



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Polimorfismo del receptor FcγRIIa y su posible relación con las manifestaciones clínicas del dengue

Gissel García^{a,*}, Daniel González^b, Lizet Sánchez^c, Ana B. Pérez^a, Beatriz Sierra^a y María G. Guzmán^a

^a Departamento de Virología, Centro Colaborador para el estudio del Dengue y su Vector, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba

^b Departamento de Atención Médica, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba

^c Departamento de Epidemiología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de noviembre de 2011

Aceptado el 27 de mayo de 2012

On-line el 18 de julio de 2012

Palabras clave:

Dengue
Polimorfismo
Receptor
Sangrado

R E S U M E N

Introducción: Los cambios fisiopatológicos que determinan la severidad del dengue son aún poco conocidos, de ahí la importancia de aclarar su posible relación con la genética del huésped.

Métodos: Se determinó la posible asociación entre las variantes genéticas del receptor FcγRIIa y signos clínicos en individuos que sufrieron la infección por dengue en 2006 empleando tablas de contingencia.

Resultados: Solo el sangrado mostró asociación significativa para el genotipo HH (80%).

Conclusiones: En la infección clínica por dengue el sangrado podría estar relacionado al receptor FcγRIIa-HH.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Low-affinity Fcγ receptor IIa gene polymorphism and dengue bleeding disorder

A B S T R A C T

Introduction: The pathophysiological changes that determine the severity of dengue are still not well known, therefore it is important to study the probable relationship with the host genetic.

Methods: We analyzed the possible association between the FcγRIIa polymorphism and clinical signs in individuals who suffered dengue infection in 2006, using contingency tables.

Results: We found that bleeding was significantly associated to FcγRIIa H/H131 genotype (80%).

Conclusion: Our results suggest that in clinical dengue infection the bleeding could be associated to FcγRIIa H/H131 genotype.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Dengue
Polymorphism
Receptor
Bleeding

Introducción

El dengue, que en su acepción más universal designa la infección del hombre por los virus dengue (VD), es la enfermedad viral de mayor prevalencia mundial transmitida por artrópodos. En las Américas se reporta el mayor incremento entre los años 2000-2007, con 4,7 millones de casos¹. Cuba constituye una excepción en la región, con epidemias delimitadas en el tiempo (1977, 1981, 2007, 2001)^{2,3} y brotes esporádicos (2006)⁴. Esta situación particular constituye un escenario favorable para realizar estudios genéticos, pues permite una mejor estratificación de la muestra, lo cual es muy difícil de lograr en países donde esta enfermedad es endémica⁵.

En el desarrollo de los cuadros clínicos que caracterizan la enfermedad por dengue, la fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y la fiebre dengue (FD) influyen factores relacionados con el ambiente (densidad del vector, infección secundaria, intervalo, endemidad), el virus (carga viral, virulencia, serotipo) y el huésped (genes, enfermedades crónicas, edad, raza, respuesta inmune)³.

En lo fundamental, la salida de plasma y el sangrado son los 2 cambios fisiopatológicos que determinan la severidad de la FHD⁶. Sin embargo, poco se conoce sobre la patogénesis del sangrado en la FHD.

Recientemente reportamos la asociación del polimorfismo del receptor FcγRIIa HH respecto a la enfermedad por dengue en un grupo de individuos cubanos adultos con antecedentes de FHD, FD o infección asintomática⁵.

Considerando que las diferentes variantes genéticas del receptor FcγRIIa mostraron estar asociadas a la susceptibilidad o protección

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gmd@ipk.sld.cu (G. García).

Tabla 1
Relación entre los síntomas clínicos recogidos en la etapa aguda con las variantes polimórficas del receptor FcγRIIIa

FcγRIIIa Genotipo	Efusión pleural		Sangrado		Signos clínicos de alarma		Citólisis hepática		Hemoconcentración		Trombocitopenia	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
RR	12	18	13	17	19	11	21	9	6	24	18	11
HH	10	12	18	4	16	6	17	5	9	13	16	6
HR	6	26	15	17	14	18	19	13	6	26	17	15
Total	28	56	46	38	49	35	57	27	21	63	51	32
	p=0,077		p=0,012		p=0,083		p=0,366		p=0,133		p=0,346	

Los números en la tabla representan el total de individuos con (+) o sin signos clínicos (-).

