

Linfocitos atípicos en dengue: papel en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Revisión sistemática de la literatura

Atypical lymphocytes in dengue: role in diagnosis and prognosis of disease.
A systematic review of literature

Linfócitos atípicos em dengue: o papel no diagnóstico e prognóstico da doença.
Revisão sistemática da literatura

Luz Aida Rey-Caro, Bac, Luis Ángel Villar-Centeno, MD, MSc¹

Recibido: febrero 28 de 2012 • Aprobado: octubre 17 de 2012.

Para citar este artículo: Rey-Caro LA, Villar-Centeno LÁ. Linfocitos atípicos en dengue: papel en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Revisión sistemática de la literatura. Rev Cienc Salud 2012; 10 (3): 323-335.

Resumen

El dengue es la arbovirosis de mayor incidencia mundial y una importante causa de morbilidad y mortalidad. Debido a que la enfermedad se presenta en principio como un cuadro febril inespecífico, se requieren herramientas que permitan reconocer y clasificar a los pacientes con dengue en forma temprana. Un parámetro de utilidad en este sentido puede ser la presencia de linfocitos atípicos. *Objetivo:* revisar los resultados de los trabajos originales existentes en la literatura sobre linfocitos atípicos e infección por virus dengue y su papel en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. *Materiales y métodos:* para la revisión se emplearon los motores de búsqueda PubMed y Lilacs, bajo la combinación de términos Dengue AND Atypical lymphocyte (OR Reactive lymphocyte, OR Turk cell), limitando los hallazgos a estudios en humanos. La información obtenida fue clasificada por su contenido. Solo se incluyeron en el presente trabajo los estudios relevantes para el tema. *Resultados:* se ajustaron 68 referencias a la estrategia de búsqueda empleada, pero solo doce correspondían al objeto de la revisión. Todos los estudios incluidos reportaron presencia de linfocitos atípicos como hallazgo hematológico particular en pacientes con dengue y aunque no fue un hallazgo específico de la enfermedad, su concentración fue significativamente superior en estos pacientes, sobre todo en cuadros severos de la misma. *Conclusiones:* de acuerdo con la evidencia encontrada, puede considerarse que existe una asociación entre la presencia de linfocitos atípicos y la infección por el virus dengue; sin embargo, la intensidad y utilidad de este hallazgo requiere mayor estudio y análisis.

¹ Grupo de Epidemiología Clínica, Centro de Investigaciones Epidemiológicas. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. Correspondencia: luzaidarey@gmail.com

Palabras clave: dengue, humanos, linfocitos, enfermedad, diagnóstico, pronóstico.

Abstract

Dengue is the arbovirus infection with the highest incidence in the world and a major cause of morbidity and mortality. Disease onset presents as a nonspecific febrile illness, and therefore, tools are required to identify and classify dengue patients at early stage. An useful parameter is the presence of atypical lymphocytes. *Objective:* to collect and analyze results from existing published studies on atypical lymphocytes and dengue infection, and its effect on diagnosis and prognosis of disease. *Materials and methods:* was conducted a PubMed and LILACS search under the terms: Dengue AND Atypical lymphocyte (OR Reactive lymphocyte, OR Turk cell), limiting the findings to human studies. The information was classified by its content. Only studies relevant to the topic were included in this study. *Results:* 68 references were identified using the search strategy, but only 12 met the inclusion criteria. All included studies reported the presence of atypical lymphocytes as particular hematologic finding in patients with dengue, and although it is not a classical specific finding of the disease, their concentrations were significantly higher in these patients, especially in severe forms of the disease. *Conclusions:* according to this evidence, there may be an association between the presence of atypical lymphocytes and dengue virus infection, but the intensity and usefulness of this finding requires further study and analysis.

Keywords: dengue virus, humans, lymphocytes, disease, diagnosis, prognosis.

Resumo

O dengue é a arbovírus de maior incidência mundial e uma importante causa de morbidade e mortalidade. Devido a que a doença se apresenta em princípio como um quadro febril inespecífico, requerem-se ferramentas que permitam reconhecer e classificar aos pacientes com dengue de forma rápida. Um parâmetro de utilidade neste sentido pode ser a presença de linfócitos atípicos. *Objetivo:* revisar os resultados dos trabalhos originais existentes na literatura sobre linfócitos atípicos e infecção por vírus dengue e seu papel no diagnóstico e prognóstico da doença. *Materiais e métodos:* para a revisão se empregaram os motores de busca PubMed e Lilacs, sob a combinação de termos Dengue AND Atypical lymphocyte (OR Reactive lymphocyte, OR Turk cell), limitando os resultados a estudos humanos. A informação obtida foi classificada por seu conteúdo. Só incluíram-se no presente trabalho os estudos relevantes para o tema. *Resultados:* se ajustaram 68 referências à estratégia de procura empregada, mais só doze correspondiam ao objeto da revisão. Todos os estudos incluídos reportaram presença de linfócitos atípicos como descoberta hematológica particular em pacientes com dengue e ainda não fosse uma descoberta típica da doença, sua concentração foi significativamente superior nestes pacientes, especialmente em quadros severas da doença. *Conclusões:* de acordo com a evidência encontrada, pode se considerar que existe uma associação entre a presença de linfócitos atípicos e a infecção pelo vírus dengue; no entanto, a intensidade e utilidade desta descoberta, requiere maior estudo e análise.

