPT: 791. Bilirrubina total: 1.5, amilasa: 30, IgG para dengue: positiva, IgM para dengue: Negativa, Gota gruesa: negativa, Rx de tórax: derrame pleural bilateral, condensación basal bilateral.

Ante la gravedad del cuadro se decidió traslado inmediato a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en donde el paciente presentó anuria, disminución de pulsos periféricos, cifras tensionales con tendencia a hipotensión y epistaxis en 3 ocasiones, se pensó en shock por dengue por lo cual se inició manejo con LEV y albúmina, inotrópicos (dopamina y adrenalina); se realizó ecografía abdominal que reportó hígado y vesícula biliar aumentados de tamaño, líquido libre en cavidad abdominal y derrame pleural leve bilateral. Las proteínas totales y albúmina se encontraron normales. Al segundo día de su estancia en UCIP, el paciente presentó deterioro del patrón respiratorio que requirió intubación endotraqueal y oliguria que mejoró con diuréticos. Se tomó prueba de falciformia que resultó positiva. En su tercer día de estancia en UCIP, se reportó IgM positiva para dengue, hemocultivos negativos, las plaquetas empezaron a ascender; el cuarto día le suspendieron los inotrópicos y el paciente comenzó a manejar cifras tensionales con tendencia a la hipertensión por lo cual se inició manejo antihipertensivo y el séptimo día se extubó.

El noveno día, el paciente presentó letargia, ideas delirantes, temblor fino en miembros superiores. En la valoración por neurología se encontró al paciente somnoliento, no obedecía órdenes ni establecía contacto con el medio, pupilas isocóricas de 3mm, reactivas;

nistagmo horizontal, parálisis facial central izquierda, hemiparesia izquierda de predominio braquial, desviación de la mirada hacia la izquierda, movimientos continuos de parpadeo y crisis parciales motoras (desviación de la comisura labial derecha) secundariamente generalizadas a tónico-clónicas que remitieron con la administración de diazepam y fenitoína.

Se realizó RM, que mostró lesiones hiperintensas, afectando en forma simétrica la corteza e intersecciones fronto-temporal y parieto-occipital, con moderado borramiento de surcos; y EEG que con hallazgo sugestivo de disfunción subcortico-cortical difusa y bilateral (Figura 1).



**FIGURA 1.**

**A.** SECUENCIA T2 AXIAL QUE MUESTRA EXTENSAS LESIONES HIPERINTENSAS, AFECTANDO EN FORMA SIMÉTRICA LA CORTEZA E INTERSECCIONES FRONTO-TEMPORAL Y PARIETO-OCCIPITAL, CON MODERADO BORRAMIENTO DE SURCOS. **B.** MONTAJE EN FLECHA, EEG QUE MUESTRA ACTIVIDAD LENTA EN BANDAS DELTAS CONTINUAS, POLIMORFAS, NO REACTIVAS, DE PREDOMINIO EN REGIONES FRONTALES Y OCCIPITALES.



Durante su estancia en UCIP fue manejado con terapia respiratoria y múltiples esquemas antibióticos con ampicilina-sulbactam y ceftriaxona, piperacilina/tazobactám, terminando el paciente el tratamiento con vancomicina y meropenem. Debido al aumento de las transaminasas, recibió tratamiento con metilprednisolona por posible falla hepática que fue descartada tras normalización de los valores.

Por mejoría de los síntomas, se trasladó a sala de hospitalización, donde se inició manejo sintomático, se encontró mejoría de la fuerza en hemicuerpo izquierdo y no volvió a presentar episodios convulsivos. Se encontró desaparición del edema en la RM y el EEG mostró desaparición de las ondas lentas y mejor organización de la actividad eléctrica cerebral (Figura 2).