El análisis total de χ^2 mostró que solo para el sangrado se evidencian diferencias significativas ($p=0,012$).

Efusión pleural: salida de líquido hacia los pulmones. *Sangrado*: se incluyen sangrados de piel, como equimosis y petequias, epistaxis, gingivorragia, metrorragia. *Signos clínicos de alarma*: en nuestro caso se agrupan en esta variable la presencia de dolor abdominal y vómitos. El tratamiento de los signos de alarma hace que pueda abortarse el cuadro hemorrágico. *Citolisis hepática*: más de 1.000 unidades de transaminasa, según los documentos de la OMS/OPS. *Hemoconcentración*: aumento del hematocrito en un 20% o más. *Trombocitopenia*: disminución del recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³ (límite inferior de la normalidad de la cantidad de plaquetas en sangre).

frente a la forma grave del dengue, nos preguntábamos si estas no podrían estar asociadas también con los signos clínicos de severidad en la etapa aguda.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo en 84 individuos con edad media de 41,46 años (valor mínimo 21 y máximo 81 años) ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) durante la epidemia del 2006 por VD4⁴. Los mismos fueron diagnosticados según los criterios establecidos por la OMS⁷, confirmando la infección mediante la detección de IgM en suero^{5,8}. En la muestra predominaron el sexo femenino (70%) y el color de la piel blanco (62,1%). Para determinar el polimorfismo del gen del receptor FcγRIIIa, empleamos el protocolo descrito por Bazilio et al.^{5,9}. Este estudio contó con la aprobación de los comités de ética y científico del IPK, así como del comité de ética de la OMS.

Análisis estadístico

Los genotipos del receptor FcγRIIIa (R/R131, H/H131, R/H131) y los signos clínicos detectados durante la etapa aguda fueron comparados empleando las tablas de contingencia, utilizando el estadígrafo χ^2 , tomándose como valor significativo una $p < 0,05$. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 11.5.1.

Resultados

El análisis mostró que, de los signos clínicos observados en la etapa aguda (efusión pleural, sangrado, signos clínicos de alarma, citólisis hepática, hemoconcentración y trombocitopenia), solo para el sangrado las diferencias fueron significativas y las mismas se asociaron a la forma polimórfica HH (80%) (tabla 1). Las asociaciones con las características demográficas no fueron significativas (datos no mostrados).

Discusión

La hemostasia es mantenida por el balance entre la coagulación y la fibrinólisis. Las infecciones sistémicas provocan, en ocasiones, un desequilibrio entre ambos procesos al producir, entre otros, grandes cantidades de factor tisular PAI (del inglés *endothelial-derived plasminogen activator inhibitor*) así como de factor de von Willebrand, los cuales pueden romper la hemostasia y provocar una trombosis intravascular, sangrado o ambos⁶.

En la FHD la activación de la coagulación y la fibrinólisis está relacionada con el incremento de los niveles de citoquinas que actúan sobre el endotelio vascular, destacándose el TNF α , IL-1 β ,

IL-6 y factores como el PAI-1⁶. Se plantea que durante una infección secundaria los anticuerpos anti-dengue preexistentes incrementan la infección en monocitos y macrófagos a través de los receptores Fc localizados en su superficie. Un mayor número de monocitos infectados podría resultar en una gran activación de linfocitos T, y esto llevaría a la producción exagerada de las citoquinas anteriormente mencionada, lo que, en consecuencia, provocaría la activación de la fibrinólisis⁶. Esto indica que, contrariamente a lo que tiene lugar en condiciones fisiológicas, se establece la activación primaria de la fibrinólisis y posteriormente de la coagulación, rompiendo así con el equilibrio homeostático.