Palavras chave: dengue, humanos, linfócitos, doença, diagnóstico, prognóstico.

El dengue es la arbovirosis de mayor incidencia mundial. Cerca de 2.500 millones de personas viven en zonas de riesgo de contraer la infección y alrededor de 50 millones se infectan cada año en el mundo. La enfermedad es propia de zonas tropicales y subtropicales y representa uno de los mayores problemas de salud pública en el ámbito social y económico de áreas como el sureste asiático, Centro y Sur América, en donde presenta un comportamiento endémico que ha contribuido a una elevación exponencial de su impacto durante las últimas décadas, convirtiéndose en una importante causa de morbilidad y mortalidad (1-5).

El virus dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*. Existen cuatro serotipos del virus capaces de generar la enfermedad (DEN-1, 2, 3 y 4), los cuales se transmiten al humano por la picadura del mosquito hembra infectado *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. La infección por dengue puede desarrollarse como un cuadro asintomático e inaparente (más de 60% de los casos) o como una enfermedad sintomática, a menudo de evolución impredecible y espectro clínico amplio, caracterizada por la presencia de un cuadro febril de comienzo súbito acompañado de mialgias, artralgias, cefalea, dolor retroocular, erupción cutánea y fatiga, denominado como dengue con o sin signos de alarma. Alrededor de 15% de los casos sintomáticos desarrollan cuadros severos de la enfermedad conocidos como dengue grave, con presencia de extravasación plasmática, hemoconcentración y/o alteraciones en la homeostasis. Pueden originarse cuadros de choque como resultado de esto y conducen a la muerte del paciente sin un tratamiento de soporte adecuado (tasa de fatalidad de 0,5 a 3,5%) (1-8).

Los mecanismos involucrados en la severidad de la enfermedad no han sido bien definidos; sin embargo, su aparición se asocia de forma significativa con infección secundaria,

pues la presencia de anticuerpos preformados parece potenciar la infección del nuevo virus en las células mononucleares, la formación y el depósito de complejos inmunes, la activación del complemento y la liberación de mediadores vasoactivos e interleuquinas, lo cual incrementa la permeabilidad vascular y favorece la fuga de plasma, el desarrollo de hipotensión y la diátesis hemorrágica (8-13).

Al no existir vacuna ni tratamiento específico contra este agente, el manejo adecuado de los pacientes resulta fundamental durante su evolución y recuperación, siendo indispensable para ello la realización de un diagnóstico rápido y precoz. No obstante, para el clínico tratante resulta difícil reconocer y predecir el curso de la enfermedad por dengue, pues en su etapa inicial se presenta como un cuadro febril inespecífico y la confirmación de su diagnóstico se realiza en forma retrospectiva basada en el perfil serológico del paciente. Por ello, existe la necesidad de poseer herramientas que permitan identificar presuntivamente cuáles de los pacientes que acuden a los centros asistenciales con síndrome febril agudo pueden considerarse casos sospechosos de la enfermedad.

En pacientes con dengue se han evaluado diversos parámetros clínicos y de laboratorio con el objeto de establecer su utilidad como marcadores de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Hasta la fecha, se ha definido que parámetros bioquímicos —como los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT)— y parámetros hematológicos —como el recuento total de leucocitos, recuento de plaquetas y hematocrito— presentan un comportamiento característico en los pacientes con dengue y resultan útiles durante su clasificación y manejo. En la actualidad estos forman parte de los criterios que deben ser evaluados durante el diagnóstico y seguimiento del paciente con sospechas de dengue

según las Guías de manejo desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Sin embargo, existen otros parámetros que podrían ser útiles durante esta etapa de reconocimiento y clasificación y que aportarían fuerza al modelo de diagnóstico del dengue, mejorando su valor predictivo. Este es el caso de los linfocitos atípicos (14-20).

Los linfocitos atípicos son una variante morfológica benigna de linfocitos presentes en sangre periférica. En un principio, estas células fueron descritas por Türk en 1989 como una forma no granular de células mononucleadas, las cuales serían reconocidas por Paul Ehrlich en 1901 como "un tipo único de células blancas", postulando además que no guardaban relación con la línea mieloide derivada de médula ósea debido a que sus precursores se encontraban presentes en los ganglios linfáticos y el bazo. Más adelante, en 1923, Downey y McKinlay hacen su clasificación detallada, basados en los diversos grados de variabilidad morfológica exhibidos por estas células. En la actualidad existen diferentes denominaciones para estos linfocitos, como el de células de Türk, células de Downey y/o linfocitos reactivos. Esta última es la más empleada en la práctica, pues hace referencia a la etiología no neoplásica de dichas variantes celulares (21-24).

