



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REVISIÓN

Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue



Jaime Castellanos, Jorge Bello y Myriam Velandia-Romero*

Grupo de Virología, División de Investigaciones, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Recibido el 14 de diciembre de 2013; aceptado el 13 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 13 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Virus del Dengue;
Dengue Grave;
Encefalitis;
Neuropatogenia;
Neuroinfección

KEYWORDS

Dengue Virus;
Severe Dengue;
Encephalitis;
Neuropathogenesis;
Neuroinfection

Resumen El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos más importante en el mundo. Alrededor del 10% de los pacientes con dengue, pueden presentar alteraciones neurológicas durante o después de la infección, asociadas a la replicación viral en el tejido, a la respuesta inmunológica local, a la disfunción endotelial y a signos hemorrágicos en el tejido. En muchos de estos casos se ha detectado virus o anticuerpos en el tejido, sugiriendo la invasión del virus al encéfalo, sin embargo, no siempre es posible hacer esta relación, dando origen a una gran pregunta: ¿son los daños del tejido nervioso producto de una encefalopatía asociada a disfunción extraneural o son debidos a la infección misma del tejido? Como sigue siendo controversial la interpretación de los signos neurológicos durante el dengue, a continuación presentamos algunas generalidades del virus, sus formas clínicas y algunas evidencias clínicas y experimentales que intentan explicar y asociar la neuroinfección y la neuropatogenia por DENV. © 2013 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neurological manifestations during dengue virus infection

Abstract Dengue is the most important viral infection transmitted by arthropods in the world. Some studies report that about 10% of dengue or severe dengue patients present neurological symptoms and these signs could be related with nervous system viral replication, immune response and endothelial or metabolic dysfunction in neural or extraneural tissues. These nervous system signs are more frequent in endemic zones and in some patients, viruses or specific antibodies can be detected in the brain, suggesting a direct neural invasion. However, in other cases we cannot establish a direct relationship, begging the question: are the neurological signs and nervous tissue damage secondary to extraneural organ dysfunction or are these changes related to viral replication in the brain? Given the controversy, this review is intended to present

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlvelandiaro@gmail.com (M. Velandia-Romero).

some general information on the dengue virus, the clinical characteristics of the disease and current evidence on the neurological manifestations. In addition, we will present experimental evidence to explain the dengue virus neuroinfection and neuropathogenesis.

© 2013 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La palabra española ‘‘dengue’’, sinónimo de afección, melindre ó remilgo; proviene del vocablo Swahili *ka dinga pepo*, que significa espasmo muscular producido por los malos espíritus¹. En 1839 se acogió la palabra **dengue** para referir la enfermedad que hoy conocemos y en 1906 se evidenció que ésta era producida por un **arbovirus** (arthropod borne virus) y transmitida por la picadura del mosquito *Aedes*^{2,3}.

La OMS ha estimado que ocurren entre 50 a 100 millones de casos de dengue en el mundo cada año, siendo la principal arbovirosis humana en la actualidad. Mundialmente, las zonas más afectadas por el virus de dengue (DENV, acrónimo oficial) son el sudeste asiático, el occidente del Pacífico y las Américas, por lo cual más de 3000 millones de personas en el mundo se encuentran en riesgo de contraer la infección⁴.

Colombia, es uno de los países de Latinoamérica con más altas tasas anuales de dengue, debido a que en la mayor parte del territorio nacional circulan tanto el vector como los cuatro serotipos del virus (DENV 1 al 4), siendo los más frecuentes el DENV 1 y 2. El cambio climático, el aumento en la resistencia a los insecticidas o larvicidas de mayor uso (Temefos)⁵ y la falta de acueducto y alcantarillado en varias de las poblaciones endémicas, ha favorecido el aumento de casos por dengue en el país, haciendo de esta enfermedad un serio problema de salud pública. En cifras, en el 2005 se notificaron 43.257 casos y 48 defunciones en el país⁶, mientras que en el 2010 se reportaron 157.202 casos, de los cuales 9.776 fueron de dengue grave con 217 fallecidos, lo que muestra el alarmante incremento de la enfermedad en solo 5 años⁷. Para julio de 2013, se habían notificado 47.866 casos de dengue, de los cuales 1.127 correspondieron a dengue grave con un 5,8% de letalidad, siendo la población más vulnerable los recién nacidos y los menores de 15 años, esto demuestra la crítica situación de endemidad en el país⁸.

Se estima que alrededor del 10% de los pacientes con dengue, pueden presentar alteraciones neurológicas durante o después de la infección, lo que sugiere que el virus puede inducir disfunción neurológica, ya sea directamente al invadir e infectar el tejido nervioso o indirectamente al afectar otros órganos que repercuten en la función nerviosa. Esto último reafirma la necesidad de incluir a las manifestaciones neurológicas, como un criterio de severidad asociado a la infección, tal como lo sugiere la WHO desde el 2009⁴. Por lo tanto, a continuación se presenta en esta revisión de tema, las generalidades de la infección por DENV, las formas clínicas y las alteraciones neurológicas reportadas en diferentes partes del mundo, además se presentan algunos de los

modelos experimentales que intentan explicar la neuropatología asociada a la infección.

Generalidades

El DENV, hace parte del género *Flavivirus*, al cual pertenecen el virus del Nilo Occidental (WNV), el virus de la Fiebre Amarilla (YFV), el virus de la Encefalitis Japonesa (JEV), el virus de la Encefalitis de Murray Valley (MVEV), el virus de la Encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV), el Virus de la Encefalitis rusa de primavera y verano, el Virus de Poswassan y el virus de la Encefalitis de San Luis (SLEV), todos ellos implicados en infecciones y alteraciones neurológicas⁹. El DENV, es un virus icosaédrico de 50 nm de diámetro, con envoltura lipídica y una única hebra de RNA genómico de cadena sencilla y sentido positivo de aproximadamente 11.000 bases con un extremo 5' tipo I y un extremo 3' carente de poli-adeninas¹⁰. La replicación viral es citoplasmática, aunque algunos eventos (poco esclarecidos) suceden en el núcleo¹¹. Por su parte, la traducción del RNA viral sucede en el retículo endoplásmico rugoso y produce una poliproteína que, por clivaje co-traduccional, da origen a 3 proteínas estructurales, cápside (core, C), la proteína precursora asociada a la membrana (prM) y la proteína de la envoltura (E) y a 7 proteínas no estructurales (NS, *non structural*) denominadas NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5¹².

La propagación del virus, es posible gracias a un ciclo de transmisión humano-mosquito-humano. El principal vector del virus es la hembra del género *Aedes aegypti* que luego de consumir sangre infectada, permite la replicación del virus en su intestino y glándulas salivares por 8-12 días, para transmitirlo de nuevo al alimentarse. Luego de la inoculación en un nuevo hospedero, se presenta un periodo de incubación que va de 2 a 7 días antes del inicio de los síntomas¹².