Recientemente, el genotipo FcγRIIIa-H/H131 se asoció significativamente al desarrollo de enfermedad por dengue, mientras que el genotipo FcγRIIIa-R/R131 predominó en individuos asintomáticos. Una posible explicación es que en estos últimos se facilite la unión eficiente de los inmunocomplejos, permitiendo la eliminación de la infección. El genotipo HH, por el contrario, podría favorecer la evasión del sistema proteolítico y la diseminación de la infección a través de la ADA⁵.

El polimorfismo Fc también se ha visto asociado a enfermedades hematológicas. Se plantea que, aparentemente, la trombosis ocurre mayormente en los individuos que poseen la variante genética RR del receptor FcγRIIIa en las plaquetas por activación sostenida de estas¹⁰.

A partir de nuestros resultados y teniendo en cuenta lo referido en la literatura, podemos hipotetizar que en los individuos con polimorfismo HH en la posición 131 del gen que codifica para receptor FcγRIIIa, contrariamente a aquellos con la variante RR, podría inducirse una activación deficiente de las plaquetas y, en consecuencia, una lenta activación del proceso de coagulación y control del sangrado.

En nuestro conocimiento, este trabajo constituye la primera aproximación a la asociación de los signos clínicos con la genética del huésped. La fortaleza en las asociaciones encontradas entre el polimorfismo del receptor FcγRIIIa y el sangrado indican que en este sentido deben realizarse otros estudios en los que se tengan en cuenta no solo un mayor número de muestras sino también la infección por otros serotipos virales.

Financiación

Esta investigación recibió financiación de UNICEF/UNDP/World Bank/OMS Programa Especial para la investigación y Entrenamiento en Medicina Tropical (TDR).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Axel Kroeger (TDR/OMS) por su apoyo en esta investigación. Y al Dr. Luis Fonte Galindo por la revisión de este trabajo.

Bibliografía

- Weinhold B. Americas' dengue escalation is real-and shifting. *Environ Health Perspect.* 2010;118:117.
- Guzmán MG, Kourí G. Dengue in Cuba: research strategy to support dengue control. *Lancet.* 2009;374:1660–1.
- Guzman MG, Kouri G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987–2007. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:522–3.
- Report to PAHO/WHO-Cuba from the Ministry of Public Health of Cuba, received by the PAHO Regional Program on Dengue based at PAHO-Panama. EID Updates (revista electrónica). *Dengue Outbreak in Cuba, 2006.* Vol. 3, No. 1 (24 October 2006). Disponible en: <http://www.paho.org/English/ad/dpc/cd/eid-eer-2006-oct-24.htm>
- García G, Sierra B, Pérez AB, Aguirre E, Rosado I, González N, et al. Asymptomatic dengue infection in a Cuban population confirms the protective role of the RR variant of the Fcγ3A polymorphism. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82:1153–6.
- Mairuhu AT, Mac Gillavry MR, Setiati TE, Soemantri A, ten Cate H, Brandjes DP, et al. Is clinical outcome of dengue-virus infections influenced by coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:33–41.
- WHO. *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment.* En: *Prevention and Control.* 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
- Vazquez S, Valdes O, Pupo M, Delgado I, Alvarez M, Pelegrino JL, et al. MAC-ELISA and ELISA inhibition methods for detection of antibodies after yellow fever vaccination. *J Virol Methods.* 2003;110:179–84.
- Bazilio AP, Viana VST, Toledo R, Woronik V, Bonfá E, Monteiro RC. Fcγ3A R11a polymorphism: a susceptibility factor for immune complex-mediated lupus nephritis in Brazilian patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1427–31.
- Trikalinos TA, Karassa FB, Ioannidis JP. Meta-analysis of the association between low-affinity Fcγ3A receptor gene polymorphisms and hematologic and autoimmune disease. *Blood.* 2001;98:1634–5.