Respecto a su morfología, los linfocitos atípicos son células más grandes (12-40 μm) que los linfocitos normales (10-12 μm). Su citoplasma es abundante e irregular, de tonalidad oscura, con presencia de zonas pálidas perinucleares. Su núcleo es visible con claridad e indentado, con frecuencia excéntrico, de forma ovalada o arriñonada y su cromatina es laxa debido a la síntesis activa de ADN, existiendo la posibilidad de presentar uno o más nucléolos. Algunos autores postulan que estas células, por su apariencia, parecen un cruce entre una

célula plasmática y un linfocito, por lo que han llegado a denominarlas también como células plasmáticas linfocitoides o linfocitos plasmocitoides (25).

Los linfocitos atípicos difieren en cuanto a morfología y fenotipo de las células normales, debido a que son el resultado de una respuesta inmune policlonal ocasionada por una estimulación antigénica derivada de diversos factores como la hipersensibilidad a medicamentos, el desarrollo de fiebre, el estrés, la vacunación, y/o la presencia de un agente patógeno (tabla 1) (25-27).

En condiciones normales, un adulto sano posee de 2 a 6% de linfocitos atípicos en sangre periférica, cifra que suele ser ligeramente superior en los niños, por lo cual su presencia ocasional durante la evaluación del extendido de sangre periférica se considera un hallazgo normal (28). No obstante, un aumento en su número durante el curso de una infección se ha asociado con una respuesta celular inespecífica al estímulo antigénico o como el desarrollo de precursores de células T y B de memoria (25, 29-33). En el caso particular de infección por dengue, desde hace más de tres décadas se ha venido documentando la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica de las personas infectadas por el virus, sin existir claridad sobre la importancia real de este hallazgo desde el punto de vista de diagnóstico y pronóstico. No obstante, en otras infecciones virales como la mononucleosis infecciosa se ha encontrado que la presencia de más de 20% de linfocitos atípicos en el extendido de sangre periférica es un criterio útil para diferenciar la linfocitosis desarrollada por estos pacientes de la encontrada en otras enfermedades virales, es decir, facilita el diagnóstico de la enfermedad (28). Por tal razón, el objetivo de esta revisión es evaluar la asociación entre la presencia de linfocitos atípicos con el síndrome febril por dengue y su potencial como posible marcador de diagnóstico y/o pronóstico de la enfermedad.

Tabla 1. Factores asociados con la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica (5-11)

Enfermedad neurológica	Esquizofrenia Cambios de humor Psicosis crónica
Enfermedad autoinmune	Lupus eritematoso sistémico Anemia hemolítica autoinmune Artritis reumatoide Inflamación crónica del hígado
Enfermedad de etiología desconocida	Síndrome de Guillain-Barré Miastenia gravis Sarcoidosis
Trastornos hormonales	Enfermedad de Addison Hipertiroidismo Deficiencia de glucocorticoides Deficiencia generalizada de las hormonas pituitarias
Uso de medicamentos	Fenotiazina Fenitoína
Exposición a agentes tóxicos	Intoxicación por plomo Compuestos orgánicos de arsénico
Agentes patógenos	Bacterias: Listeria pneumoniae Mycobacterium tuberculosis Mycoplasma Shigella Treponema pallidum Virus: Adenovirus Citomegalovirus Mixovirus parotiditis Virus de Epstein-Barr Virus de la hepatitis A y B Virus de la inmunodeficiencia humana Virus de la rubéola Virus del dengue Virus herpes simple Virus varicela-zóster Parásitos: Toxoplasma gondii

Materiales y métodos

Se incluyeron estudios observacionales de corte transversal y cohorte realizados en pacientes con diagnóstico confirmado de infección por dengue que evaluaron la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica y su papel en el diagnóstico y/o pronóstico de la enfermedad.

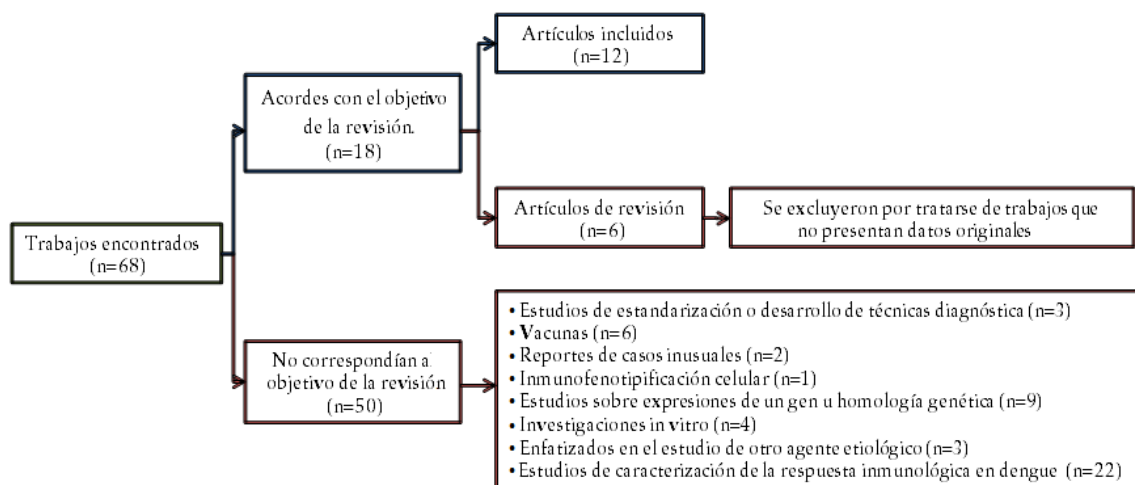
Se excluyeron aquellos artículos que, haciendo referencia a la presencia de linfocitos atípicos e infección por dengue, fueron realizados en animales o in vitro, no presentaban datos originales (revisiones de tema) y/o no vinculaban a los linfocitos atípicos con diagnóstico y/o pronóstico de la enfermedad.

