

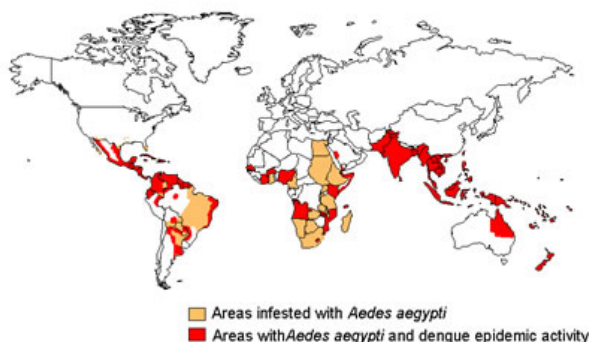
DENGUE

'Koorts na tropen is malaria tot het tegendeel bewezen is' blijft een essentiële slogan. Indien malaria werd uitgesloten en de patiënt ontwikkelde de koorts minder dan 14 dagen na terugkeer uit een dengue-endemisch gebied, moet ook deze aandoening in de differentiële diagnose worden opgenomen. Er bestaat een sneltest voor het opsporen van dengue antistoffen die sinds kort in het MCH beschikbaar is. Hiervoor neemt men een serumtube af (rode stop) ten vroegste 4 dagen na het begin van de koorts. Positieve stalen zullen verder bevestigd worden door het Tropisch Instituut.

EPIDEMIOLOGIE

Dengue is wereldwijd de belangrijkste virale aandoening overgebracht door muggen (1). De ziekte is momenteel endemisch in meer dan 100 landen in Azië, de Stille Oceaan, Amerika en Afrika (1-2) (figuur 1). Het dengue virus behoort tot de familie van de flavivirussen en heeft 4 verschillende serotypes: DEN-1, DEN-2, DEN-3 en DEN-4 (3-7). Infectie met één serotype leidt tot levenslange immuniteit maar enkel tegen dat ene serotype. Men kan dus tot 4 maal toe een dengue infectie doormaken (3). Het virus wordt overgedragen door muggen van het geslacht *Aedes* (3). *A. aegypti* is de belangrijkste vector maar afhankelijk van de geografische locatie kunnen ook *A. albopictus* en *A. polynesiensis* als vector optreden (7). De laatste decades is de prevalentie van dengue dramatisch toegenomen door een verdere verspreiding van zowel de muggen als het virus (1-3). Mogelijke verklaringen hiervoor zijn de verstedelijking met suboptimale levensomstandigheden, gebrekkige vectorcontrole, klimaatveranderingen, evolutie van het virus en toename van het aantal internationale reizigers (3). Ook bij reizigers met koorts na een verblijf in de tropen ziet men een stijgende prevalentie van de ziekte. Uit sommige studies bleek dengue zelfs op de tweede plaats te komen (na malaria) (3).

World Distribution of Dengue - 2005



Figuur 1: wereldverdeling van *Aedes aegypti* en dengue 2005 (1)

KLINIEK

Incubatieperiode

De incubatieperiode schommelt meestal tussen de 4 en de 7 dagen maar kan variëren van 3 tot 14 dagen (3-4). Indien een patiënt koorts ontwikkelt meer dan 14 dagen na verblijf in een dengue-endemisch gebied, kan dengue dus met zekerheid worden uitgesloten.

Symptomen

Een groot deel van de dengue infecties verloopt subklinisch (3-9). Symptomatische infecties omvatten ongedifferentieerde koorts, dengue koorts (DF), dengue hemorragische koorts (DHF) en dengue shock syndroom (DSS) (5,7). Het klinisch beeld is onder andere afhankelijk van de immuniteitsstatus en de leeftijd (3,5). Zo ziet men dat dengue hemorragische koorts en dengue shock syndroom voornamelijk voorkomen bij secundaire infecties (personen die reeds een vorige infectie met een ander dengue serotype hebben doorgemaakt) (3).

