

Patogénesis del Dengue

Edwin A. Miranda Choque¹

RESUMEN

Las cuatro subespecies del dengue pertenecen a los arbovirus ARN transmitidos por el *Aedes aegypti* y son los agentes causales del dengue. La enfermedad puede manifestarse desde una infección asintomática o como fiebre inespecífica hasta una enfermedad hemorrágica y un síndrome de choque que pueden causar la muerte. Los mecanismos de la patogénesis del dengue son todavía desconocidos por la falta de un modelo animal para realizar los estudios a nivel de los vasos sanguíneos. Sin embargo, se plantean hipótesis y nuevos estudios para entender la clínica y el manejo de una enfermedad que está en aumento, especialmente, en la metrópoli de Lima. (Horiz Med 2013; 13(3): 47-51)

Palabras clave: dengue, patogenia, virus. (Fuente: DeCS BIREME).

Pathogenesis of Dengue

ABSTRACT

The four subspecies of dengue belong to RNA arbovirus transmitted by the *Aedes aegypti*, which are the causative agents of dengue. The disease can occur from asymptomatic infection or nonspecific fever to a hemorrhagic disease and shock syndrome which can be fatal. The mechanism of pathogenesis of dengue are still unknown because of the lack of an animal model for studies at the level of the blood vessels, however, new hypothesis and new studies are proposed to understand the clinical management of this disease which is increasing especially in metropolitan Lima. (Horiz Med 2013; 13(3): 47-51)

Key words: dengue, pathogenesis, virus. (Source: DeCS BIREME)

¹ Medico Infectólogo, Instituto Nacional de Salud del Niño.

I. AGENTE ETIOLÓGICO

El virus del dengue (DENV) es un arbovirus (“arbo” acrónimo del inglés arthropod-borne, transportado por artrópodos) y pertenece al género de flavivirus, familia flaviviridae que agrupa virus ARN de cadena simple en sentido positivo, que se multiplican en células de vertebrados y de insectos vectores. En general, los flavivirus poseen una estructura uniforme, con la envoltura del virión ligeramente esférica, la nucleocápside es icosaédrica y contiene al virión; el genoma tiene una longitud de 9 500 a 12 500 nucleótidos (1), posee tres proteínas estructurales, la proteína de la envoltura E, la proteína asociada a la membrana M, la proteína de la capsida C y a las siete proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5) (2, 3).

Las primeras células blanco infectadas por el DENV son las células dendríticas y los macrófagos (4-6), donde se realiza el ciclo replicativo de traducción del ARN genómico del virus, síntesis de cadenas negativas y positivas de ARN y ensamblaje con liberación de partículas virales maduras (7).

El grupo virus Dengue está representado por 4 serotipos (o subespecies): Virus Dengue 1, Virus Dengue 2, Virus Dengue 3 y Virus Dengue 4; los cuales exhiben características antigénicas y serología diferentes (8, 9), pero con una homología de secuencia de aproximadamente 70% entre los diferentes serotipos de dengue, siendo mayor entre los serotipos 1, 2, y 3 (3). Existiendo dentro de cada serotipo varios genotipos con secuencias filogenéticamente diferentes denominados linajes (10, 11), éstas diferencias son observadas en estudios de dinámica del virus en poblaciones endémicas desde la expresión de un nuevo linaje viral hasta su extinción (12, 13).

Algunos estudios demuestran la presencia de varias poblaciones virales en un mismo hospedero (14) y recombinación entre cepas, probablemente en razón a la circulación simultánea de genotipos diferentes de un serotipo en un mismo hospedero (15, 16). Sin embargo, a pesar de haber surgido nuevos territorios en riesgo de infección en los últimos 40 años, su linaje evolutivo no es tan diferente, lo que sugiere que es poco probable que la dispersión global de los virus del dengue no se haya producido por “saltos” genéticos; si no, por el movimiento de la viremia de los seres humanos a los nuevos entornos geográficos con un adecuado vector y una población susceptible.