Como estrategia de búsqueda de información (actualizada hasta enero de 2012) se emplearon los motores de búsqueda PubMed (1979 a 2012) y Lilacs (1982 a 2012), bajo los términos Dengue AND Atypical lymphocyte (OR Reactive lymphocyte, OR Turk cell), con restricción a estudios realizados en humanos. Los trabajos encontrados fueron evaluados y clasificados de acuerdo con su contenido, de los cuales solo los estudios relevantes para el tema fueron incluidos dentro de los resultados del presente trabajo.

Resultados

Durante la búsqueda de información se obtuvo un total de 68 referencias aplicables a la estrategia empleada. De estos, 56 trabajos fueron excluidos en el proceso de evaluación por no aportar información significativa (figura 2). Los doce trabajos restantes contenían información aplicable al estudio y sus principales resultados son presentados a continuación.

Figura 2. Descripción del proceso de selección de la información recopilada mediante la estrategia de búsqueda



El primer estudio que reporta la existencia de linfocitos atípicos en pacientes con dengue fue realizado por Somnate Boonpucknavig en 1979, en el que se evaluó la población de linfocitos presentes en muestras de sangre periférica de pacientes con dengue severo, encontrándose un aumento en la población de linfocitos atípicos y linfocitos B, en comparación con los controles normales; tales diferencias se acentuaron durante el desarrollo de choque, justo después de la desaparición de la fiebre (34).

En 1980, durante su evaluación de la cinética de las alteraciones leucocitarias en sangre

periférica desarrolladas por niños tailandeses con dengue severo, Robert Wells evidenció que en la fase aguda de la enfermedad (primer día de hospitalización de los pacientes) se presentó un aumento significativo en el porcentaje y la concentración de linfocitos totales ($53,6\% \pm 5,2$), que fue atribuido al aumento marcado en el porcentaje y número de linfocitos atípicos ($10,5\% \pm 2,9$), ya que la concentración de linfocitos típicos permanecía normal ($43,1\% \pm 4,2$) (35).

En 1981, durante su investigación sobre las manifestaciones hemorrágicas del dengue en

Malasia, George y otros autores informan que los principales cambios hematológicos que se presentaron en los pacientes evaluados fueron la trombocitopenia, disminución en el recuento de reticulocitos, hemoconcentración y linfocitosis con presencia de linfocitos atípicos (36).

En 1984, mediante frotis de sangre periférica, Usa Thisyakorn evaluó la capa leucocitaria de pacientes con dengue severo, utilizando como grupo control pacientes con otras infecciones virales e infecciones bacterianas. Observó que la mayoría de pacientes con fiebre hemorrágica e infección secundaria por dengue presentaban linfocitosis atípica, la cual no se hallaba en las demás infecciones estudiadas (37).

En 1990, en un estudio clínico observacional de pacientes con diagnóstico de dengue severo e infección secundaria por dengue confirmada, Chang y otros autores encontraron un aumento en el recuento de linfocitos atípicos como hallazgo particular del hemograma, originado durante la fase aguda de la enfermedad (38).

Un estudio sobre los cambios linfocitarios experimentados por los pacientes con infección secundaria por dengue, realizado por Liu y otros autores en 1991, reportó un aumento de linfocitos atípicos y basófilos en las muestras de los sujetos estudiados, que ocurrían en paralelo con la disminución del recuento plaquetario; asimismo, estas células disminuían una vez que las cifras plaquetarias se normalizaban. Un subestudio de fenotipificación realizado con posterioridad evidenció además que los linfocitos atípicos presentes en las muestras de estos pacientes, se derivaban principalmente de los linfocitos T (39).

En 1998, en su estudio clínico y epidemiológico de pacientes que contrajeron la infección por dengue en viajes a zonas endémicas del mundo, Joaquim Gascón encontró que dentro de los trastornos analíticos más llamativos esta-

ban la presencia de leucopenia y el aumento en la proporción de linfocitos reactivos (atípicos) en 70% de los casos (40).