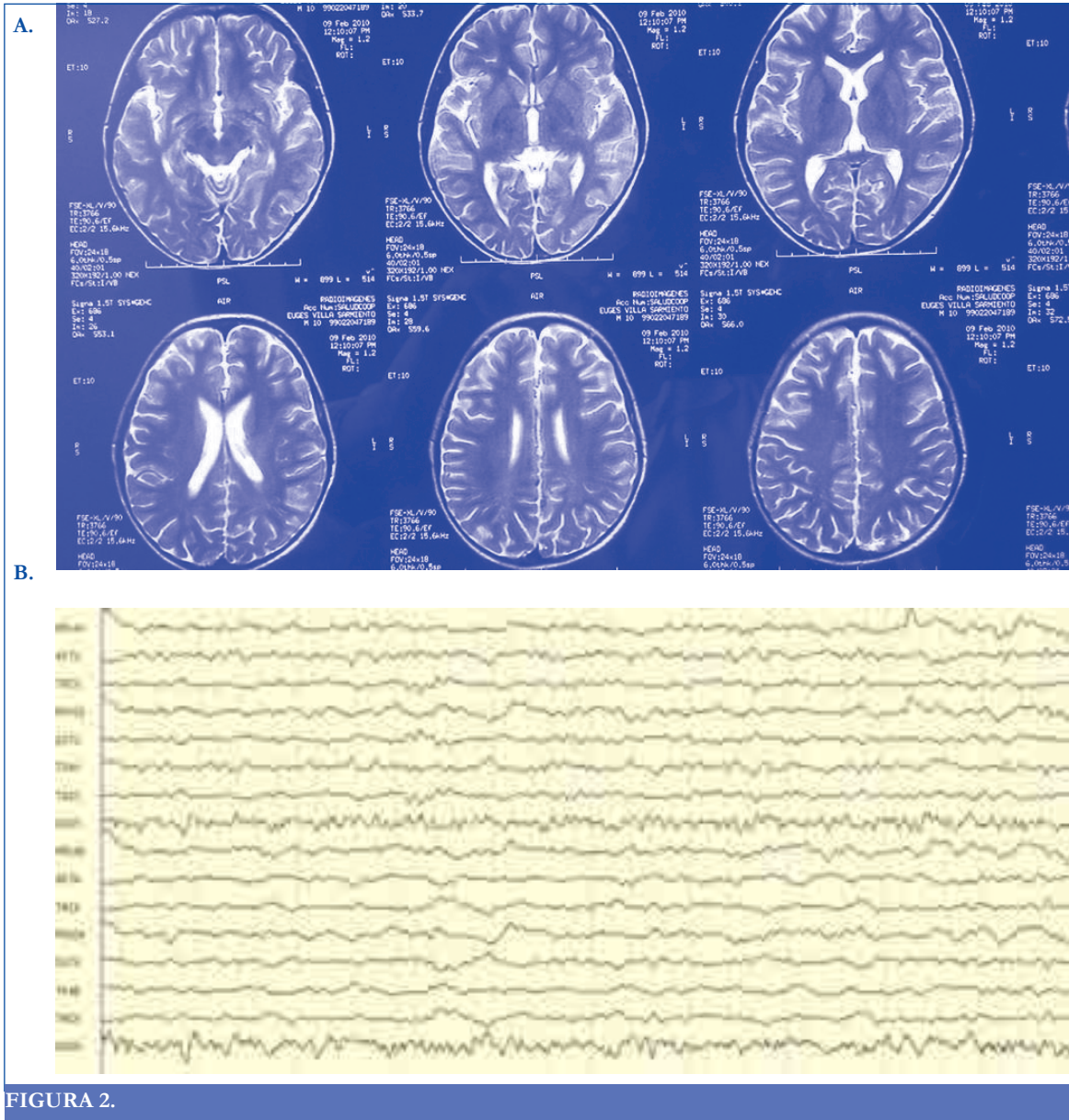


FIGURA 2.

**A.** DESAPARICIÓN DEL EDEMA EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA LA CUAL PUEDE CONSIDERARSE DENTRO DE LO NORMAL. **B.** MONTAJE EN FLECHA, EEG QUE MUESTRA DESAPARICIÓN DE LAS ONDAS LENTAS, REAPARECE EL GRADIENTE ANTEROPOSTERIOR Y MEJOR ORGANIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL.

---

La evolución fue favorable, se dio salida después de 25 días de estancia hospitalaria con los siguientes diagnósticos de egreso: leucoencefalopatía multifocal infecciosa no progresiva, Dengue hemorrágico grado IV resuelto, falla ventilatoria resuelta, bronconeumonía izquierda resuelta, hipertensión arterial secundaria y anemia de células falciformes.

En el manejo ambulatorio por neuropediatría, se realizó RM y EEG de control que resultaron normales. Continuó con leve hemiparesia izquierda con hiperreflexia ipsilateral. Actualmente, luego de rehabilitación, el paciente no presenta discapacidad, se reintegro a sus actividades académicas y desde su egreso no ha presentado convulsiones.

## DISCUSIÓN

Según el último reporte del Instituto Nacional de Salud, Santa Marta es considerada una de las principales ciudades en donde se concentra el 60% de los casos de dengue en el país. En el departamento del Magdalena se reportaron 198 casos de dengue, de estos, 19 fueron casos graves; en Santa Marta de los 433 casos que se presentaron, 20 resultaron graves. En el país se han confirmado 68 muertes, ningún caso en el Magdalena (2).