Formas clínicas

La infección por cualquier serotipo DENV, induce un amplio espectro de manifestaciones que van desde la ausencia de síntomas hasta la muerte. Aunque un gran porcentaje de los casos son asintomáticos, en los casos sintomáticos, la severidad del cuadro clínico podría depender de factores como el serotipo viral, la virulencia de la cepa, del estado nutricional, los factores genéticos del hospedero y la historia de infecciones previas con otros serotipos de DENV. Después de la picadura del mosquito en un individuo susceptible, transcurre un periodo de incubación de 2 a 7 días durante el cual el virus se localiza y se replica en los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, luego pasa hasta la sangre

(fase de viremia) para infectar leucocitos y otros tejidos linfáticos. En este momento aparecen los signos y síntomas característicos, que pueden identificarse clínicamente como: Fase febril, Fase crítica y Fase de recuperación¹³.

- **Fase febril:** Después del periodo de incubación que coincide con el periodo de viremia, el dengue comienza con fiebre alta de inicio súbito, escalofrío, cefalea y dolor retro-ocular. Las mialgias, artralgias y dolor lumbar son característicos de esta etapa temprana de la enfermedad. Puede haber edema palpebral, enrojecimiento facial y congestión conjuntival, anorexia y astenia, exantema macular o morbiliforme y manifestaciones hemorrágicas espontáneas menores como sangrado nasal, gingival y petequias¹⁴. En general, estos signos son inespecíficos y hace difícil el diagnóstico preciso, si no se hace la investigación del caso en el laboratorio.
- **Fase Crítica:** Hacia el día 4 o 5 de enfermedad, la fiebre disminuye (defervescencia) y se inicia la fase crítica que puede durar hasta 3 días. En este momento, el signo clave para identificar el riesgo de complicaciones es la fuga plasmática. Una proporción alta de pacientes presentan cambios en la permeabilidad capilar con signos clínicos y de laboratorio como el aumento del hematocrito, edema y linfopenia. Estos últimos hacen posible identificar los "signos de alarma", que pueden predecir el inicio de un cuadro de dengue grave, acompañado de signos como dolor abdominal intenso y persistente, más de tres episodios de vomito diarios, hipotermia súbita, decaimiento, irritabilidad, somnolencia y plaquetopenia. Además del sangrado en mucosas (gingivorragia, epistaxis, sangrado gástrico), es frecuente la metrorragia que se confunde con sangrado menstrual. En el examen clínico se puede sospechar la existencia de derrame pleural o ascitis, pero deben ser evaluados con imágenes diagnósticas¹⁵.

Muchos pacientes con dengue grave no presentan signos de alarma, pero pueden presentar alteraciones funcionales en algún órgano vital. Por otra parte, un porcentaje bajo de pacientes con dengue con o sin signos de alarma, pueden evolucionar hacia la forma grave de la enfermedad. En esta fase crítica, es cuando se puede hacer el diagnóstico del dengue grave, propuesto en la nueva clasificación de la OMS y que propone la instauración de medidas de control mas acordes con la evolución del paciente.

A continuación, hacemos una descripción del dengue grave y sus complicaciones:

- **Dengue grave:** Se presenta debido fundamentalmente a la extravasación de plasma hacia el intersticio, a la desregulación en la coagulación y al daño tisular (puede ser hepático, miocárdico o nervioso). De acuerdo a los nuevos criterios para el diagnóstico del dengue, se considera un paciente con dengue grave cuando, presenta una o más de las siguientes complicaciones después de la fase febril (con o sin signos de alarma):
 - a. Hipotensión o Choque: Que se puede presentar con taquicardia y vasoconstricción periférica, retraso en el llenado capilar y extremidades frías. Ocurre una disminución en la diferencia entre presión arterial sistólica y diastólica (que puede ser menor a 20 mm Hg).

- b. Sangrado mayor: Debido a la disfunción en el sistema coagulatorio, se presentan sangrados mayores, principalmente hematemesis, que puede evolucionar hacia una falla orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada.
- c. Lesiones severas de órgano: Las afecciones de otros órganos, se consideraban anteriormente como "manifestaciones inusuales" del dengue, que pueden resultar del daño directo por el virus o indirecto por la respuesta inmunológica anormal. La alteración funcional de un solo órgano afectado, así no se presenten otras manifestaciones, permite clasificar el caso como "dengue grave" y los signos que principalmente aparecen, son hepatopatía, miocardiopatía, encefalopatía o encefalitis, que frecuentemente están asociados a fatalidad¹⁶.

La intervención médica temprana asociada a un proceso de rehidratación parenteral, reduce las tasas de fatalidad, sin embargo uno de los inconvenientes más críticos en el tratamiento, es la dificultad de identificar en las etapas tempranas de la enfermedad aquellos casos que se complicarán hacia formas graves y desarrollarán condiciones mórbidas más severas. Finalmente, la mayor parte de los casos de dengue o de dengue grave pasan a la fase llamada de recuperación.

- **Fase de recuperación:** Después que ha pasado la fase crítica de la enfermedad (que dura máximo 3 días desde el inicio de la defervescencia), el paciente mejora su estado general y desaparecen los dolores y la astenia. Los síntomas gastrointestinales desaparecen y se estabiliza la presión arterial. En algunos casos aparece un exantema generalizado con manchas blancas, que es característico de esta fase. Los valores de plaquetas, hematocrito y leucocitos se normalizan y el paciente se recupera completamente¹⁷.

Manifestaciones inusuales

Varios autores han reportado que aproximadamente el 20% de los casos de dengue grave (anteriormente fiebre hemorrágica por dengue), se presentan con alteraciones en órganos vitales¹⁸.

Las de mayor frecuencia, corresponden a manifestaciones hepáticas severas¹⁹, evidenciadas por una elevación en la concentración de las enzimas hepáticas (ALT/AST >1000 UI/L), acompañada de un aumento en el tiempo de protrombina y otros signos como encefalopatía metabólica, ictericia y colecistitis alitiasica. Las alteraciones cardíacas se presentan con bradicardia o taquicardia supraventricular, inversión de la onda T y disfunción ventricular (disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo)²⁰. En un bajo porcentaje de pacientes con dengue grave (aproximadamente el 3%), se ha reportado falla renal aguda asociada a altas tasas de mortalidad, principalmente en aquellos pacientes en choque por dengue, que han tenido un diagnóstico previo de insuficiencia renal o hemorragias gastrointestinales²¹.

Respecto a las manifestaciones nerviosas, existe una gran controversia acerca de si los signos neurológicos asociados a la infección por DENV, son debidos a la infección directa en el tejido nervioso, o si estos son el resultado de la disfunción

nerviosa asociada a daños ó fallas en órganos extraneurales (p. ej. encefalopatía hepática), ó a la presencia y circulación constante de mediadores inflamatorios sistémicos o metabolitos aumentados por la infección, que modulan la función neurológica²². El diagnóstico correcto de estas presentaciones, requiere de análisis clínicos y paraclínicos completos y del uso de imagenología compleja, sin embargo éstos casi nunca se hacen.

