

DISTURBIOS HEMATOLÓGICOS CAUSADOS POR DENGUE

Anderson Corrêa Estuti

RESUMO

É uma doença infecciosa febril aguda, que pode ser de curso benigno como dengue clássica (DC) ou grave como dengue hemorrágica (FDH). No FDH, os sintomas iniciais são semelhantes aos do DC, mas o quadro se agrava com sinais de debilidade profunda, agitação ou letargia, hipotensão com diminuição da pressão diferencial, manifestações hemorrágicas espontâneas, derrames cavitários e diminuição brusca da temperatura. Um achado laboratorial importante entre as doenças, a mais comumente encontrada é a leucopenia com linfócitos atípicos, plaquetopenia e prova do laço positiva. Nos casos graves de FHD, o maior número de casos de choque ocorre entre o 30 e 70 dias de doença.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue, leucopenia, plaquetopenia

INTRODUÇÃO

Após a inoculação do vírus do dengue através da picada do mosquito, este faz a sua primeira replicação em linfonodos locais, bem como células musculares estriadas, lisas e fibroblastos. Com esta multiplicação inicial produz-se a viremia e dissemina-se o microrganismo, livre no plasma ou no interior de monócitos/macrófagos. O vírus do dengue tem tropismo por estas células fagocitárias, as quais são reconhecidas como importantes sítios para a sua replicação.

Existem 2 formas de resposta imune ao dengue. A primeira previne a infecção e leva recuperação. A segunda relaciona-se a imunopatologia do dengue hemorrágico. Para a prevenção e a cura das infecções por dengue, tem importância à resposta humoral. Os anticorpos, ligando-se principalmente a epítopos da proteína E, no envelope, promovem lise viral ou bloqueio dos receptores com conseqüente neutralização viral. Anticorpos promovem lise viral fixando o complemento. Além disso, os anticorpos atuam como mediadores de fenômenos de citotoxicidade por linfócitos T8, através de seus receptores para a porção Fc de imunoglobulinas.

A infecção primária por dengue estimula a produção de IgM atingindo o pico após 7 dias de infecção. As IgG atinge nível máximo após 15 dias de infecção e se mantem detectáveis por vários anos, conferindo imunidade contra o sorotipo infectante.

Infecções por dengue, em indivíduos que já tiveram contato com outros sorotipos do vírus, ou mesmo outros Flavivírus (como os vacinados contra a febre amarela), podem alterar o perfil da resposta imune, que passa a ser do tipo anamnésico ou de infecção secundária (reinfecção), com baixa produção de IgM e resposta grande, precoce de IgG.

A resposta imune celular citotóxica por linfócitos T é descrita sob estímulo das proteínas virais do dengue. Os T4 lisam células infectadas com dengue portando receptores HLA tipo II, produzem interferon gama (IFN-gama), interleucina 2 e o fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos. Os T8 lisam células infectadas com dengue portando receptores HLA tipo I. Portanto, as células T devem participar ativamente na resposta imune reduzindo o número de células infectadas com o vírus.

Nos quadros de dengue a sintomatologia geral de febre e mal-estar relaciona-se à presença, em níveis elevados, de citocinas séricas. As mialgias relacionam-se, em parte, à multiplicação viral no próprio tecido muscular, inclusive o oculomotor é acometido, produzindo cefaléia retroarbitrária.

Uma seqüência de infecções por dengue foi claramente definida como importante fator de risco para dengue hemorrágica.

Os fagócitos mononucleares são implicados na fisiopatologia da FDH. Estudos sobre a resposta imune na infecção seqüencial por dengue mostram que anticorpos preexistentes podem não neutralizar um segundo vírus infectante de sorotipo diferente e, muitos casos, paradoxalmente amplificam a infecção, facilitando a este, novo tipo infectante, a penetração em macrófagos, utilizando para isto os receptores de membrana Fcg. Agrava este quadro o estímulo causado pela liberação de IFN-gama por células CD4 ativadas, causando uma aumentada exposição pelos macrófagos em membrana de receptores de Fcg e, assim, tornando-os mais permissíveis ao vírus. Acredita-se que indivíduos com dengue hemorrágica possuam populações de macrófagos maciçamente infectadas e produzam viremias elevadas. Uma presença aumentada de moléculas HLA classes I e II nos macrófagos estimulados pelo IFN-gama facilitaria o reconhecimento de um maior número de epítomos virais pelos linfócitos CD4 e CD8, com conseqüente liberação aumentada de linfocinas.

A presença de antígenos de dengue expressos na membrana macrófágica induz fenômenos de eliminação imune por linfócitos T CD4 e CD8 citotóxicos. Os macrófagos, ativados pelos linfócitos e agredidos ou lisados pelas células citotóxicas, liberam tromboplastina, que inicia os fenômenos da coagulação e, também, liberam proteases ativadoras do complemento, causadoras da lise celular e do choque. O fator tumoral necrotizante (TNF-alfa), de origem macrófágica e linfocitária, foi observado com níveis elevados, em casos graves de FDH. O TNF-alfa afeta células inflamatórias e endoteliais, podendo contribuir para a trombocitopenia e induz a IL-8, estimulando liberação de histamina pelos basófilos e aumentando a permeabilidade vascular. A IL-6 foi observada com níveis elevados em alguns casos graves de dengue hemorrágica, e foi relacionada à hipertermia apresentada pelos pacientes. Anafilotoxinas como C3a e C5a, leucotrienos, histamina e o fator inibidor do ativador do plasminogênio (que impede a fibrinólise e leva à deposição de fibrina intravascular) encontram-se presentes por curto tempo na dengue hemorrágica. Também contribui para a fisiopatologia do dengue hemorrágico a própria agressão viral ao macrófago, relaciona-se esta à virulência da cepa infectante.

