

Dengue-feber

En oversigt

Lise Fonsmark og Erik Deichmann Heegaard

Dengue-virus overføres med myg og forårsager dengue-feber/dengue-hæmorrhagisk feber. Sygdommen manifesterer sig forskelligt, fra subkliniske tilfælde til varierende grader af influenzalignende sygdom og i de sværeste tilfælde som en dødeligt forløbende hæmorrhagisk sygdom. Infektion med dengue-virus forekommer med en stigende incidens i den tropiske del af Verden. Pga. den tiltagende rejseaktivitet må infektionens forskellige manifestationer blandt danskere på rejse i udlandet samt importerede tilfælde forventes at ses i stigende omfang. Sygdommens kliniske billede, behandling og profylakse beskrives.

Dengue-feber (DF) skyldes infektion med dengue-virus der overføres via myggestik. Infektionen manifesterer sig forskelligt, fra subkliniske tilfælde til varierende grader af influenzalignende sygdom, og i de sværeste tilfælde som en dødeligt forløbende hæmorrhagisk sygdom, dengue-hæmorrhagisk feber (DHF).

Dengue-virus-infektion er nu den almindeligste artropodt overførte virussygdom i de tropiske og subtropiske områder i Asien, Afrika, Central- og Sydamerika. Incidensen af DF på verdensplan er stigende. WHO skønner at der årligt forekommer 20 mio. tilfælde af dengue-virusinfektion, resulterende i ca. 24.000 dødsfald (1).

Der er gennem de sidste 10 år konstateret et øget antal importerede DF-tilfælde hos danske rejsende betinget af dels den endemiske globale forekomst, dels en stigende rejseaktivitet (2-4).

Der gives forskellige forklaringer på etymologien til betegnelsen dengue-feber: 1) (spansk *dengoso* affekteret, skabagtig) og 2) (Swahili *dinga, dyenga*).

Virologi og transmission

Sygdommen forårsages af dengue-virus, der findes i fire forskellige subtyper, kaldet dengue-virus 1-4. Der kan ikke klinisk skelnes mellem de fire typer, men infektion med én subtype medfører livslang immunitet over for denne og beskytter i ca. fem mdr. mod infektion med en af de andre subtyper. Efter den primære periode, hvor de producerede antistoffer udøver en beskyttende virkning, falder koncentrationen af disse. Tilstedeværelsen af antistoffer i ikke-neutraliserende mængder menes at kunne medføre en øget optagelse af virus i celler af makrofagtypen og en øget viral replikation i disse og hermed udvikling af den alvorligste manifestation af dengue-infektionen, DHF (5,6).

Denne manifestation ses hyppigst hos børn under ét år og hos børn i alderen 7-15 år, mens DHF kun sjældent er beskrevet hos voksne og endnu kun i enkelte importerede tilfælde i Skandinavien (2,7). DHF ses langt hyppigst ved ikke-primær infektion, ofte forårsaget af dengue-virus 2, hvilket tilskrives en større virulens af denne subtype (8). Risikoen for udvikling af DHF er derfor størst i områder hvor der samtidig eksisterer to eller flere virussubtyper (8-10).

Virus overføres via myggene *Aedes Aegypti* og *Aedes Albopictus*. Begge myg adskiller sig fra malariamyggen *Anopheles* ved at stikke om dagen. Myggene holder ofte til omkring huse, og larverne udklækkes i stillestående rent vand, fx drikkevandsreservoirer. Myggene er udbredt i stort set alle tropiske områder. *Aedes Albopictus* er tillige fundet både i Europa (Italien og Albanien) og i USA (11,12).

Geografisk udbredning

Efter 2. verdenskrig er udbredelsen af dengue-virus-infektion tiltaget væsentligt. DF forekommer nu endemisk i Sydøstasien, Syd- og Mellemamerika, Nordaustralien samt i Afrika. Epidemisk DHF er beskrevet i alle disse områder med undtagelse af Afrika. Både i Sydamerika og Asien forekommer på nuværende tidspunkt hyperendemisk transmission (flere virustyper i cirkulation samtidig), hvilket formentlig er årsagen til den udbredte forekomst af DHF i disse områder (5,9).

Kliniske manifestationer

Dengue-virus-infektion kan være asymptomatisk eller give anledning til en ukarakteristisk febril sygdom, klassisk DF, eller dengue-hæmoragisk feber (Fig. 1) (13).

I opgørelser vedr. de kliniske manifestationer er de beskrevne symptomer ved DF generelt af tiltagende sværhedsgrad ved stigende alder og ved gentagne infektioner (8,14-19). I hidtidige opgørelser fra de skandinaviske lande manifesterer infektionen sig i langt de fleste tilfælde som DF, idet der kun er beskrevet enkelte tilfælde af DHF (2,7,14).