En el curso de las investigaciones sobre la etiopatogenia de las manifestaciones neurológicas del dengue, se pensó inicialmente que los anticuerpos anti-dengue, serían los directos responsables del compromiso neurológico en los individuos afectados y que la encefalopatía era resultado de la fuga plasmática hacia espacios serosos, hemorragia, shock y desórdenes metabólicos en el tejido nervioso^{23,24}. Sin embargo, una vez se constató la presencia de RNA o antígenos virales en el LCR²⁵, se trató de identificar el mecanismo mediante el cual, el virus alcanzaba el tejido nervioso y generaba encefalitis, lo cual indefectiblemente podría sugerir que algunas veces el DENV tuviera propiedades de neurovirulencia.

Los signos de alteraciones neurológicas que más frecuentemente se reportan son letargía, coma y convulsiones, sin embargo, algunos pacientes reportan otro tipo de complicaciones como **encefalitis**, que se define como la inflamación del parénquima cerebral, asociada a una infección por patógenos neurotrópicos induciendo fiebre, disminución de la conciencia, cefaleas, convulsiones y signos focales. Mientras que la **encefalopatía**, corresponde a un cuadro clínico que induce la disminución de la conciencia asociada a infecciones o alteraciones extraneurales, a desordenes metabólicos o intoxicaciones por alcohol o medicamentos²⁶. Las regiones del sistema nervioso (SN) que pueden verse directamente comprometidas por la infección con dengue son varias. Al respecto Yeo et al., reportaron un caso en un paciente de 25 años de edad con encefalitis hipocampal caracterizada por amnesia retrógrada, sin compromiso de la barrera hematoencefálica (BHE), según los resultados de resonancia magnética nuclear²⁷. Esto permitió postular que la encefalitis ocurrió como consecuencia de invasión directa del DENV al cerebro, algo similar se reportó en un caso fatal, donde se detectó antígeno viral en el núcleo olivar inferior de la médula y en la capa granular del cerebelo²⁸.

En la médula espinal, las neuronas del asta anterior parecen ser más susceptibles que las del asta lateral y posterior²⁹. Adicionalmente en 2008 se describió un primer caso de neuropatía del frénico asociada a DENV, con parálisis diafragmática, definida por la disminución en la amplitud de la velocidad de neuroconducción³⁰.

A continuación, se presentan algunas de las evidencias clínicas sobre las manifestaciones neurológicas del dengue y su impacto en el diagnóstico y pronóstico en la actualidad.

Presentación de casos con alteraciones neurológicas asociadas a la infección por dengue

Se estima que alrededor del 10% (cifra que puede estar subestimada) de los pacientes con dengue pueden presentar manifestaciones neurológicas³¹. En el transcurso de la infección, la cefalea y el vómito (éste último especialmente en

niños) son las manifestaciones neurológicas más frecuentes, aún en ausencia de otras. La cefalea, de predominio frontal, se presenta en el 98% de los pacientes y es considerada como un criterio de diagnóstico para dengue y se presenta con mayor intensidad en pacientes con dengue con o sin signos de alarma, que en aquellos con dengue grave o hemorrágico³². Adicionalmente, el SN puede verse involucrado de manera subclínica (no por ello menos importante) posterior a la infección. Esto fue reportado por Cabrera et al., en un estudio en Cuba donde se demostró que el 44% de los pacientes con fiebre hemorrágica por dengue presentaron anomalías electroencefalográficas en ausencia de manifestaciones neurológicas clínicas³³.

Algunos casos de dengue grave presentan alteraciones neurológicas como desórdenes del comportamiento (trastornos del ánimo con características maníacas y depresión)³⁴. En otros pacientes, se presentan encefalitis, encefalopatías³⁵, convulsiones, mielitis transversa³⁶, polineuropatías, parálisis flácida³⁷, síndrome de Guillain-Barré³⁸, pérdida de memoria a corto plazo, herniación de amígdalas cerebelosas, parálisis de pares craneales, meningitis, síndrome de Reye³⁸, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Millar-Fisher, leucoencefalitis perivenosa, entre otras^{39,40}. Esto demuestra claramente, que la sintomatología y signología de las alteraciones neurológicas son variadas y en algunos casos, estos signos pueden pasar inadvertidos en el diagnóstico y llegar a ser fatales. Adicionalmente, la fisiopatología de estas complicaciones, puede ser debida a fenómenos aislados o asociados como encefalopatía portosistémica, anoxia cerebral, hemorragia microcapilar, liberación de productos tóxicos²⁸, edema, congestión vascular e infiltración linfocítica perivascular²⁵.

Hoy en día se reconoce que las manifestaciones neurológicas durante las infecciones por DENV, pueden ocurrir en cualquier caso y como resultado de la infección con cualquier serotipo⁴¹. A pesar de que se sabe poco acerca de los mecanismos que favorecen la infección del SN central por parte del DENV, se propone que la edad de los individuos, los antecedentes genéticos, las infecciones previas por serotipos o genotipos de DENV diferentes, y el estado inmunológico, podrían explicar la habilidad del virus para invadir el SN⁴². Adicionalmente, las manifestaciones neurológicas causadas por los flavivirus, pueden depender del sitio afectado en el SN: las meninges (causan meningitis), el parénquima cerebral (encefalitis) o la médula espinal (mielitis)⁴³.

La asociación entre el diagnóstico de alteraciones neurológicas (consideradas atípicas anteriormente por la OMS) y la infección por DENV, sugiere en primera instancia cambios en el perfil de la enfermedad debidos probablemente a variaciones en el tropismo del virus, que promueven su interacción con diferentes tipos de moléculas y células receptoras. Esto resalta la necesidad de conocer más sobre el virus y los posibles mecanismos que está utilizando para infectar diferentes tipos celulares y tejidos⁴²⁻⁴⁴. Varios reportes en todo el mundo, han documentado el aislamiento de DENV a partir de LCR o de tejido nervioso y la detección de anticuerpos anti-dengue, que apoyan la tesis de que el virus es capaz de invadir, en algunas ocasiones el SN. La frecuencia de la infección por DENV asociada a manifestaciones multisistémicas, entre ellas las neurológicas, aún no está bien definida⁴⁵, sin embargo varios equipos de investigación

en el mundo se han dedicado a estudiar y reportar, los hechos relevantes de dicha sintomatología causada por DENV en los países endémicos.

El primer reporte oficial en el mundo sobre *fiebre rom-pehuesos* con hemorragia, fue publicado por Rush en 1789 y da cuenta de la aparición en varios de los pacientes, de depresión profunda postinfección⁴⁶. En 1924 se reportaron 13 casos de parálisis en un brote en el Pacífico Central y en Grecia en 1928, se diagnosticaron signos de encefalitis en casos fatales de dengue. Adicionalmente durante la II Guerra Mundial, se reportaron varios casos con parálisis, pérdida de sensaciones, delirios, psicosis, depresión y demencia⁴⁷.