En 1999, Fadilah evaluó el estado de la respuesta inmune celular en pacientes con dengue leve (fiebre dengue), dengue severo (dengue hemorrágico) y otras infecciones virales (no dengues) con el fin de determinar el valor diagnóstico y pronóstico de estos parámetros en la fase aguda de la enfermedad. Sus resultados evidenciaron que los pacientes con dengue hemorrágico presentaban una reducción significativa en el total de linfocitos T (CD3, CD5, CD4 y CD8); además, los niveles de las diferentes poblaciones celulares ($CD3 \leq 45\%$; $CD5 \leq 55\%$; $CD4 \leq 25\%$ y $CD8 \leq 30\%$) permitían discriminar entre los pacientes con dengue severo y los pacientes con dengue leve en la fase febril de la enfermedad (92% de sensibilidad y 71% de especificidad). Otro hallazgo sobresaliente en los pacientes evaluados fue la presencia de linfocitosis atípica y trombocitopenia, cuyo valor se acentuó en los pacientes con dengue comparado con otras infecciones virales; sin embargo, durante este estudio estos parámetros no permitían discriminar a los pacientes con dengue por su grado de severidad (dengues leves frente a dengues severos) (41).

En 2005, Limkittikul y otros autores compararon el espectro clínico de la infección por dengue y su relación con el serotipo viral, encontrando que la mayoría de pacientes evaluados (77,2% de las infecciones primarias y 46,7% de las infecciones secundarias) desarrollaron cuadros leves de la enfermedad y que las tendencias en el recuento total de leucocitos, linfocitos y linfocitos atípicos eran más altas en infección por el serotipo 3 y más bajas en las infecciones ocasionadas por el serotipo 1, sin relación alguna entre serotipo y duración del cuadro febril, sangrado y presencia de hepatomegalia (42).

En 2007, Natasha Ali evaluó cuáles manifestaciones hemorrágicas se desarrollaban con mayor frecuencia por los pacientes con dengue, así como la utilidad de los parámetros hematológicos como herramientas para la diferenciación de síndromes febriles compatibles con dengue. Encontró que en el ingreso (fase aguda de la enfermedad) un 52% de los casos presentaban linfocitos atípicos durante la evaluación del extendido de sangre periférica, acompañados por un aumento en los niveles de hemoglobina/hematocrito (9%), leucopenia con neutropenia (26,6%) y trombocitopenia (77,1%) (43).

Este mismo año, durante su estudio de caracterización e inmunofenotipificación de linfocitos y linfocitos atípicos en pacientes con infección por dengue, Jampangern y otros autores reportaron que tanto los pacientes con dengue como los síndromes febriles de otra etiología (no dengue) presentaban linfocitos atípicos en el momento de admisión (fase aguda de la enfermedad). No obstante, su concentración era superior en los pacientes con dengue severo ($618,5 \pm 748,2$ células/uL) y dengue leve ($420,8 \pm 422,4$ células/uL) comparados con los síndromes no dengue ($236,2 \pm 187,2$ células/uL). Esta diferencia fue estadísticamente significativa entre los pacientes con dengue severo y no dengue ($p < 0,05$), pero no entre dengue con cuadro leve y con cuadro severo de la enfermedad. Se observó un aumento marcado en el recuento absoluto de linfocitos atípicos en el día de la desaparición de la fiebre y un día después de ello, sobre todo en pacientes con dengue severo. Cabe resaltar que los recuentos de linfocitos atípicos fueron superiores el día del alta de los sujetos en comparación con las cifras del ingreso en todos los grupos (dengue severo: $618,5 \pm 748,2$ y $916,1 \pm 685,6$ células/uL; dengue leve: $420,8 \pm 422,4$ y $876,2 \pm 801,9$ células/uL; no dengues: $236,2 \pm 187,2$ y $310,5 \pm 181,4$ células/uL). Los estudios

de inmunofenotipificación permitieron señalar que el porcentaje de linfocitos atípicos se correlacionaba directamente con el de linfocitos B CD19⁺ e inversamente con el de linfocitos CD69⁺. En este estudio se concluye que un recuento de linfocitos atípicos de 10% o más sería un buen indicador de infección por dengue (sensibilidad 50% y especificidad 86%) (44).

Durante su estudio sobre los cambios hematológicos presentes en los pacientes con dengue, Oliveira y otros autores reportan que las principales alteraciones observadas fueron la trombocitopenia (66,5%), leucopenia (68,3%), linfocitopenia (67,2%) y presencia de linfocitos atípicos (67%). Llama la atención que aunque en general los pacientes experimentaron la normalización de los recuentos de linfocitos a partir del día séptimo, un aumento notable en el número de linfocitos atípicos ocurrió a partir del día quinto, sobre todo en los pacientes con formas severas de la enfermedad (45).

Discusión

Los resultados evidencian que entre 52 y 70% de los pacientes con infección por virus dengue presentan linfocitos atípicos como hallazgo hematológico particular en la fase aguda de la enfermedad (48 a 96 horas de fiebre), los cuales suelen acompañarse de leucopenia, trombocitopenia y hemoconcentración (40, 43, 45).