Portanto, a dengue hemorrágica tem como base fisiopatológica uma resposta imune anômala envolvendo leucócitos, citocinas e imunocomplexos, causando aumento da permeabilidade por má função vascular endotelial sem destruição do endotélio, causando queda da pressão arterial e manifestações hemorrágicas, associadas a trombocitopenia.

Outro grupo de pacientes de risco são os lactantes que receberam intra-útero, anticorpos maternos contra dengue. Com o passar de meses, estes anticorpos, que apresentam decaimento paulatino, atingem níveis subneutralizantes. No caso de infecção destes lactantes pelo mesmo tipo de dengue que causou a infecção materna e na presença de anticorpos

subneutralizantes, ocorria o fenômeno de facilitação da entrada do vírus em macrófagos e estes pacientes desenvolveriam dengue hemorrágica.

Um achado laboratorial importante é a trombocitopenia com hemoconcentração concomitante. A principal característica fisiopatológica associada ao grau de severidade da FHD é a efusão do plasma, que se manifesta através de valores crescentes do hematócrito e da hemoconcentração. Entre as manifestações hemorrágicas, a mais comumente encontrada é a prova do laço positiva.

No teste Elisa para a IgM é detectado em 80% dos pacientes com 5 dias de doença; 93% dos pacientes com 6 a 10 dias e 99% entre 10 e 20 dias. Tem alta sensibilidade e baixa especificidade, causando reações cruzadas com outros flavivírus e interferência de auto-anticorpos. Causa comum de falso-negativo é a coleta prematura antes de 5 dias de doença. Já para IgG mostra também muita reatividade cruzada entre flavivirose, o que acarreta em altas taxas de falso-positivos, são detectáveis por 60 dias após a doença, tem valor diagnóstico quando realizado em sorologias pareadas. Podem decorrer de transferência de IgG materna a crianças, e da aplicação de vacina para febre amarela.

Teste Imunocromatográfico é um teste muito utilizado em laboratórios de rotina por ser rápido, qualitativo e diferencial para detecção de IgG e IgM para o vírus da dengue, fornece apenas um resultado preliminar, deve-se utilizar métodos mais específicos para confirmação, deve ser realizado de 3 a 5 dias em infecções primárias e infecção secundária de 1 a 2 após o início da infecção.

Em testes bioquímicos mostram diminuição da albumina no sangue, albuminúria e discreto aumento dos testes de função hepática: aminotransferase aspartato sérica (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico-oxalacética - TGO) e aminotransferase alanina sérica (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico pirúvica - TGP).

Nos hemogramas a dengue clássica aparece leucopenia que é um achado usual, embora possa ocorrer leucocitose com atipia linfocitária. A trombocitopenia é observada ocasionalmente. Na dengue hemorrágica a contagem de leucócitos é variável, podendo ocorrer desde leucopenia até leucocitose leve. A linfocitose com atipia linfocitária é um achado comum. Destacam-se a concentração de hematócrito e a trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³). Apresenta hemoconcentração com aumento de hematócrito em 20% do valor basal (valor do hematócrito anterior à doença) ou valores superiores a 38% em crianças, a 40% em mulheres e a 45% em homens. Trombocitopenia com contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³.

Testes obtidos do laboratório de rotina UniLab com pacientes com dengue:

Pacientes	Sorológico		Hemograma	
	IgG	IgM	Plaquetas	Leucócitos
1°	R	R	D	D
2°	R	N-R	N	N
3°	R	R	D	D
4°	R	R	D	D
5°	N-R	R	D	D
6°	R	R	D	D
7°	R	N-R	D	A
8°	R	R	N	N
9°	R	R	A	A
10°	R	R	D	A
11°	R	R	N	N
12°	R	R	D	N
13°	R	R	D	N
14°	R	N-R	D	D
15°	R	R	D	D
16°	R	R	N	N
17°	R	R	N	N
18°	R	R	D	D
19°	R	R	N	A
20°	N-R	R	N	A

R – Reagente; N-R – Reagente; D – Diminuído; A – Aumentado; N – Normal

No coagulograma ocorre aumento nos tempos de protrombina, trombotina parcial e trombina. Diminuição de fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator XII, antitrombina e antiplasmina.

OBJETIVO

Relatar e detalhar a patogenia, fisiopatologia e diagnósticos da dengue e mostrar as diferenças entre dengue e dengue hemorrágica.

CONCLUSÃO

Portanto, a dengue hemorrágica tem como base fisiopatológica uma resposta imune anômala envolvendo leucócitos, citocinas e imunocomplexos, causando aumento da permeabilidade por má função vascular endotelial sem destruição do endotélio, causando queda da pressão arterial e manifestações hemorrágicas, associadas a trombocitopenia.

Os distúrbios hematológicos causados por dengue são bem mais controlados em comparação com a dengue hemorrágica, principalmente se tratando de resposta imune ou de equilíbrio hemodinâmico que se tornam anômalos. Nos teste laboratoriais o hemograma se com maior tendência a apresentar leucopenia e plaquetopenia, já a prova do laço tem se mostrado bastante eficiente para ajuda no diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERHRMAM, R. E. et al. *Tratado de Pediatria*. 16. ed. 2000, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan p.865-868, 2002.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado de infectologia*. 2. ed. São Paulo. Editora Atheneu, p.204-216, 2002

Manual de Exames do Instituto de Patologia Clínica Hermes Pardini, p.205, 2002.

Manual de Exames da Bioeasy Diagnóstica, p.45, 2005

Exames do Laboratório de Análises Clínicas Unilab