Dengue-feber

Klassisk DF ses hyppigst hos større børn og voksne. Efter en inkubationstid på 4-6 dage udvikles pludseligt indsættende symptomer med temperaturstigning op til 39-40° C ledsaget af hovedpine, retroorbitale smerter, dedolationer, kvalme, opkastninger, træthed og udtalt sygdomsfølelse. Temperaturforhøjelse ses hos stort set alle patienter og varer typisk i 5-7 dage. Hos nogle patienter falder temperaturen efter 3-4 dage,

men stiger atter 1-3 dage senere, hvilket giver anledning til et karakteristisk difasisk forløb af temperaturkurven. Knogle-, led- og muskelsmerter er et karakteristisk symptom som optræder hos 60-100% af voksne patienter (14-17), men er beskrevet noget sjældnere hos børn (18). I et nyligt dansk materiale er der observeret lavere forekomst af smerter (2). Smerterne er især lokaliseret til lænd, ryg og ekstremiteter og er ofte så svære at de vanskeliggør gang, hvilket har givet DF tilnavnet »break-bone fever«. Kvalme og opkastninger er beskrevet hos op til 60% af patienterne (16,18), mens hududslæt ses hos 50-80%. Hyppigst ses *flushing* svarende til ansigt, hals og bryst i starten af sygdomsperioden. Senere i forløbet kan der forekomme et erytematøst makulært eller makulopapulært udslæt, der begynder på truncus og spreder sig til ansigt og ekstremiteter, evt. ledsaget af svær kløe og hyperæstesi. Mindre hyppigt ses hæmoragiske manifestationer i form af petekkier, epistaxis samt blødning fra gingiva og mave-tarmkanalen.

Forløbet varer sædvanligvis 7-10 dage. Rekonvalescensperioden er af ugers varighed og præges af udtalt træthed, depressive symptomer (45%), samt postinfektøst hårtab, der ses hos 25-50% i månederne efter infektionen (14,15,20).

Dengue-hæmoragisk feber

WHO definerer dengue-hæmoragisk feber (DHF) som: feber, hæmoragiske manifestationer, hepatomegali og ofte kredsløbsinsufficiens (1). Biokemisk findes moderat til udtalt trombocytopeni og hæmokoncentration. DHF adskiller sig fra DF ved øget karpermeabilitet med plasmalækage, som kan føre

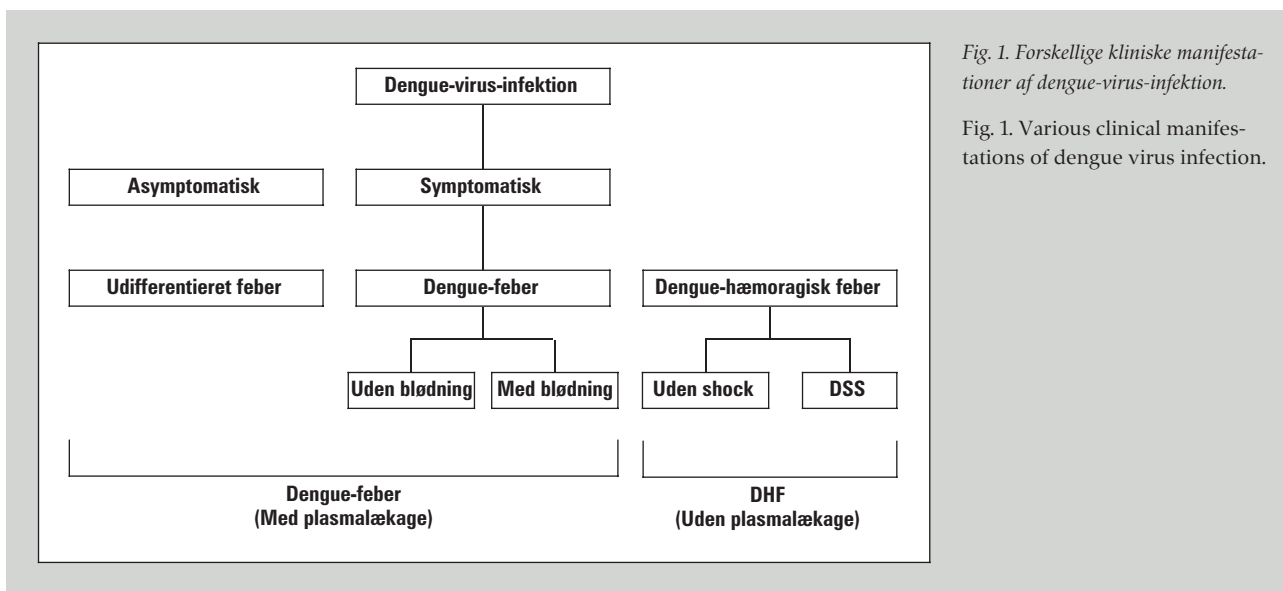


Fig. 1. Forskellige kliniske manifestationer af dengue-virus-infektion.