Respecto al cuadro clínico del dengue, existen actualmente 3 clasificaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Fiebre dengue: enfermedad aguda con fiebre que dura 2 a 7 días y dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas inusuales y leucopenia; FHD, donde deben encontrarse todos los signos siguientes: fiebre o antecedentes cercanos de fiebre, manifestaciones hemorrágicas, (prueba del torniquete positiva, petequias, equimosis, hemorragias de las mucosas o sangrado en los sitios de punciones) trombocitopenia (menor de 100000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) y extravasación de plasma (derrame pleural, ascitis, e hipoproteinemia); y SCD (3,8). Para hacer el diagnóstico de severidad de FHD, la OMS plantea los siguientes criterios, Grado I: fiebre acompañada de síntomas constitucionales o inespecíficos, la única manifestación hemorrágica es la prueba positiva del torniquete. Grado II: la manifestación adicional a la anterior es la presencia de

hemorragias espontáneas en piel o mucosas. Grado III: falla circulatoria, manifestada por pulso débil y rápido, estrechamiento de la presión de pulso (menor de 20 mm de Hg) o hipotensión, con la presencia de piel fría, húmeda e irritabilidad. Grado IV: choque profundo con presión arterial y pulso indetectables (3,9). Los grados III y IV constituyen el SCD, el cual fue presentado por el paciente; los niños menores de 15 años son los que más frecuentemente sufren de FDH y SCD, con un promedio de hospitalización de 5-10 días.8,10 Se ha visto que en pacientes que presentan anticuerpos frente al virus dengue, tienen mayor riesgo, si se contagian nuevamente, de presentar la forma hemorrágica, sobre todo en los casos de infección secundaria por Den-3; (8,10) lo que se presentó en este caso, donde el paciente tenía IgG positiva para dengue y probablemente esta nueva infección fue por los serotipos Den-2 o Den-3 que son los serotipos más reportados como causa de enfermedad severa (11,12).

Podemos decir entonces que las manifestaciones clínicas del dengue varían desde cuadros febriles simples (pacientes ambulatorios que además pueden presentar cefalea) hasta cuadros hemorrágicos graves con falla multisistémica y manifestaciones neurológicas más severas e inusuales que pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

Para explicar esta afectación del SNC por el virus del dengue existen tres mecanismos propuestos: una encefalopatía inespecífica, una encefalitis aguda específica por el virus del dengue y una encefalitis postinfecciosa (13). Las encefalopatías o las encefalitis constituyen las complicaciones más devastadoras cuando se presentan pudiendo causar la muerte o dejar serias secuelas. La encefalitis es la existencia de evidencia clínica o patológica de compromiso de los hemisferios cerebrales, tronco del encéfalo o cerebelo por un proceso infeccioso y que no pueden ser explicados por otra causa (13, 14).

La encefalopatía puede explicarse por efectos indirectos de la infección por dengue en el SNC y se atribuye a varios factores como hipoperfusión cerebral por hipotensión, y sus complicaciones electrolíticas y metabólicas como la hiponatremia y la hipoglucemia, la hipoxia cerebral, el edema cerebral o la encefalopatía hepática en pacientes con compromiso hepático grave o falla hepática

fulminante (13, 14). De acuerdo con lo dicho, las manifestaciones neurológicas en el caso descrito obedecen a encefalopatía mixta, por el estado de choque prolongado (9).

Las manifestaciones neurológicas asociadas a encefalopatía aguda son inespecíficas e incluyen cefalea, vértigo y somnolencia, pueden cursar también con estado confusional, letargia, disminución del nivel de conciencia, crisis convulsivas y meningismo. Entre los síndromes neurológicos tardíos se incluyen encefalitis posinfecciosa, síndrome de Guillain-barré, síndrome cerebeloso, mielitis transversa, mononeuropatía, polineuropatía, síndrome de hiperactividad y cuadros depresivos (9,11,13-15).

En el presente caso, las imágenes por RM evidencian el compromiso cortico-subcortical fronto-occipital secundario al edema vasogénico (16) que afecta la sustancia blanca y cuyas imágenes pueden atribuirse a loeucoencefalopatía multifocal.

Además de la resonancia, ante un paciente con signos que sugieran encefalopatía o encefalitis, el EEG tiene gran importancia al demostrar la disfunción de la actividad eléctrica cerebral (cortical o subcortical) y su progresión.

Los hallazgos electroencefalográficos en pacientes con encefalitis o encefalopatía no son específicos, los más frecuentes corresponden a lentificación del ritmo de fondo, por lo que el análisis visual del electroencefalograma debe ser ordenado y orientado al estudio de las ondas lentas y debe incluir: frecuencia, morfología, localización (focal o generalizada), reactividad, periodicidad y patrones particulares (17, 18).

