

Katarina Vincek¹, Tadeja Kotar²

Denga

Dengue

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: denga, huda denga, komar *Aedes*, potovanje, podnebne spremembe

Denga je vektorska bolezen, ki jo povzročajo štirje serotipi virusa denge. Razširjena je v 125 državah sveta in endemična v tropskem in subtropskem pasu. Prenašalci so komarji rodu *Aedes*, predvsem *Aedes aegypti*, redkeje *Aedes albopictus*. Denga lahko poteka kot asimptomatska okužba, blaga okužba ali kot huda bolezen z večorgansko odpovedjo, ki lahko vodi v šok in smrt. Težko obliko bolezni najdemo predvsem pri sekundarni okužbi, z drugačnim serotipom. Večina težkih primerov bolezni se pojavi pri ljudeh, ki živijo v endemičnih krajih, pri popotnikih je zelo težek potek z zdravljenjem v enoti intenzivne terapije redek. Trenutno usmerjenega zdravila za bolezen ni. Za dengo je na voljo več cepiv, eno izmed njih je živo oslABLJENO cepivo, ki je za zdaj priporočljivo le za prebivalce endemičnih področij, obeta se tudi uporaba pri popotnikih. V Evropi je denga večinoma bolezen popotnikov, v zadnjih letih se pojavljajo tudi manjši avtohtoni izbruhi, nazadnje leta 2022 v Franciji. Popotniki se morajo predvsem zaščititi pred piki komarjev preko dneva (z redno uporabo sredstev za odganjanje mrčesa, dolgimi oblačili itd.).

ABSTRACT

KEY WORDS: dengue, severe dengue, *Aedes* mosquito, travel, climate change

Dengue is a vector-borne disease caused by four serotypes of the dengue virus and is widespread in 125 countries around the world. Dengue is endemic mainly in tropical and subtropical regions. It is transmitted by *Aedes* mosquitoes, mainly *Aedes aegypti*, and less often by *Aedes albopictus*. Clinical manifestations of dengue can range from asymptomatic infection to severe infection with multi-organ failure, which can lead to shock and death. A severe form of dengue with life-threatening complications is usually seen in secondary infections with a different serotype. Most severe cases are found in people living in endemic areas. Severe cases of dengue, requiring intensive care unit, are rarely seen in travelers. Currently, there is no specific treatment, however, there are more vaccines in the pipeline. At the moment, the live attenuated vaccine is recommended only for people living in endemic areas, but there is a good prospect for use in travelers. In Europe, dengue was mostly an imported disease. In recent years, there have been small outbreaks of autochthonous cases, most recently in 2022 in France. Travelers are recommended to protect themselves from daytime biting mosquitoes by using repellents, long clothing, etc.

¹ Katarina Vincek, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; katarina.vincek@kclj.si

² Doc. dr. Tadeja Kotar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Virus denge (angl. *dengue virus*, DENV) je RNA-virus, ki sodi v družino *Flaviviridae*, rod *Flavivirus*. Bolezen povzročajo štirje sorodni virusi: DENV 1, 2, 3 in 4. Ljudje se z DENV okužijo s piki okuženih komarjev – najpogosteje komarjev *Aedes (A.) aegypti* (komar ščitar) in redkeje *A. albopictus* (tigra-sti komar). Inkubacijska doba je 3–14 dni. Klinična slika je raznolika – od asimptomatske oblike do hude bolezni. Glavni simptomi in znaki denge so visoka telesna temperatura s slabostjo in bruhanjem, hudim glavobolom, bolečinami v mišicah, sklepih in kosteh ter izpuščajem. Pri hudi obliki denge lahko pride do življenja ogrožajočih stanj s krvavitvami in odpovedjo več organskih sistemov (1–3).