Aunque los linfocitos atípicos no son un hallazgo específico del síndrome febril por dengue, en esta revisión se aprecia que su concentración en dichos pacientes es significativamente superior comparada con síndromes febriles de otra etiología (41, 44, 45). Se ha postulado que un hallazgo de 10% o más linfocitos atípicos en el diferencial sería un buen indicador de infección por dengue en la fase aguda de la enfermedad, lo que mostraría que los linfocitos atípicos podrían tener potencial como marcadores de diagnóstico en el síndro-

me febril por dengue (35, 44). Vale la pena resaltar que si bien los linfocitos atípicos en dengue están presentes desde la fase aguda, su concentración en sangre periférica incrementa de manera drástica alrededor del quinto día de enfermedad (momento de desaparición de la fiebre), aumento que suele ser superior en los pacientes con dengue severo y que se acompaña de la aparición del choque (44, 45).

Al evaluar la presencia de linfocitos atípicos de acuerdo con el grado de severidad del dengue, se encontró que los pacientes con dengue severo presentan mayores concentraciones de linfocitos atípicos en sangre periférica; no obstante, estas diferencias de concentración no han permitido establecer en teoría cuáles pacientes con dengue y presencia de linfocitosis atípica tienen mayores probabilidades de desarrollar complicaciones, es decir, su papel como marcadores pronóstico aún no es claro (41, 44, 45). Sin embargo, es importante resaltar que la mayoría de los estudios cuyos resultados se describen en el presente trabajo fueron realizados en pacientes con formas severas de la enfermedad y la presencia de linfocitos atípicos fue una constante en estos sujetos, lo que podría reflejar una relación entre estas variables. Por ello, se considera importante profundizar en el papel pronóstico que estas variantes celulares tienen en los pacientes con dengue mediante la realización de estudios con un tamaño de muestra apropiado y una población representativa (dengue leve frente a dengue severo) (34-37, 39, 41, 44, 45).

Aún no se conoce la función de los linfocitos atípicos; sin embargo, se sabe que presentan síntesis activa de ADN y son similares en apariencia a los linfocitos que se someten a la transformación blástica tras la estimulación con mitógenos o antígenos específicos, pudiendo representar una respuesta inespecífica a la estimulación viral que se acompaña de la trans-

formación celular (33, 46-49). Estudios *in vitro* han demostrado que el virus dengue invade y se replica poco en linfocitos en reposo, pero lo hace muy bien en células cuya transformación se ha estimulado (como los linfoblastos B), por lo cual, la presencia de linfocitos atípicos (como células activadas) en los pacientes con dengue podría facilitar la infección del virus en estas células, aumentando la carga viral e incrementando la respuesta inmune (50). Si consideramos que la intensidad de la respuesta inmune ha sido asociada con la severidad de la enfermedad en dengue y que los linfocitos atípicos podrían ser precursores de las células de respuesta generadas como resultado de la estimulación del virus, lo descrito explicaría por qué en los pacientes con formas severas de dengue y/o con infección secundaria confirmada se documenta con mayor frecuencia la presencia de linfocitos atípicos (37-39). En otras palabras, el hallazgo de linfocitos atípicos en concentraciones importantes en los pacientes con dengue podría ser un indicador temprano del recrudescimiento del cuadro clínico. Hasta el momento solo existen conjeturas sobre el papel que pueden desempeñar los linfocitos atípicos en la infección por dengue. Para confirmar o refutar estas teorías sería importante evaluar si los linfocitos atípicos existentes en dichos pacientes se encuentran infectados por el virus e identificar el tipo celular del cual se derivan (linfocitos T o linfocitos B).

Diversos estudios de inmunofenotipificación se han realizado con el fin de señalar el linaje de los linfocitos atípicos; no obstante, los resultados obtenidos hasta el momento resultan contradictorios. Autores como Boonpucknaving y Jampangern en sus investigaciones de subpoblaciones de linfocitos en pacientes con dengue encontraron una disminución en el porcentaje de linfocitos T, en especial de tipo CD4, acompañada de un aumento en la

concentración de linfocitos B, asociada además con el aumento de linfocitos atípicos en sangre periférica, razón por la cual han afirmado que los linfocitos atípicos son precursores de los linfocitos B, pudiendo representar una respuesta humoral de anamnesis contra el virus dengue (34, 44). Esto explicaría el rápido incremento en los títulos de anticuerpos IgG anti-dengue que se desarrolla durante la fase aguda de la infección secundaria por dengue. Por su parte, mediante la técnica de APAAP (fosfatasa alcalina) Liu y otros autores demostraron que los linfocitos atípicos se originaban predominantemente de los linfocitos T, pues la mayoría de estas células eran portadoras de marcadores CD2 y CD7 (39). Por lo tanto, existe la posibilidad de que los linfocitos atípicos también puedan

representar la respuesta inmune mediada por células desarrolladas contra el virus dengue.

En general, la calidad metodológica de los estudios considerados en la revisión es aceptable, pero la mayoría de dichos estudios fue realizada en población del sureste asiático, diferenciando entre sí en cuanto al tipo de pacientes (edad y grado de severidad de la enfermedad) y número de sujetos incluidos (por lo general se trabajó con un número reducido de casos) (tabla 2). Es por esto que para evaluar la utilidad de los linfocitos atípicos como marcadores de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad se requiere de estudios de cohorte con tamaños de muestra suficientes y realizados en diversos contextos poblacionales con el fin de aportar un alto grado de evidencia científica.