Fig. 1. Various clinical manifestations of dengue virus infection.

til hypovolæmi, hypotension og shock (21). Omkring en tredjedel af patienter med DHF udvikler shock (22).

DHF debuterer akut med høj feber og symptomer som ved klassisk DF. Den kritiske fase indtræder oftest efter 3-4 dage når temperaturen falder. På dette tidspunkt optræder øget blødningstendens og varierende grader af kredsløbspåvirkning. I sjældne tilfælde udvikles neurologiske symptomer i form af kramper og bevidsthedsændringer (23,24). Baggrunden for de neurologiske manifestationer er kun delvist kendt, men er formentlig multifaktoriel. I nogle tilfælde er der fundet tegn på CNS-infektion (25-27), men akut leverpåvirkning synes at være den væsentligste faktor for udvikling af de cerebrale symptomer (23,24,28).

I lette tilfælde kommer patienten sig spontant, eller efter kortvarig væskebehandling (13). I svære tilfælde kan tilstanden med sufficient behandling normaliseres i løbet af 24-48 timer (11), mens patienten ubehandlet kan dø inden for 12-24 timer (29).

Diagnose

Patienter med DF vil hyppigt blive diagnosticeret alene ud fra det kliniske billede. I Danmark hviler diagnosen af DF på undersøgelse for antistoffer vha. en dengue-»quick-test«, med efterfølgende serologisk konfirmering via Statens Serum Institut (svartid 3-4 dage).

Differentialdiagnoser

De hyppigste årsager til feber erhvervet under rejse i tropenerne er malaria og DF. Ved negativt udfald af malariaundersøgelse bør DF derfor være en vigtig differentialdiagnose, idet geografisk udbredning, symptomer og biokemiske forandringer er overlappende. Da DF har en kort inkubationstid, vil sygdomsdebut mere end to uger efter hjemkomst udelukke DF.

Behandling

Behandlingen af klassisk DF er symptomatisk med sengeleje, oral rehydrering og behandling af smerter og feber med paracetamol. Acetylsalicylsyre bør undgås pga. risiko for forværring af blødningstendensen. Behandlingen af DHF svarer til behandlingen af DF, dog skal der i tilfælde af truende shock institueres intensiv intravenøs væskebehandling, der oftest kun vil være nødvendig i 1-2 døgn.

Behandling af patienter med klassisk DF kræver ikke indlæggelse; derimod bør patienter der mistænkes for DHF, være indlagt mhp. behandling af eventuelt shock. Af differentialdiagnostiske grunde skal patienterne kontrolleres på en medicinsk afdeling der har erfaring i at håndtere importerede febersygdomme. Isolation er ikke nødvendig i områder hvor *Aedes*-myggen ikke forekommer, hvilket indbefatter Danmark.

Profylakse

Der arbejdes aktuelt med fremstilling af en vaccine mod dengue-virus-infektion, men den forventes ikke at være tilgængelig inden for den nærmeste fremtid.

For rejsende er den bedste beskyttelse at minimere antallet af myggestik ved dels at bruge myggebalsam, især morgen og aften (mest effektivt er diethyltoluamid, DEET), dels at anvende imprægnerede myggenet (3). Indendørs kan man anvende sprøjtegift mod myg. Ophold i airconditionerede hoteller vil give mindre risiko for myggestik end ophold under mere primitive forhold (30). Rejse uden for regntiden vil ligeledes reducere muligheden for myggestik. Danske turister der rejser til endemiske dengue-feber-områder, bør informeres om sygdommen. Ligeledes bør rejsende med tidligere DF være opmærksomme på risikoen for et alvorligere forløb ved en eventuel senere infektion.

Importeret dengue-feber

Den øgede globale forekomst af dengue-virus-infektion kombineret med den stigende rejseaktivitet har medført en øget import af sygdommen til Europa, herunder Danmark (2,31). Fremover vil en del rejsende således have været inficeret med én virussubtype, hvorfor man må forvente en øget forekomst af DHF.

Undersøgelser tyder på at incidensen af dengue-virus-infektion ved korttidsrejser er 0,1-1%, mens op til 20% inficeres ved udstationering i flere år i områder med endemisk dengue-virus-forekomst (20). Hovedparten af europæiske turister (80-90%) pådrager sig infektionen under rejse i Sydøstasien, specielt Thailand, og langt hyppigst i regntiden.

English summary

Dengue fever. A review

Dengue virus is transmitted by mosquitoes and causes dengue fever/dengue hemorrhagic fever. Throughout the tropical areas of the world there is an increasing incidence of dengue infections. Due to the increasing travel activity, infection among Danes travelling abroad as well as imported cases is expected to increase. In this review the clinical manifestations, treatment and prevention of the disease are described.