II. PATOGÉNESIS

La patogénesis de la enfermedad del dengue clásico como el dengue hemorrágico y el síndrome de choque por dengue (dengue no severo o dengue severo), son de difícil confirmación por la falta de un modelo animal que permita estudiar a nivel de los vasos sanguíneos, el proceso de alteración de la permeabilidad vascular; así como, explicar la evolución hacia el desarrollo de una enfermedad grave. Algunos estudios epidemiológicos han identificado riesgo de enfermedad grave como la menor edad, sexo femenino, alto índice de masa corporal, la cepa del virus y variantes genéticas del complejo mayor de histocompatibilidad humano de la clase I no clásicas MICA-MICB y genes de fosfolipasa C 1 épsilon (17-21).

Hasta el momento, las tres principales hipótesis planteadas que explican las complicaciones del dengue son las siguientes:

La amplificación dependiente de anticuerpos ADE (del inglés antibody-dependent enhancement)

Ha sido planteada en varios brotes de dengue hemorrágicos (22-24), la cual sugiere que la infección secundaria secuencial por un serotipo diferente, ocasionan la enfermedad grave (25-27). Los anticuerpos que se forman en una primera infección son posteriormente anticuerpos IgG heterófilos o anticuerpos cruzados en la segunda infección. El DENV y anticuerpo de tipo IgG forman el complejo virus-anticuerpo, que al unirse al receptor para la Fc de las IgG que poseen los monocitos, ocasiona una amplificación de la infección con una generación de masa de células infectadas que al ser liberadas ocasionan alteraciones fisiológicas en los tejidos que promueven la permeabilidad capilar (23, 28-31).

Reactivación cruzada de las células T de memoria

En este mecanismo, la respuesta inmunológica al DENV, es el mecanismo principal en la pérdida transitoria del plasma al final de la última fase febril, a través de la alteración sin daño estructural de los vasos sanguíneos o plaquetopenia, por medio, del fenómeno de los reactantes inflamatorios circulantes. Algunos estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de citocinas pro-inflamatorias y vasoactivas son elevadas en los pacientes con dengue hemorrágico en el momento de la pérdida de plasma. Asimismo, existe evidencia que anticuerpos anti-NS1 reaccionan de forma cruzada con las plaquetas humanas y de ratón, siendo capaces de producir trombocitopenia transitoria y hemorragia en ratones (32), existiendo así una correlación con la gravedad de la enfermedad. Por lo que se plantea que el exceso de activación inmune ocasionada por las células

T de memoria con serotipos heterólogos (inmunidad heteróloga) crea una cascada de producción de citocinas que resulta en un aumento de la permeabilidad vascular denominado “tormenta de citocinas” (33). Otro punto fundamental de esta hipótesis es la posibilidad que durante una infección heteróloga por DENV, solo se active una pequeña subpoblación de células T que posea reactividad cruzada, sin embargo, al considerar que cada ser humano posee una serie diferente de receptores específicos de células T, esto podría explicar la gran variabilidad en la respuesta inmune frente a una infección secundaria por el DENV (34).

Virulencia viral

Su fundamento se basa en los brotes reportados desde la década de 1970, por la existencia de diferentes patrones de virulencia. Los estudios revelan la correlación entre la cantidad de virus en replicación que circula en cada paciente con la severidad de la infección; esto ocasionaría una respuesta inmune desacerbada frente a los DENV con características genotípicas de mayor virulencia. Por lo que se piensa que la diversidad genética del DENV puede inducir a la aparición de cepas que se replican más rápidamente o son más patógenas, pudiendo tener una mayor influencia en el desarrollo del dengue hemorrágico o del síndrome de choque por dengue, como es el caso del serotipo 2 genotipo americano, que no indujo al dengue hemorrágico en el Perú, a diferencia del genotipo asiático del mismo serotipo 2 que sí desarrolló dengue hemorrágico (35, 36); de la misma forma, que ocurre con otros virus como el de la varicela-zoster o el virus de la hepatitis B (37, 38).