Tabla 2. Características de los trabajos incluidos

Autor	Año	Tamaño mx	Lugar	Tipo de estudio
Boonpucknaving	1979	76 (DS)	Tailandia	Cohorte
Robert Wells	1980	16 (DS)	Tailandia	Cohorte
George	1981	130 (DS)	Malasia	Observacional retrospectivo
Usa Thisyakorn	1984	40 (DS)	Tailandia	Corte transversal
Chang	1990	15	Tailandia	Cohorte
Liu	1991	45	Singapur	Retrospectivo Técnica diagnóstica
Joaquim Gascón	1998	57	España	Observacional retrospectivo
Fadilah	1999	109 (25 DL, 25 DS, 59 ND)	Malasia	Cohorte
Limkittikul	2005	99	Tailandia	Observacional retrospectivo
Natasha Ali	2007	210	Pakistán	Observacional retrospectivo
Jampangern	2007	100 (25 DL, 49 DS, 26 ND)	Tailandia	Cohorte
Oliveira	2007	543	Brasil	Observacional retrospectivo

* DL: dengue leve. DS: dengue severo. ND: no dengue

Aunque pueden existir otros estudios que no fueron captados en la búsqueda bajo los criterios utilizados, de acuerdo con la evidencia encontrada puede considerarse que existe una asociación entre la presencia de linfocitos atípicos con la infección por el virus dengue; sin embargo, la intensidad y utilidad de este

hallazgo requiere de mayor estudio y análisis. Esta área de investigación puede generar importantes aportes a los modelos de diagnóstico y pronóstico del dengue desarrollados hasta la fecha, con repercusión en el manejo de los pacientes y el desenlace de la enfermedad.

Descargos de responsabilidad

Los autores están de acuerdo con el contenido del artículo y son responsables del mismo. Declaran no tener conflicto de intereses. Esta investigación fue financiada por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), Convenio No. 102-459-21561 y por la Universidad Industrial de Santander (UIS), código 7741.

Bibliografía

1. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002; 324 (7353): 1563-6.
2. Stephenson JR. The problem with dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99 (9): 643-6.
3. Pinheiro FP, Cober SJ. Global situation of dengue and dengue hemorrhagic fever and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q* 1997; 50 (3-4): 161-9.
4. Padilla JC, Rojas DP, Sáenz-Gómez R. Dengue en Colombia: epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. Bogotá: Universidad del Rosario; 2012.
5. Sivigila. Mortalidad por causas evitables No. 12. Colombia. *Sem Epi* No. 41 2003. [Consultado el 25 de abril de 2004]. Disponible en: http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2003/bolemort_12.htm
6. Kurane I, Ennis FA. Immunopathogenesis of dengue virus infections. En: Gubler DJ, Kuno G (Eds.). *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Londres: CAB International; 1997. p. 273-90.
7. Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother* 2007; 13 (3): 125-33.
8. Endy T, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Lebraty D, Green S, Rothman A et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: A prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (1): 40-50.
9. Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira JB, Feres VC, Rocha B, Levi JE et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. *J Infect Dis* 2008; 197 (6): 817-24.
10. Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1998; 352 (9132): 971-7.
11. Cornain S, Ikeuchi H, Sumarmo. Immunological changes and recovery in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18 (3): 340-5.
12. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19 (5): 429-36.
13. Salgado DM, Rodríguez JA, Garzón M, Cifuentes G, Ibarra M, Vega MR et al. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever in Neiva, Colombia, 2004. *Rev Salud pública* 2007; 9 (1): 53-63.