Algunos autores sugieren que si el compromiso es cortical (sustancia gris), predomina la actividad delta polimorfa y si el compromiso es subcortical, los patrones arrítmicos son más comunes. Por lo general, la severidad del cuadro clínico se corresponde con las anormalidades registradas en el EEG (19). En el caso presentado, el EEG en la etapa aguda de la enfermedad mostró un ritmo de fondo delta, polimorfo, difuso (bilateral), no reactivo que se fue organizando en la medida en que el paciente fue mejorando clínicamente.

En este caso se evidencia la utilidad de ambos estudios en el diagnóstico y evolución clínica de la encefalopatía; debido a que su normalización se correlaciona con la mejoría de la sintomatología,

sugerimos que estos estudios (Resonancia Magnética y electroencefalograma) deben practicarse en forma seriada a este tipo de pacientes.

Finalmente, aunque pocos son los casos descritos sobre complicaciones neurológicas ligadas a la infección por el virus del dengue, las manifestaciones clínicas que son de comienzo agudo, como fiebre y alteración del nivel de conciencia o confusión mental, son indistinguibles de cualquier otro tipo de encefalitis viral; por tanto, en áreas endémicas para dengue y en pacientes con manifestaciones neurológicas debería considerarse éste como otra causa posible de encefalopatía o encefalitis (20, 21).

## REFERENCIAS

1. **DEJNIRATTISAI W, JUMNAINSONG A, ONSIRISAKUL N, FITTON P, VASANAWATHANA S, LIMPITIKUL W, ET AL.** Cross-Reacting Antibodies Enhance Dengue Virus Infection in Humans. *Science*. 2010; 328: 745-748
2. Ministerio de Protección Social. Boletín de Prensa No 059 de 2010 (10/05/2010). Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/comunicadosPrensa/Documents/dengue-may11.pdf>
3. **GONZALEZ G, MENDEZ A.** Dengue. PRECOP SCP 2002, módulo 1.
4. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>. Consideraciones dengue. 30 de junio 2010. 8:30 am.
5. **SOARES CN, FARIA LC, PERALTA JM, DE FREITAS MR, PUCCIONI-SOHLER M.** Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *J Neurol Sciences*. 2006 :249: 19-24.
6. **PEI-YUN SHU, JYH-HSIUNG H.** Current Advances in Dengue Diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004; 11: 642-650.
7. **AY H, BUONANNO FS, SCHAEFER PW, LE DA, WANG B, GONZALEZ RG, ET AL.** Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998; 51: 1369-1376.
8. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>. El dengue y el dengue hemorrágico OMS. 30 de junio 2010 8:30 am.
9. **MELGAR C, GONZALEZ G.** Complicaciones neurológicas de la infección por virus del dengue. *Acta Neurol Colomb*. 2007; 23:259-265.
10. **ROMERO-RAMÍREZ DS, MARRERO-GARCÍA AR, RAMOS-PRATS R, VASWANI-DADLANI AH, LEÓN-GONZÁLEZ J, GONZÁLEZ-LUIS A.** Enfermedad de dengue: descripción de dos casos. *BSCP Can Ped* 2004; 28: 293-298.

- 
11. **RODRÍGUEZ J.** Manifestaciones neurológicas del dengue, *Acta Neurol Colomb.* 2008; 24: S73-S75.
  12. **GARCÍA-RIVERA EJ, RIGAU-PEREZ JG.** Encephalitis and dengue. *Lancet.* 2002; 360: 261.
  13. **DOMINGUES RB, KUSTER GW, ONUKI-CASTRO FL, SOUZA VA, LEVI JE, PANNUTI CS.** Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci.* 2008; 267:36-40.
  14. **CHANNA R, WASAY M.** Central Nervous System involvement in dengue viral infection. *Pak J Neurological Sci.* 2006; 1: 84-88.
  15. **GONZÁLEZ G, MÉNDEZ A.** Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico. *Biomédica.* 2006; 26:61-70.
  16. **KOCH S, RABINSTEIN A, FALCONE S, FORTEZA A.** Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *AM J Neuroradiol.* 2001; 22: 1068-1070.
  17. **KULARATNE SA, PATHIRAGE MM, GUNASENA S.** A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009; 103:642-3.
  18. **MARKAND OM.** Pearls, Perils, and Pitfalls in the Use of the Electroencephalogram: *Semin Neurol* 2003; 23.
  19. **MISRA UK, KALITA J, SYAM UK, DHOLE TN.** Neurological manifestations of dengue virus infection. *J Neurol Sci.* 2006; 244:117-122.
  20. **PALMA-DA A, SOARES S, CARDOSO A, ET AL.** Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol.* 2004; 39: 233-237
  21. **JACKSON S, MULLINGS A, BENNETT F, ET AL.** Infección de Dengue en Pacientes que se presentan con Manifestaciones Neurológicas en una Población con Dengue. *West Indian Med J.* 2008; 4: 373.