Litteratur

1. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 1997.
2. David KP, O'Hare MRS, Skinhøj P. Denguefeber hos 44 rejsende undersøgt på Rigshospitalets epidemifdeling 1988-1998. Ugeskr Læger 2000; 162: 5074-77.
3. Bygbjerg I. Denguefeber. EPINYT, 1998, uge 5 (28. januar).
4. Gubler DJ. Arboviruses as imported agents. Arch Virol 1996; 11: 21-31.

5. Halstead S. Pathogenesis of dengue: Challenge to molecular biology. *Science* 1988; 239: 476-81.
6. Hober D, Nguyen TL, Shen L, Ha DQ, Huong VTQ, Benyoucef S, et al. Tumor necrosis factor alpha levels in plasma and whole-blood culture in dengue-infected patients: Relationship between virus detection and pre-existing specific antibodies. *J Med Virol* 1998; 54: 210-8.
7. Wittesjö B, Eitrem R, Niklasson B. Dengue fever among Swedish tourists. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 699-704.
8. Burke D. Prospective study of Dengue infection in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38: 172-80.
9. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Gubler DJ, Kuno G, editors. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. UK: CAB International, 1997; 1-22.
10. Wang S, He R, Patarapotikul J, Innis BL, Anderson R. Antibody-enhanced binding of Dengue-2 virus to human platelets. *Virology* 1995; 213: 254-7.
11. Kautner I, Robinson MJ, Kuhnle U. Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *J Pediatr* 1997; 131: 516-24.
12. Lifson A. Mosquitoes, models and dengue. *Lancet* 1996; 347: 1201-2.
13. Nimmannitya S. Clinical manifestations of Dengue/Dengue hemorrhagic fever. In: Thongcharoen P, editor. *Monograph on Dengue/Dengue haemorrhagic fever*. New Delhi: World Health Organization, Regional Publication, SEARO No. 22, 1993: 48-55.
14. Jensenius M, Gundersen SG, Vene S, Bruu A-L. Denguefeber importeret til Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 4230-3.
15. Qiu F-X, Gubler DJ, Liu J-C, Chen Q-Q. Dengue in China: a clinical review. *Bulletin of the World Health Organization* 1993; 71: 349-59.
16. Dietz VJ, Gubler DJ, Rigau-Perez JG, Pinheiro F, Schatzmayr HG, Bailey R, et al. Epidemic Dengue 1 in Brazil, 1986: Evaluation of a clinically based dengue surveillance system. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 693-701.
17. Imported Dengue – United States, 1993-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 353-6.
18. Eram S, Setyabudi Y, Sadono TI, Sutrisno DS, Gubler DJ, Sulianto Saroso J. Epidemic Dengue hemorrhagic fever in rural Indonesia: Clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28: 711-6.
19. Cobra C, Rigau-Perez JG, Kuno G, Vorndam V. Symptoms of Dengue fever in relation to host immunologic response and virus serotype, Puerto Rico, 1990-1991. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1204-11.
20. Jelinek T, Dobler G, Hölscher M, Löscher T, Nothdurft H-D. Prevalence of infection with Dengue virus among international travellers. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2367-70.
21. World Health Organization. *Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment and control*. Geneva: WHO; 1986.
22. George R, Lum LCS. Clinical spectrum of dengue infection. In: Gubler DJ, Kuno G, editors. *Dengue and Dengue hemorrhagic fever*. UK: CAB International, 1997: 89-113.
23. Hendaro SK, Hadinegoro SR. Dengue encephalopathy. *Acta paediatr Jpn* 1992; 34: 350-7.
24. Nimmannitya U, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Publ Health* 1987; 18: 398-406.
25. Lum LCS, Lam SK, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: A true entity? *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 256-9.
26. Row D, Weinstein P, Murray-Smith S. Dengue fever with encephalopathy in Australia. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 253-5.
27. Cam BV, Fonsmark L, Hue NB, Phuong NT, Poulsen A, Heegaard ED. Prospective case-control study on encephalopathy in pediatric patients with Dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* (In Press).
28. Lum LCS, Lam SK, George R, Devi S. Fulminant hepatitis in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24: 467-71.
29. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 1997; 8 (1): 3-9.
30. Rigau-Perez JG, Clark GC, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998; 352: 971-7.
31. Grauballe C, Kristensen B. Dengue feber. *EPINYT*, 1998, uge 41.

Forfattere

Lise Fonsmark, afdelingslæge, speciallæge i anæstesiologi
Intensiv afdeling 4131, Rigshospitalet

Erik Deichmann Heegaard, læge, klinisk assistent
IMMI, Panuminstituttet