Por otra parte, Kho et al., confirmaron por técnicas de virología clásica la presencia de virus y reportaron por primera vez el desarrollo de manifestaciones neurológicas (encefalopatía aguda) en 41 casos⁴⁸. Posteriormente, se reportó en 21 de 30 casos fatales de dengue hemorrágico confirmados por laboratorio, alteraciones como somnolencia, encefalitis y convulsiones⁴⁹.

Entre 1987 y 1998 Pancharoen y Thisyakorn estudiaron 1493 pacientes pediátricos con serología positiva para dengue y reportaron manifestaciones neurológicas en 5.4% de los niños, demostrando una vez más, que las alteraciones del SN se pueden presentar durante la infección por DENV⁵⁰. En 1990, un estudio de 5 casos *post mortem* reveló en todos los cerebros estudiados: edema, congestión vascular y focos de hemorragia, sin embargo, solo un caso presentó infiltrado linfocítico perivascular, compatibles con una leucoencefalitis perivascular. De acuerdo a esto, los autores sugieren que las manifestaciones neurológicas asociadas a DENV, pueden ser debidas a la respuesta inmunológica producida por la infección, favoreciendo el depósito de inmunocomplejos en el tejido y la subsecuente inflamación perivascular y no a la invasión directa del virus en el cerebro⁵¹. Tiempo después, en muestras obtenidas *post mortem*, se identificó en el parénquima cerebral antígeno viral por inmunohistoquímica⁵² y Nogueira et al., lograron aislar virus a partir de cerebro⁵³.

Otros casos que demuestran la neuroinfección por DENV, fueron reportados por Lum et al. (1996) en una serie de 6 casos pediátricos que presentaron encefalitis y cambios electroencefalográficos que fueron confirmados para DENV por aislamiento viral, IgM y PCR en suero y LCR⁵⁴. En otro estudio, Solomon et al., encontraron en Vietnam, que 16 pacientes (4,2%) de 378 que consultaron por enfermedad neurológica, fueron positivos para dengue por aislamiento viral, PCR, e inmunoglobulinas en el suero y LCR y se concluyó que la presencia del virus se debía probablemente a nuevas propiedades neurotrópicas y neurovirulentas del DENV⁵⁵. Finalmente, en algunos casos fatales se encontraron macrófagos CD68+ infectados alojados en encéfalo, sugiriendo que la migración de macrófagos infectados hacia el tejido nervioso puede ser una de las vías utilizadas por el virus para alcanzar e infectar el SN⁵². Adicionalmente, la respuesta inmune pro-inflamatoria acompañada de vasculitis, puede facilitar el acceso del virus independientemente de células transportadoras, por los daños que ocurren en la permeabilidad de la BHE²⁷, tal como lo sugiere Chaturvedi et al., en un modelo de infección en ratones⁵⁶.

En Colombia, el equipo de Pediatría del Hospital Universitario de Santander en Bucaramanga, después de estudiar retrospectivamente más de 900 niños con dengue

hemorrágico entre los años 1992 y 2004, reportaron que 168 de los niños presentaron manifestaciones atípicas del dengue. De estos, el 25% presentaron signos neurológicos (46 pacientes con encefalopatía y 3 con encefalitis) y mayores tasas de mortalidad^{41,57}. En ese momento, los resultados permitieron proponer que la presencia de manifestaciones neurológicas, debería ser uno de los criterios de severidad del dengue, tal como ocurrió en las redefiniciones posteriores.

En Brasil, en el 2008 se reportó un estudio en el que el 21,4% de 101 pacientes con dengue admitidos para hospitalización presentaron principalmente confusión mental, en otros casos descoordinación, disimetrías y hemiparesias. En este estudio, los hallazgos neurológicos no fueron atribuidos a anomalías hematológicas o hipotensión, disfunción renal o coagulopatías, por lo tanto se sugirió que dichos síntomas podían deberse a la infección *per se* del tejido nervioso⁵⁸.

En varios de los reportes revisados, el Síndrome de Guillain-Barré (SGB) aparece frecuentemente como una manifestación asociada al DENV. Por ejemplo, Santos et al., presentaron un caso de una mujer adulta con diagnóstico confirmado de dengue, que siete días después del inicio de la enfermedad, presentó sintomatología sugestiva de polineuropatía desmielinizante (tetraparesia, diplexia facial y arreflexia generalizada). Los hallazgos electromiográficos y de neuroconducción fueron consistentes con el diagnóstico de SGB³⁸.

En el estudio de Brito-Ferreira et al., se reportó que en 41 casos confirmados de dengue, se presentaron manifestaciones neurológicas como encefalitis, mielitis, parálisis facial, poliradiculoneuropatías periféricas, eventos cerebrovasculares hemorrágicos y encefalomielitis diseminada y se detectaron anticuerpos y virus en el LCR, todos ellos dentro de dos momentos de la epidemia de dengue del 2005²³.

En un análisis retrospectivo de 13 pacientes positivos para IgM de dengue y con signos neurológicos, 10 de ellos presentaron pleocitosis, hiperproteínoorraquia y anticuerpos anti-DENV en el LCR⁵⁸. Posteriormente, en el Estado de Ceará (Brasil), se evaluaron retrospectivamente 150 pacientes fallecidos y que tuvieron diagnóstico de alteraciones nerviosas, descartando infecciones por bacterias u hongos. En estos, se definió como un caso positivo para dengue, si la historia clínica del paciente reportaba algún signo o síntoma compatibles con la enfermedad y que alguna prueba de laboratorio (aislamiento viral en el suero, RT-PCR positiva, detección de IgM específica o detección de antígeno NS1), fuera positiva para el virus en suero, LCR o tejidos. Se analizaron 150 muestras de LCR y 109 muestras de sangre/suero y se evaluó la presencia de antígeno viral en cortes histológicos de 120 bloques de tejidos. En el 56% de los casos (84 pacientes) se demostró la presencia de virus por cualquiera de las técnicas y 41 de estos, fueron diagnosticados como encefalitis o meningoencefalitis por DENV, ya que se detectó virus o anticuerpos en el LCR o el cerebro. Este estudio, uno de los más completos para evaluar alteraciones neurológicas por dengue, advierte con razón, sobre la neurovirulencia que podría tener el DENV y señalan además, la dificultad clínica de su diagnóstico, dado que en 19 de 84 pacientes (22,6%) confirmados para el virus, no tenían ningún signo sugestivo de dengue antes de su fallecimiento⁵⁹.