- *Ongedifferentieerde koorts*: volgt meestal op een primaire infectie (7). Het klinisch beeld kan niet onderscheiden worden van andere virale infecties (7).
- *DF*: kan zowel voorkomen bij primaire als bij secundaire infecties (7). Dit beeld wordt gekenmerkt door een plots begin met hoge koorts, ernstige hoofdpijn, retro-orbitale pijn en vermoeidheid en is vaak geassocieerd met ernstige myalgie en arthralgie ('knokkelkoorts') (3,4,7). De koorts duurt meestal 5-7 dagen en vertoont soms een bifasisch patroon (3-4). Ongeveer de helft van de patiënten ontwikkelt bij het dalen van de koorts een maculo-(papulaire) rash die vaak confluent is met het uitsparen van 'eilandjes' normale huid (3). Deze rash duurt 2-4 dagen en kan vergezeld gaan van schilfering en jeuk (3). Andere symptomen zijn een blozend aangezicht (tijdens de eerste 24-48 uur van de ziekte), lymfadenopathie, geïnjecteerde conjunctivae, inflammatie van de keel en milde respiratoire en gastro-intestinale symptomen (3). Ook hemorragische manifestaties zoals petechiën, purpura en een positieve Tourniquet-test zijn mogelijk (3). Tandvleesbloedingen, epistaxis, menorrhagieën en gastro-intestinale bloedingen worden slechts sporadisch gezien (3). Zeer zeldzame complicaties zijn myocarditis, hepatitis, en neurologische afwijkingen (3). Mogelijke laboratoriumafwijkingen zijn trombopenie, leukopenie met lymfopenie, milde tot matige stijging van de transaminasen en lactaatdehydrogenase en hyponatremie (3). De herstelperiode kan soms met enkele weken verlengd worden ten gevolge van asthenie en depressie (3). De ernst van de symptomen neemt toe met de leeftijd en DF is dan ook voornamelijk een aandoening van oudere kinderen en volwassenen (5).
- *DHF*: ziet men meestal bij secundaire infecties, doch soms ook bij primaire infecties (7). Het frequentst aangetast zijn kinderen onder de 15 jaar die wonen in hyperendemische regio's (5). De diagnose wordt gesteld op basis van 1) hemorragische manifestaties, 2) een bloedplaatjestelling $<100 \times 10^9/L$, 3) koorts die 2-7 dagen duurt en 4) een objectief bewijs van plasma lekkage (hematocrietstijging van meer dan 20% tijdens het verloop van de ziekte, ascites, pleurale effusie of hypoproteïnemie) (3,4).
- *DSS*: deze term gebruikt men wanneer er naast de 4 criteria van DHF eveneens shock aanwezig is (4).

DIAGNOSE

1. *Anamnese*: een goede anamnese is belangrijk aangezien de incubatieperiode voor dengue maximum 2 weken bedraagt (3).
2. *Laboratoriumtesten*: bij DF ziet men soms (maar zeker niet altijd) leukopenie, trombopenie en gestegen leverenzymen (7). DHF daarentegen wordt altijd gekenmerkt door een plaatjestelling $<100 \times 10^9/L$, hemoconcentratie (hematocrietstijging van meer dan 20% t.o.v. de basale waarde), leukopenie en gestoorde leverenzymen (7). Abnormale stollingstesten en een gedaald serum complement worden ook gezien (7).
3. *Serologie*: bij een primaire infectie ziet men IgM antistoffen 4-5 dagen en IgG antistoffen 7-10 dagen na het begin van de koorts verschijnen (3). IgM antistoffen persisteren 3-6 maanden, terwijl IgG antistoffen in principe levenslang aanwezig blijven (3). Bij secundaire infecties ziet men een snelle stijging van de IgG antistoffen, terwijl IgM antistoffen lager zijn dan bij primaire infecties of soms zelfs afwezig (3). Er bestaan verschillende serologische technieken, waarvan de ELISA-techniek de meest gebruikte is. Sinds kort bestaat er ook een sneltestje voor detectie van zowel IgM als IgG antistoffen. Bij de interpretatie van serologische testen moet men met een aantal zaken rekening houden.
 - Er bestaat een kruisreactiviteit met andere flavivirussen, vnl. bij de IgG-testen. Daarom moet men oppassen bij de interpretatie van resultaten bij patiënten die reeds in contact zijn geweest met andere flavivirussen, inclusief vaccinatie tegen gele koorts en Japanse encephalitis (3).
 - Aanwezigheid van reumafactor kan leiden tot vals positieve IgM resultaten (3).
 - Vroeg in de ziekte is het mogelijk dat er nog geen antistoffen detecteerbaar zijn (11). Bij een negatieve test maar een klinisch verdachte patiënt is het aangewezen om de test enkele dagen later te herhalen (optimale resultaten worden bekomen bij stalen afgenomen 6-14 dagen na het begin van de koorts).