14. Carlos CC, Oishi K, Cinco MT, Mapua CA, Inoue S, Cruz DJ et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. *A J Trop Med Hyg* 2005; 73 (2): 435-40.
15. Halstead SB, Nimannitya S, Cohen S. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever hypothesis and discussion. *Yale J Biol Med* 1970; 42 (5): 350-62.
16. González X, Notario M. Alteraciones de la hemostasia en las enfermedades virales. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999; 15 (1): 21-4.
17. Barros LPS, Igawa SES, Jocundo AY, Brito Júnior LC. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de dengue. *Rev bras hematol hemoter* 2008; 30 (5): 363-6.
18. Kalayanarooj S, Vaughn D. W, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997; 176 (2): 313-21.
19. Bierman HR, Nelson ER. Hematodepressive virus diseases of Thailand. *Ann Intern Med* 1965; 62 (5): 867-84.
20. Nelson ER, Bierman HR, Chulachata R. Hematologic findings in the 1960 haematologic fever epidemic (dengue) in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1964; 13 (4): 642-9.
21. Homchampa P, Sarasombath S, Suvatte V, Vongskul M.. Natural killer cells in dengue hemorrhagic fever/dengue choque syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1988; 6 (2): 95-102.
22. Suvatte V, Longsamam M. Diagnostic value of buffy coat preparation in dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1979; 10 (1): 7-12.
23. Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13 (2): 261-76.
24. Yang YM. The atypical lymphocyte. *Intern Pediatr* 2003; 18 (1): 7-9.
25. Simon MW. The atypical lymphocyte. *Intern Pediatr* 2003; 18 (1): 20-2.
26. Shoftan T, Mendelsohn J. The circulating "atypical" lymphocyte. *Hum Pathol* 1978; 9 (1): 51-61.
27. Rudolf S, Schlenke P, Brooks A. Search for atypical lymphocytes in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5 (1): 33-7.
28. Brigden ML, Au S, Thompson S. Infectious mononucleosis in an outpatient population. Diagnostic utility of 2 automated hematology analyzers and the sensitivity and specificity Hoaglands criteria in heterophile-positive patients. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123 (10): 875-81.
29. Hudnall SD, Patel J, Schwab H, Martínez J. Comparative immunophenotypic features of EBV-positive and EBV-negative atypical lymphocytosis. *Cytometry B Clin Cytom* 2003; 55 (1): 22-8.
30. Komiya I, Saito Y, Kuriya S. Peripheral blood plasmacytosis in a patient with infectious mononucleosis-like illness. *Eur J Haematol* 1991; 46 (1): 61-2.
31. Barnett EV, Stone G, Swisher SN, Vaughan JH. Serum sickness and plasmacytosis: a clinical, immunologic and hematologic analysis. *Am J Med* 1963; 35 (1): 113-22.
32. Gorden L, Smith C, Graber SE. Marked plasmacytosis and immunoglobulin abnormalities following infusion of streptokinase. *Am J Med Sci* 1991; 301 (3): 186-9.
33. Wood TA, Frenkel EP. The atypical lymphocyte. *Am J Med* 1967; 42 (6): 923-36.
34. Boonpucknavig S, Lohachitranond C, Nimmanitya S. The pattern and nature of the lymphocyte population response in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28 (5): 885-9.
35. Wells RA, Scott RM, Pavanand K, Sathitsathein V, Cheamudon U, Macdermott RP. Kinetics of peripheral blood leukocyte alterations in Thai children with dengue hemorrhagic fever. *Infect Immun* 1980; 28 (2): 428-33.

36. George R, Duraisamy G. Bleeding manifestations of dengue haemorrhagic fever in Malaysia. *Acta Trop* 1981; 38 (1): 71-8.
37. Thisyakorn U, Nimmannitya S, Ningsanond V, Soogarun S. Atypical lymphocyte in dengue hemorrhagic fever: its value in diagnosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1984; 15 (1): 32-6.
38. Chang CS, Harn MR, Nimmannitya S. Clinical observation of 15 Thai children with dengue hemorrhagic fever. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1990; 6 (3): 131-6.
39. Liu TC, Chan YC, Han P. Lymphocyte changes in secondary dengue fever: use of the Technicon H*1 to monitor progress of infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22 (3): 332-6.
40. Gascón J, Giner V, Vidal J, Jou JM, Mas E, Corachán M. Dengue: a re-emerging disease. A clinical and epidemiological study in 57 Spanish travelers. *Med Clin (Barc)* 1998; 111 (15): 583-6.
41. Fadilah SA, Sahrir S, Raymond AA, Cheong SK, Aziz JA, Sivagengei K. Quantitation of T lymphocyte subsets helps to distinguish dengue hemorrhagic fever from classic dengue fever during the acute febrile stage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30 (4): 710-7.
42. Limkittikul K, Yingsakmongkon S, Jittmittraphap A, Chuananon S, Kongphrai Y, Kowasupathr S et al. Clinical differences among PCR-proven dengue serotype infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36 (6): 1432-8.
43. Ali N, Usman M, Syed N, Khurshid M. Haemorrhagic manifestations and utility of haematological parameters in dengue fever: a tertiary care centre experience at Karachi. *Scand J Infect Dis* 2007; 39 (11-12): 1025-8.
44. Jampangern W, Vongthoung K, Jittmittraphap A, Worapongpaiboon S, Limkittikul K, Chuansumrit A et al. Characterization of atypical lymphocytes and immunophenotypes of lymphocytes in patients with dengue virus infection. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007; 25 (1): 27-36.
45. Oliveira EC, Pontes ER, Cunha RV, Fróes IB, Nascimento D. Hematological abnormalities in patients with dengue. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42 (6): 682-5.
46. Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Nisalak A, et al. Early immune activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *J Infect Dis* 1999; 179 (4): 755-62.
47. Green S, Pichyangkul S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Nimmannitya S, Nisalak A et al. Early CD69 expression on peripheral blood lymphocytes from children with dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1999; 180 (5): 1429-35.
48. Sarasombath S, Suvatte V, Homchampa P. Kinetics of lymphocyte subpopulations in dengue hemorrhagic fever/dengue choque syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988; 19 (4): 649-56.
49. Liu CC, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Lei HY. Transient CD4/CD8 ratio inversion and aberrant immune activation during dengue virus infection. *J Med Virol* 2002; 68 (2): 241-52.
50. Theofilopoulos AN, Brandt WE, Russell PK, Dixon FT. Replication of dengue-2 virus in cultured human lymphoblastoid cells and subpopulations of human peripheral leukocytes. *J Immunol* 1976; 117 (3): 953-61.