Tabla 1 Reporte de casos con alteraciones neurológicas asociadas a DENV

	Año y Ciudad	Signo de Alteración neurológica	Genero	Confirmación/Serotipo	Desenlace	Ref.
1	1975-1978. Yakarta, Indonesia.	Encefalitis; Tetraparesia Coma/Semicoma	18 H 12 M	Historia Clínica; ELISA IgM. DENV-1 (3); DENV-2 (5); DENV-3 (21); DENV-4 (1)	Fatales (30)	49
2	1995. Sinaloa, México.	Coma; Encefalitis	1H	Historia Clínica; inmunoquímica, RT-PCR. DENV-4	Fatales	28
3	1995. Ho Chi Minh, Vietnam.	Perdida de conciencia; Convulsiones; Encefalitis	14 H 7 M	Historia Clínica; Aislamiento viral; RT-PCR; ELISA IgM; ELISA IgG DENV-1 (1); DENV-2 (3); DENV-3 (6)	Recuperados (20) Recuperación lenta/Secuelas (1)	55
4	1987-1998. Bangkok, Tailandia.	Encefalitis (42); Convulsiones (35); Misceláneos (3)	42 H 38 M	Historia Clínica; ELISA para IgM; RT-PCR	Recuperados (75); Recuperación lenta (1); Fatales (4)	45
5	2001-2002. Rio de Janeiro, Brasil.	Síndrome de Guillain-Barré Encefalomiellorradiculoneuritis	1 H 1 M	Historia Clínica; ELISA para IgM,	Recuperación lenta (2)	39
6	2003. Suecia	Encefalitis	1 H	Historia Clínica; ELISA para IgM,	Recuperado	60
7	1997. Salvador, Brasil	Síndrome de Guillain-Barré	1 M	Historia Clínica; ELISA IgM	Recuperación.	80
8	1997 (Marzo a Julio); 2002 (Febrero a Mayo). Recife, Brasil	Encefalitis; Alteraciones medulares; Alteraciones nervios periféricos	41*	Historia Clínica; Signos clínicos compatibles para dengue. Ningún serotipo reportado.	No reportado.	23
9	2004. Singapur	Alteracion Hipocampal	1 H	Historia Clínica; RT-PCR; ELISA IgM	Recuperación	27
10	2003-2005. India	Encefalopatías; Debilidad muscular; Meningoencefalitis	12 H 5 M	Historia Clínica; ELISA para IgM,	Recuperados (11); Recuperación lenta/Secuelas (3); Fatales (3)	82
11	1992 a 2004. Bucaramanga, Colombia.	Encefalitis; Encefalopatías	23 H 26 M	Historia Clínica; ELISA para IgM; inhibición de la hemaglutinación	Recuperados (40); Recuperación lenta/Secuelas (3); Fatales (6)	57
12	2008. Singapur	Neuropatía frénica; Parálisis diafragmática	1 H	Historia Clínica	Recuperado.	30
13	2004-2006. Karachi, Pakistán.	Encefalitis; Mielitis	1 H 5 M	Historia Clínica; ELISA IgM	Recuperados (4); Fatales (2)	24
14	2003. Puerto Rico	Encefalitis; Meningitis aséptica	5 H 6 M	Historia Clínica; Aislamiento viral, ELISA para IgM. DENV-2 (1); DENV-3 (1)	Recuperados (7); Recuperación lenta/Secuelas (2), Fatales (2)	84
15	2002 enero-abril. 2007- 2008. Rio de Janeiro, Brasil.	Mielitis (3); Neuromielitis óptica (1) Encefalitis (1); Síndrome de Guillain-Barré (5)	4 H 6 M	Historia Clínica; ELISA IgM; ELISA IgG.	Recuperados (4); Recuperación lenta/Secuelas (4); Desconocido (2)	83
16	2005 al 2008. Ceará, Brasil	Encefalitis (46,8%); Meningoencefalitis (34,1%); Meningitis (19,5%)	17 H 24 M	Aislamiento viral, RT-PCR, IHQ, Elisa para NS1, ELISA para IgM DENV-2 (3); DENV-3 (4)	Fatales	34
17	2013. Kuala Lumpur, Malasia.	Parkinsonismo	1 H	Historia Clínica; Elisa NS1; ELISA IgG, ELISA IgM	Recuperación lenta/Secuelas	81

Estudio de casos o retrospectivos reportados en diferentes años y ciudades del mundo.

(H) hombres, (M) mujeres, * No reportado.

Números entre parentesis: número de casos con cada uno de los serotipos, signos o desenlace presentado.

Este mismo grupo de autores, en un estudio posterior, reportó que 8 pacientes de 209 con diagnóstico de meningitis o meningoencefalitis fueron positivos para dengue (3,8%). Aunque esta cifra es similar a la reportada previamente, es claro que la infección y el desarrollo de la enfermedad fue un factor de riesgo para desarrollar una encefalitis fatal, pues el 14,8% de los fallecidos fueron dengue positivos, mientras que el 2,2% fueron dengue negativos (OR= 6,7)³⁴. Por lo tanto los autores sugieren, que mientras los pacientes no muestren signos de dengue grave que permitieran predecir la fatalidad, es necesario hacer una vigilancia más acuciosa de los casos de encefalitis que se presentan en regiones endémicas para dengue, incluyendo turistas que hayan visitado zonas endémicas, como se reportó en un viajero escandinavo⁶⁰ (Tabla 1).

Evidencia experimental *in vitro* e *in vivo*

Es poco lo que se conoce acerca del neurotropismo y neuroinfección por DENV, esto se debe en parte, por la ausencia de un modelo animal que reproduzca completamente los signos y síntomas característicos de la enfermedad y que permitan conocer los posibles mecanismos asociados a la neuropatología⁶¹. Los modelos de infección en ratones son los más estudiados y para reproducir algunos signos de la enfermedad, se requiere de la modificación de factores virales, del hospedero o ambos⁶². De acuerdo a esto, se ha sugerido que las neuronas son el principal sitio de replicación viral dentro del SN⁶³, sin embargo, otros autores han reportado la replicación del virus en “*ciertas células gliales*” de ratones infectados, sin una distinción clara entre astrocitos y microglía⁶⁴.

Estos resultados sugieren entre otros aspectos, que el virus posee una gran capacidad de adaptación e interactúa con diferentes moléculas para infectar las diferentes poblaciones celulares del tejido nervioso. Al respecto, en 1997, se sugirió que una proteína de 65 kDa presente en células de neuroblastoma humano (SK-N-SH), podría actuar como un posible receptor viral⁶⁵. Posteriormente, se reportó que las proteínas HSP90 y HSP70 podrían actuar como receptores o correceptores virales en células SH-SY5Y, ya que la incubación previa a la infección, con anticuerpos contra ambas proteínas, redujo considerablemente la infección y producción de virus⁶⁶.

In vivo, la inoculación intracerebral (i.c) de DENV en ratones adultos o neonatos, indujo un aumento en la producción de antígenos virales a través del tiempo, sugiriendo la replicación activa del virus en el tejido⁶⁷. Posteriormente, Chaturvedi et al., en 1991 demostraron que el DENV traspasa la BHE, lo cual podría favorecer el paso de células infectadas y mediadores inflamatorios aumentando la infección⁵⁶ y por consiguiente los daños en el tejido, especialmente en corteza cerebral, en ganglios basales e hipocampo^{68,69}. En el 2012, nuestro grupo, reportó un modelo de neuroinfección y neuropatogenia por DENV en ratones de diferentes edades post-natales, inoculados por la vía intraperitoneal, con una cepa de DENV-4 neuroadaptada denominada D4MB-6. Este virus, evidenció que se unía a los proteoglicanos de la membrana celular, infectó diferentes poblaciones celulares como neuronas, microglia y oligodendrocitos, se replicó exitosamente en el tejido, e indujo la

alteración de la arquitectura cortical, hipocampal y del tallo cerebral⁷⁰.