Asimismo, existen algunos estudios que intentan demostrar las lesiones en el endotelio y su relación con la extravasación plasmáticas, como la existencia de apoptosis ocasionada por algunos de los componentes del DENV, como por ejemplo la proteína M (39) o la proteína no estructural NS3 y el NS2B (40); sin dejar de mencionar el estudio de Khor y col, en el que involucran al DENV 2 como inductor de apoptosis en las células endoteliales mediante el XAF1 (proteína de inhibición de apoptosis ligada al cromosoma X asociada al factor) (41).

En general, podríamos mencionar que los tres procesos que intentan explicar la fisiopatología del dengue no son necesariamente excluyentes, la existencia del incremento de la carga viral, la producción desacerbada de la “tormenta de citocinas” y activación del sistema de complemento ocasionaría finalmente las alteraciones del endotelio siendo este un factor importante en la patogénesis de los casos severos de dengue pero la falta de modelo animal hace difícil confirmar éstas hipótesis.

Fuentes de financiamiento

Autofinanciado por el investigador

Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rey FA. Dengue virus envelope glycoprotein structure: new insight into its interactions during viral entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100(12):6899-901.
2. Rico-Hesse R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. *Virology* 1990; 174(2):479-93.
3. Hurley JK, Greenslade T, Lewy PR, Ahmadian Y, Firlit C. Varicella-zoster infections in pediatric renal transplant recipients. *Arch Surg* 1980;115(6):751-2.
4. Rico-Hesse R. Dengue virus evolution and virulence models. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007; 44(11):1462-6.
5. Marovich M, Grouard-Vogel G, Louder M, Eller M, Sun W, Wu SJ, et al. Human dendritic cells as targets of dengue virus infection. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research* 2001 Dec;6(3):219-24.
6. Wu SJ, Grouard-Vogel G, Sun W, Mascola JR, Brachtel E, Putvatana R, et al. Human skin Langerhans cells are targets of dengue virus infection. *Nature medicine* 2000 Jul;6(7):816-20.
7. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annual review of microbiology* 1990;44:649-88.
8. Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, Shope RE, Porterfield JS, Westaway EG, et al. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *Journal of general virology* 1989 Jan;70 (Pt 1):37-43.
9. Lewis JA, Chang GJ, Lanciotti RS, Kinney RM, Mayer LW, Trent DW. Phylogenetic relationships of dengue-2 viruses. *Virology* 1993 Nov;197(1):216-24.