THERAPIE

Er bestaat geen specifieke anti-virale therapie voor dengue. Behandeling is louter supportief (3). Milde dengue infecties en DF worden best behandeld met een koortswerend middel zoals paracetamol, bedrust en vochttoediening (indien mogelijk oraal) (3,7). De meeste gevallen kunnen ambulant worden opgevolgd (3). Aspirine en NSAID's worden best vermeden aangezien zij het risico op bloedingen verhogen (3). Intramusculaire injecties worden best niet toegediend om grote hematomen te vermijden (3). Bloedplaatjestelling en hematocriet moeten nauw worden opgevolgd (elke 24 uur) om de eventuele ontwikkeling van DHF en DSS snel te herkennen (3). Patiënten met een trombopenie $<100 \times 10^9/L$ worden best gehospitaliseerd wegens het hoge risico op een DHF (3). De kritische periode is vaak de dag waarop de koorts begint te dalen, typisch 4-7 dagen na het begin van de ziekte (3). Een hematocrietstijging van meer dan 20% duidt op aanzienlijk plasmaverlies; deze patiënten worden best verwezen naar de dienst intensieve zorgen voor intraveneuze vochtsubstitutie (3).

PREVENTIE

Aangezien er momenteel nog geen vaccin beschikbaar is, is muggenpreventie de beste manier van preventie. Dit omvat het gebruik van muggenrepellents op basis van DEET en beschermende kledij (3). De *A. aegypti* mug leeft voornamelijk in stedelijke gebieden en rond huizen (4). De mug is vooral actief tijdens de dag zodat het gebruik van muggennetten 's nachts onvoldoende is (4).

Referenties:

1. CDC-website: Dengue
<http://www.cdc.gov/ncidod/dybid/dengue/index.htm>
2. WHO-website: Dengue and dengue haemorrhagic fever
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
3. Wilder-Smith A, Schwartz E. 2005. Dengue in travelers. *N Engl J Med.* 353:924-32.
4. Uptodate versie 15.2. www.uptodate.com.
5. Wichmann O, Jelinek T. 2004. Dengue in travelers: a review. *J Travel Med.* 11:161-70.
6. Tsai TF, Vaughn DW, Solomon T. 2005. Flaviviruses, p. 1926-1950. *In* Mandell G.L., *et al.* Principles and Practices of Infection Diseases, 6th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia.
7. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. 2004. *Postgrad Med J.* 80:588-601.
8. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, *et al.* Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. 2007. *J Infect Dis.* 195:1089-96.
9. Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. 2007. *Infect Chemother.* 13:125-33.
10. Wichmann O, Stark K, Shu PY, Niedrig M, Frank C, Huang JH, Jelinek T. 2006. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers. *BMC Infect Dis.* 6:120.
11. Blacksell SD, Doust JA, Newton PN, Peacock SJ, Day NP, Dondorp AM. 2006. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of rapid immunochromatographic assays for the detection of dengue virus IgM antibodies during acute infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 100:775-84.

B. Van Meensel, M. Lontie

De labomailings kunnen ook op internet worden teruggevonden: <http://www.mcharts.be> (kies 'labo' en vervolgens 'labomailing')