La encefalitis observada en estos ratones, se relacionó con altos títulos virales, con cambios en la permeabilidad vascular y de la BHE y con la activación de la respuesta inmune local, que indujo la activación glial, la infiltración leucocitaria (linfocitos y macrófagos), la dilatación capilar y hemorragias parenquimatosas en ratones de 2 y 7 días postnatales (dpn), pero no en ratones de 14 o 21 dpn, lo cual sugiere que la inmadurez del tejido nervioso aumenta la susceptibilidad a la infección y favorece la alteración neuronal durante la misma⁷⁰. Esto último fue reportado previamente por Ogata et al., quienes demostraron que la edad es un factor determinante durante la infección con el JEV, sugiriendo que la neurosusceptibilidad fue menor en los animales adultos⁴⁴.

En un estudio similar, Castorena et al., revelaron que las neuronas humanas diferenciadas sufren menos daño citopático durante la infección con el Virus de la Encefalitis Equina Occidental (WEEV) que las células inmaduras⁷¹. Por lo tanto, es posible suponer que el grado de madurez fisiológica y neuronal, sea uno de los factores que aumenta la susceptibilidad a la neuroinfección por DENV en niños menores de 15 años.

Mecanismos asociados a la neuropatogenia

Los aspectos moleculares inducidos por la infección con el DENV y asociados a los daños sobre el tejido nervioso son poco conocidos. An et al., determinaron que la principal respuesta patológica a la infección en SN fue la necrosis neuronal, evaluada por los cambios morfológicos en las células²⁹. En 1996 Desprès et al., demostraron que la infección con dos cepas de DENV-1, indujo apoptosis de células de neuroblastoma murino (Neuro2a) asociada a la acumulación de proteínas virales en el RER⁶⁸.

Posteriormente, se confirmó *in vivo* la fragmentación de DNA y la muerte de las neuronas infectadas en ratones albinos inoculados por vía intracerebral, con el DENV-1⁶⁹, sugiriendo que la muerte celular es el principal daño del tejido asociado a la neuroinfección por DENV-1, la cual podría ser debida a algunas mutaciones puntuales en la proteína E y NS3⁷². Posteriormente Catteau et al., demostraron que 9 aminoácidos del extremo carboxi-terminal de la proteína M, tiene propiedades pro-apoptóticas en las células Neuro2a. Este péptido (denominado ApoptoM) fue identificado en los 4 serotipos del virus e indujo cambios en el potencial de membrana mitocondrial y activó la caspasa 3, sin la participación de la caspasa 9^{73,74}, sugiriendo el potencial apoptogénico de las proteínas virales, sin embargo hasta el momento este es el único reporte que sugiere este efecto.

Adicional a la muerte celular, la respuesta inmune local y sistémica podría inducir la disfunción neuronal durante la infección por DENV. La exacerbada respuesta inmune que se presenta durante la infección por DENV es un signo clásico de la enfermedad, sin embargo los factores virales y del hospedero que la inducen, no son del todo conocidos. En el suero de pacientes infectados con DENV, se han detectado algunos mediadores solubles como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa) y algunas interleucinas como IL-1 β , 2, 4, 6, 7, 8, 10, 13, 18, quimocinas como MCP-1 e interferones tipo I y II⁷⁵. Estos mediadores, también han sido

detectados durante la neuroinfección por virus como DENV, WNV, JEV y TBEV^{75,76}, e inducen la activación de los astrocitos y de las células de la microglía, lo cual se evidencia por cambios morfológicos y por la expresión de moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas pro- y anti-inflamatorias que intentan contrarrestar la infección y reparar los daños en el tejido⁷⁷. Esta respuesta junto a la respuesta inmune extraneural, favorecen la infiltración de las células inmunes al parénquima cerebral, aumentando la inflamación y los daños en el tejido⁷⁸. Es posible que estos fenómenos también se estén presentando durante la neuroinfección por DENV, pues con cada vez mayor frecuencia se reportan casos con un componente y sobre todo, se investigan a profundidad⁷⁹.

Conclusión

La evidencia clínica aquí referenciada, demuestra que durante la infección por dengue, se pueden presentar algunos signos neurológicos asociados a esta. Por la frecuencia e importancia de estos signos, la OMS en el 2009 los incluyó dentro de los criterios de diagnóstico y manejo de la enfermedad, con miras hacer un mejor tratamiento de la enfermedad severa. Sin embargo, hasta el momento no se conocen completamente los mecanismos celulares y moleculares que promueven la aparición de estos signos. En algunos casos, se han detectado anticuerpos específicos contra el virus en el LCR, en otros, se ha detectado antígeno o RNA viral, lo que sugiere la invasión directa del virus dentro del tejido nervioso. Esto último, podría favorecer la disfunción endotelial y la subsecuente aparición de edema, hemorragias o anoxia, que en conjunto permitirían el ingreso de virus, la infección y la aparición de algunos de los signos descritos anteriormente, sin descartar el transporte axonal retrogrado o el ingreso de células inmunes infectadas al tejido nervioso, como otros posibles mecanismos de ingreso del virus al tejido.

Aunque las manifestaciones neurológicas, se pueden presentar durante el desarrollo del dengue leve o grave, en la mayoría de los reportes el diagnóstico de alteraciones neurológicas se relacionan con altas tasas de mortalidad y/o secuelas de mayor duración, incluso, en algunos casos las manifestaciones neuropatológicas, pueden ser el único signo de dengue severo. Esta complejidad, sumada a las dificultades que existen en Colombia para el correcto diagnóstico de la enfermedad, hace necesaria la sensibilización de los profesionales de la salud para que conozcan el carácter multifactorial de la enfermedad e incluyan durante el examen médico en las zonas endémicas, la evaluación de los signos y síntomas que sugieran alteraciones neurológicas por dengue. Estas consideraciones resaltan la necesidad de implementar en el algoritmo de diagnóstico la búsqueda activa de anticuerpos, antígeno o ARN viral en el LCR, lo cual podría ayudar a orientar el manejo, disminuyendo la carga de la enfermedad y favoreciendo una atención más adecuada, que reduzca la frecuencia de pacientes con secuelas en la función sensorial o motora asociada a la infección por DENV.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la División de Investigaciones de la Universidad El Bosque, por la financiación del proyecto

PCI-2011-219 y a COLCIENCIAS por la financiación, Programa 5015-537-30843, Contrato 360-2011.