10. Brien JD, Austin SK, Sukupolvi-Petty S, O'Brien KM, Johnson S, Fremont DH, et al. Genotype-specific neutralization and protection by antibodies against dengue virus type 3. *Journal of virology*. 2010 Oct;84(20):10630-43.
11. Wahala WM, Donaldson EF, de Alwis R, Accavitti-Loper MA, Baric RS, de Silva AM. Natural strain variation and antibody neutralization of dengue serotype 3 viruses. *PLoS Pathogens* 2010 Mar;6(3):e1000821.
12. Vu TT, Holmes EC, Duong V, Nguyen TQ, Tran TH, Quail M, et al. Emergence of the Asian 1 genotype of dengue virus serotype 2 in viet nam: in vivo fitness advantage and lineage replacement in South-East Asia. *PLoS neglected tropical diseases* 2010;4(7):e757.
13. Messer WB, Gubler DJ, Harris E, Sivananthan K, de Silva AM. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. *Emerging infectious diseases* 2003 Jul;9(7):800-9.
14. Wang WK, Lin SR, Lee CM, King CC, Chang SC. Dengue type 3 virus in plasma is a population of closely related genomes: quasispecies. *Journal of virology* 2002 May;76(9):4662-5.
15. Twiddy SS, Holmes EC. The extent of homologous recombination in members of the genus *Flavivirus*. *Journal of general virology* 2003 Feb;84(Pt 2):429-40.
16. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infection, genetics and evolution*. *Journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* 2003 May;3(1):19-28.
17. Anders KL, Nguyet NM, Chau NV, Hung NT, Thuy TT, Lien le B, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J of tropical medicine and hygiene* 2011 Jan;84(1):127-34.
18. Khor CC, Chau TN, Pang J, Davila S, Long HT, Ong RT, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1. *Nature genetics* 2011 Nov;43(11):1139-41.
19. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei HY, Lin YS, Le BL, Huang KJ, et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J of tropical medicine and hygiene* 2005 Apr;72(4):370-4.
20. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, Tovar D, Nisalak A, Ramos C, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology* 1997 Apr 14;230(2):244-51.
21. Garcia G, del Puerto F, Perez AB, Sierra B, Aguirre E, Kikuchi M, et al. Association of MICA and MICB alleles with symptomatic dengue infection. *Human immunology* 2011 Oct;72(10):904-7.
22. Rodrigo WW, Jin X, Blackley SD, Rose RC, Schlesinger JJ. Differential enhancement of dengue virus immune complex infectivity mediated by signaling-competent and signaling-incompetent human FcγRIIA (CD64) or FcγRIIA (CD32). *Journal of virology* 2006 Oct;80(20):10128-38.
23. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Reviews of infectious diseases* 1989 May-Jun; 11 Suppl 4:S830-9.
24. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vazquez S, Morier L. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J of tropical medicine and hygiene* 1990 Feb;42(2):179-84.
25. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J of epidemiology* 1984 Nov;120(5):653-69.
26. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J of tropical medicine and hygiene* 1988 Jan; 38(1):172-80.
27. Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bulletin of the World Health Organization*. 1989;67(4):375-80.
28. Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 2007 Sep;30(5-6):329-40.
29. Yang KD, Yeh WT, Yang MY, Chen RF, Shaio MF. Antibody-dependent enhancement of heterotypic dengue infections involved in suppression of IFNγ production. *J of medical virology* 2001 Feb;63(2):150-7.
30. Sullivan NJ. Antibody-mediated enhancement of viral disease. *Current topics in microbiology and immunology* 2001;260:145-69.
31. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988 Jan 29;239(4839): 476-81.

32. Sun DS, King CC, Huang HS, Shih YL, Lee CC, Tsai WJ, et al. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2007 Nov;5(11):2291-9.
33. Rothman AL. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nature reviews Immunology* 2011 Aug;11(8):532-43.
34. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clinical microbiology reviews* 2009 Oct;22(4):564-81.
35. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999 Oct 23;354(9188):1431-4.
36. Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, Hayes CG, Espinoza A, Felices V, et al. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 2002 Jul 27;360(9329):310-2.
37. Quinlivan ML, Gershon AA, Al Bassam MM, Steinberg SP, LaRussa P, Nichols RA, et al. Natural selection for rash-forming genotypes of the varicella-zoster vaccine virus detected within immunized human hosts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 Jan 2;104(1):208-12.
38. Su R, Luo N, Yang Y, Zhuang J, Huang X. [Genetic variation and typing of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B negative for HBeAg]. *Nan fang yi ke da xue xue bao. J of Southern Medical University* 2012 Dec; 32(12):1804-7.
39. Catteau A, Kalinina O, Wagner MC, Deubel V, Courageot MP, Despres P. Dengue virus M protein contains a proapoptotic sequence referred to as ApoptoM. *Journal of general virology* 2003 Oct;84(Pt 10):2781-93.
40. Shafee N, AbuBakar S. Dengue virus type 2 NS3 protease and NS2B-NS3 protease precursor induce apoptosis. *Journal of general virology* 2003 Aug;84(Pt 8):2191-5.
41. Long X, Li Y, Qi Y, Xu J, Wang Z, Zhang X, et al. XAF1 contributes to dengue virus-induced apoptosis in vascular endothelial cells. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2013 Mar;27(3):1062-73.

Correspondencia:

Edwin A. Miranda Choque
Dirección: Pachacútec 910, Jesús María, Lima-Perú.
Teléfono 968544431
Correo electrónico: emiranda@hotmail.com

Recibido: 28 de Marzo de 2013
Aprobado: 11 de Julio de 2013