Bibliografía

1. de Rezende JM. Linguagem Médica Notas históricas e filológicas sobre a palavra dengue. *Rev Patol Trop.* 1997;26:375-80.
2. Dengue. Dengue haemorrhagic fever and Dengue shock syndrome in the context of the integrated management of childhood illness. WHO. 2005.
3. Diallo M, Ba Y, Sall AA, Diop OM, Ndione JA, Mondo M, Girault L, Mathiot C. Amplification of the sylvatic cycle of dengue virus type 2, Senegal, 1999-2000: Entomologic findings and epidemiologic considerations. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:362-7.
4. Report of WHO technical working group meeting on dengue prevention and control. WHO 2012.
5. Santacoloma L, Chaves B, Brochero H. Estado de la susceptibilidad de poblaciones naturales del vector del dengue a insecticidas en trece localidades de Colombia. *Biomédica.* 2012;32:333-43.
6. Informe Dengue, 2005. Subdirección de vigilancia y control en salud pública. Instituto Nacional de Salud 2005.
7. Boletín Epidemiológico Semanal, Semana epidemiológica 52 de 2010 (26 de diciembre al 1 de enero de 2011). Instituto Nacional de Salud 2010.
8. Romero L. Informe del evento Dengue séptimo periodo epidemiológico del año 2013. En: Dirección vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Instituto Nacional de Salud.; 2013.
9. Tolle M. Mosquito-borne diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2009;39:97-140.
10. Lindenbach B, Thiel H, Rice C. Flaviviridae: the virus and their replication. En: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*, vol. 1, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins; 2007. p. 1101-52.
11. Uchil P, Kumar A, Satchidanandam V. Nuclear localization of flavivirus RNA synthesis in infected cells. *J Virol.* 2006;80:5451-64.
12. Velandia M, Castellanos J. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio.* 2011;15:33-43.
13. Handbook for clinical management for dengue. WHO 2012.
14. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009.
15. Lin C, Huang Y, Shu P, Wu H, Lin Y, Yeh T, et al. Characteristic of dengue disease in Taiwan: 2002-2007. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82:731-9.
16. Malavige G, Fernando S, Fernando D, Seneviratn S. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004;80:588-601.
17. Low J, Ong A, Tan L, Chatterji S, Chow A, Lim W, et al. The Early Clinical Features of Dengue in Adults: Challenges for Early Clinical Diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5: e1191.
18. Lee M, Hwang K, Chen T, Lu P, Chen T. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39:121-9.
19. Pancharoen C, Rungsarannont A, Thisyakorn U. Hepatic dysfunction in dengue patients with various severity. *J Med Assoc Thai.* 2002;85 Suppl 1:S298-301.
20. Salgado D, Panqueba C, Castro D, R Vega M, Rodríguez J. Myocarditis in children affected by dengue hemorrhagic fever in a teaching hospital in Colombia. *Rev Salud Publica.* 2009;11:591-600.
21. Wiwanitkit V. Acute renal failure in the fatal cases of dengue hemorrhagic fever, a summary in Thai death cases. *Ren Fail.* 2005;27:647.
22. Jackson S, Hann-Chu J, Chia P, Morgan O, Ng L. Dengue Encephalitis. En: Ruzek D, editor. *Flavivirus Encephalitis*. Croacia: InTech; 2011. p. 71-88.

23. Brito-Ferreira M, Gomes C, Alvarenga C, Dórenlas S. Manifestações neurológicas de dengue. Estudo de 41 casos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:488-93.
24. Wasay M, Channa R, Jumani M, Shabbir G, Muhammad A, Zafar A. Encephalitis and myelitis associated with dengue viral infection. Clinical and neuroimaging features. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110:635-40.
25. Sips G, Wilschut J, Smit J. Neuroinvasive flavivirus infections. *Rev Med Virol*. 2012;22:69-87.
26. Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Neurol India*. 2010;58:585-91.
27. Yeo P, Pinheiro L, Tong P, Lim P, Sitoh Y. Hippocampal involvement in dengue fever. *Singapore Med J*. 2005;46:647-50.
28. Ramos C, Sánchez G, Pando R, Baquera J, Hernández D, Mota J, et al. Dengue virus in the brain of a fatal case of hemorrhagic dengue fever. *J Neurovirol*. 1998;4:465-8.
29. An J, Zhou DS, Kawasaki K, Yasui K. The pathogenesis of spinal cord involvement in dengue virus infection. *Virchows Arch*. 2003;442:472-81.
30. Chien J, Ong A, Low S. An unusual complication of dengue infection. *Singapore Med J*. 2008;49:e340-2.
31. Bhamarapravati N, Tuchinda P, Boonyapaknavik V. Pathology of Thailand haemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Ann Trop Med Parasitol*. 1967;61:500-10.
32. Domingues R, Kuster G, Onuki de Castro F, Souza V, Levi J, Pannuti C. Headache features in patients with dengue virus infection. *Cephalalgia*. 2006;26:879-82.
33. Cabrera J, Lopes O, Hernández E. Alteraciones electroencefalográficas en la fiebre hemorrágica de dengue. Revisión sobre sus manifestaciones neurológicas. *Rev Cub Med*. 1984;23:468-78.
34. Araújo F, Nogueira R, de Sousa M, Perdigão A, Cavalcanti L, Brilhante R, et al. Dengue in Patients with Central Nervous System Manifestations, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:677-9.
35. Solomon T. Exotic and emerging viral encephalitides. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:411-8.
36. Estrada R. Sobre los síndromes neurológicos que han ocurrido durante nuestras dos recientes epidemias por virus dengue y sus posibles interrelaciones. *Rev Cub Hig Epid*. 1983;21:105-13.
37. García-Rivera E, Rigau-Pérez J. Encephalitis and dengue. *Lancet*. 2002;360:261.
38. Santos N, Azoubel A, Lopes A, Costa G, Bacellar A. Guillain-Barré Syndrome in the course of dengue. Case report *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:144-6.
39. Soares S, da Cunha A, Cardoso-de Almeida A, Carod-Artal F, De Freitas A. Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol*. 2004;39:233-7.
40. Kumar R, Tripathi S, Tambe J, Arora V, Srivastava A, Nag V. Dengue encephalopathy in children in Northern India: clinical features and comparison with non dengue. *J Neurol Sci*. 2008;269:41-8.
41. Méndez A, González G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. *Biomédica*. 2003;23:180-93.
42. Velandia M, Castellanos JE. Flavivirus Neurotropism, Neuroinvasion, Neurovirulence and Neurosusceptibility Clues to Understanding Flavivirus- and Dengue-Induced Encephalitis. En: García ML, Romanowski V, editores. *Viral Genomes - Molecular Structure, Diversity, Gene Expression Mechanisms and Host-Virus Interactions*. Croacia: InTech; 2012. p. 219-40.
43. Domingues R, Kuster G, Onuki-Castro F, Souza V, Levi J, Pannuti C. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci*. 2008;267:36-40.
44. Ogata A, Nagashima K, Hall W, Ichikawa M, Kimura-Kuroda J, Yasui K. Japanese Encephalitis Virus Neurotropism is dependent on the degree of neuronal maturity. *J Virol*. 1991;65:880-6.
45. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health*. 2007;12:1087-95.
46. Rush B. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. En: *Med Inquiries & Observations*. Philadelphia PA: Prichard and Hall; 1789. p. 89-100.
47. Lam SK. Dengue infections with central nervous system manifestations. *Neurol J Southeast Asia*. 1996;1:3-6.
48. Kho L, Sumarmo Wulur H, Jahja E, Gubler D. Dengue hemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1981;12:83-6.
49. Sumarmo Wulur H, Jahja E, Gubler D, Suharyono W, Sorensen K. Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia. *Bull World Health Organ*. 1983;61:693-701.
50. Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestations in Dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32:341-5.
51. Chimelli L, Hahn M, Netto M, Ramos R, Dias M, Gray F. Dengue: neuropathological findings in 5 fatal cases from Brazil. *Clin Neuropathol*. 1990;9:157-62.
52. Miagostovich MP, Ramos RG, Nicol AF, Nogueira RM, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Marchevsky RS, Mesquita RP, Schatzmayr HG. Retrospective study on dengue fatal cases. *Clin Neuropathol*. 1997;16:204-8.
53. Nogueira R, Filippis A, Coelho J, Sequeira P, Schatzmayr H, Paiva F, et al. Dengue virus infection of the central nervous system (CNS): a case report from Brazil. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33:68-71.
54. Lum L, Lam S, Choy Y, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg*. 1996;54:256-9.
55. Solomon T, Dung N, Vaughn D, Kneen R, Thao L, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet*. 2000;355:1053-9.
56. Chaturvedi U, Dhawan R, Khanna M, Mathur A. Breakdown of the blood-brain barrier during dengue virus infection of mice. *J Gen Virol*. 1991;72:859-66.
57. Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006;26:61-70.
58. Soares C, Faria L, Peralta J, de Freitas M, Puccioni-Sohler M. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *J Neurol Sci*. 2006;249:19-24.
59. Araújo F, Araújo M, Nogueira R, Brilhante R, Oliveira D, Rocha M, et al. Central nervous system involvement in dengue: A study in fatal cases from a dengue endemic area. *Neurology*. 2012;78:736-42.
60. Nilsson J, Vene S, Lars M. Dengue encephalitis in a Swedish traveller returning from Thailand. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:776-8.
61. Charlier N, Leyssen P, De Clercq E, Neyts J. Rodent models for the study of the therapy against flavivirus infections. *Antiviral Res*. 2004;63:67-77.
62. McMinn P. The molecular basis of virulence of the encefalitogenic flaviviruses. *J Gen Virol*. 1997;78:2711-22.
63. Brandt WE, Cardiff RD, Russell PK. Dengue virions and antigens in brain and serum of infected mice. *J Virol*. 1970;6:500-6.
64. Imbert J, Guevara P, Ramos-Castaneda J, Ramos C, Sotelo J. Dengue virus infects mouse cultured neurons but not astrocytes. *J Med Virol*. 1994;42:228-33.
65. Ramos-Castaneda J, Imbert J, Barrón B, Ramos C. A 65-kDa trypsin-sensible membrane cell protein as a possible receptor for dengue virus in cultured neuroblastoma cells. *J Neurovirol*. 1997;3:435-40.
66. Reyes-Del Valle J, Chávez-Salinas S, Medina F, Del Angel R. Heat shock protein 90 and heat shock protein 70 are components of dengue virus receptor complex in human cells. *J Virol*. 2005;79:4557-67.
67. Sánchez-Burgos G, Hernández-Pando R, Campbell I, Ramos-Castañeda Ramos C. Cytokine production in brain of mice experimentally infected with dengue virus. *Neuroreport*. 2004;15:37-42.

68. Desprès P, Flamand M, Ceccaldi P, Deubel V. Human isolates of dengue type 1 virus induce apoptosis in mouse neuroblastoma cells. *J Virol*. 1996;70:4090–6.
69. Desprès P, Frenkiel M, Ceccaldi P, Duarte dos Santos C, Deubel V. Apoptosis in the mouse central nervous system in response to infection with mouse neurovirulent dengue virus. *J Virol*. 1998;72:823–9.
70. Velandia M, Acosta O, Castellanos JE. In vivo infection by a neuroinvasive neurovirulent dengue virus. *J Neurovirol*. 2012;18:374–87.
71. Castorena K, Peltier D, Penga W, Millera D. Maturation-dependent responses of human neuronal cells to western equine encephalitis virus infection and type I interferons. *Virology*. 2008;372:208–20.
72. Duarte dos Santos C, Frenkiel M, Courageot M, Rocha C, Vazeille-Falcoz M, Wien M, et al. Determinants in the envelope E protein and viral RNA helicase NS3 that influence the induction of apoptosis in response to infection with dengue type 1 virus. *Virology*. 2000;274:292–308.
73. Catteau A, Kalinina O, Wagner M, Deubel V, Courageot M, Desprès P. Dengue virus M protein contains a proapoptotic sequence referred to as ApoptoM. *J Gen Virol*. 2003;84:2781–93.
74. Catteau A, Roué G, Yuste V, Susin S, Desprès P. Expression of dengue ApoptoM sequence results in disruption of mitochondrial potential and caspase activation. *Biochimie*. 2003;85:789–93.
75. Griffin D. Immune responses to RNA-Virus infections of the CNS. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:493–502.
76. Bordignon J, Probst C, Mosimann A, Pavoni D, Stella V, Buck G, et al. Expression profile of interferon stimulated genes in central nervous system of mice infected with dengue virus type-1. *Virology*. 2008;377:319–29.
77. Shrestha B, Gottlieb D, Diamond M. Infection and injury of neurons by West Nile Encephalitis virus. *J Virol*. 2003;77:13203–13.
78. Rebenko N, Liu L, Cardona A, Ransohoff R. Chemokines, mononuclear cells and the nervous system: heaven (or hell) is in the details. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:683–9.
79. Irani D, Griffin D. Regulation of lymphocyte homing into the brain during viral encephalitis at various stages of infections. *J Immunol*. 1996;156:3850–7.
80. Leão R, Oikawa T, Rosa E, Yamaki J, Rodríguez S, Vasconcelos H, et al. Isolation of dengue 2 virus from a patient with central nervous system involvement (transverse myelitis). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:401–4.
81. Azmin S, Sahathevan R, Suehazlyn Z, Law Z, Rabani R, Nafisah W, et al. Post-dengue parkinsonism. *BMC Infect Dis*. 2013;13:179.
82. Misra U, Kalita J, Syam U, Dhole T. Neurological manifestations of dengue virus infection. *J Neurol Sci*. 2006;244:117–22.
83. Puccioni-Sohler M, Soares C, Papaiz-Alvarenga R, Castro M, Faria L, Peralta J. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology*. 2009;73:1413–7.
84. García-Rivera E, Vorndam V, Rigau-Pérez J. Use of an Enhanced Surveillance System for Encephalitis and Aseptic Meningitis for the Detection of Neurological Manifestations of Dengue in Puerto Rico, 2003. *P R Health Sci J*. 2009;28:114–20.