Denga je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) ena izmed najhitreje rastočih virusnih obolenj na svetu. Pojavnost denge se je v zadnjih 50 letih 30-kratno povečala, v zadnjih 20 letih pa 8-kratno. Za dengo letno zbolijo približno 390 milijonov ljudi (284–528 milijonov). Na širjenje denge močno vplivajo tudi globalizacija, selitve prebivalstva v mestna območja in večja poseljenost mest, spremembe podnebja in naraščanje števila popotnikov, ki lahko služijo kot prenašalci bolezni v kraje, kjer so komarji *A. aegypti* in *A. albopictus* endemični, vendar še niso okuženi. Pred letom 1970 je bila denga endemična v devetih državah. Za dengo lahko sedaj zbolijo ljudje v več kot 125 državah na svetu (v endemičnih področjih živi več kot 50 % svetovne populacije). Endemična je v tropskih in subtropskih predelih Azije, Afrike in Amerike, na Karibih in delu Pacifika (3–5).

ZGODOVINA

Prvi zapisi o verjetni okužbi z DENV izhajajo iz kitajske zdravstvene enciklopedije iz časov dinastije Chin, ki je vladala med letoma 265 in 420, dinastije Tang iz leta 610 in dinastije Sung iz leta 992. Okužbo so na

Kitajskem takrat imenovali strup iz vode, saj so verjeli, da je bolezen povezana z letučimi žuželkami, ki bivajo v vodi (1).

Tudi okužba, ki je bila opisana leta 1635 v francoskih kolonijah Karibov in leta 1699 v Panami, bi lahko bila denga. Verjetno je bila denga razširjena po svetu že pred 18. stoletjem, ko se je pojavila prva znana pandemija. Med letoma 1779 in 1780 je bila opisana prva epidemija denge, ki je bila prisotna v Jugovzhodni Aziji, Afriki in Severni Ameriki. Leta 1906 so ugotovili, da okužbo prenašajo komarji rodu *Aedes*, leto kasneje pa so ugotovili, da dengo povzroča virus. Naslednje epidemije so pojavljale šele po letu 1940. Druga svetovna vojna je ustvarila idealne pogoje za povečano širjenje okužb, ki jih prenašajo komarji, in posledično pandemijo denge. Prva poznana epidemija hude oblike denge se je pojavila na Filipinih med letoma 1953 in 1954. Huda oblika denge se je okrog leta 1920 razširila po Jugovzhodni Aziji in je sredi 1970 postala najpogostejši vzrok hospitalizacije in smrti otrok v tem območju. V 70. letih prejšnjega stoletja se je denga razširila tudi na otoke Pacifika in v Ameriko. Zaradi podnebnih sprememb se širi področje, kjer živi komar *A. aegypti*, in posledično tudi okužba z DENV (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih Evropskega centra za preprečevanje in nadzor bolezni (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) je bilo v letu 2022 na svetu približno štiri milijone okužb z DENV, od tega 4.000 smrtnih primerov. Približno polovica primerov je bilo prijavljenih v Braziliji, po številu primerov sledijo Vietnam, Filipini, Indonezija in Indija. V Evropi je denga običajno vnesena bolezen, v zadnjih letih pa so bili zaznani tudi manjši avtohtoni izbruhi. Obsežna avtohtona epidemija je bila zaznana v letih 2012 in 2013 na Madeiri, zadnji manjši izbruh pa je bil zaznan v letu 2022, ko je bilo 65 avtohtonih primerov prijavljenih v Franciji (5).

PRENOS

V naravnem okolju se DENV ohranja s kroženjem v t. i. silvatičnem krogu med primati in gozdnimi vrstami komarjev iz rodu *Aedes*. Ti virusi ne prehajajo pogosto izven gozdnih območij. V podeželskih področjih, kjer ljudi ni veliko, DENV kroži med ljudmi in komarji, vendar po okužbi večina ljudi postane imunih in virus tako izgine iz populacije (1, 2). Najučinkovitejši je prenos DENV v epidemičnem krogu v mestnih področjih. Komar *A. aegypti* leže jajčeca v vodne zbiralnike blizu doma (npr. vaze za rože, zbiralnike deževnice in v vodo, ki se zadržuje v starih pnevmatikah). Jajčeca lahko preživijo več mesecev v suhem okolju in se ob naslednjem stiku z vodo razvijajo v odrasle komarje (2, 3).

Odrasli komarji najraje živijo znotraj prostorov in pikajo večinoma podnevi. Najbolj dejavni so dve do tri ure po sončnem vzhodu in dve do tri ure pred sončnim zahodom. Samice *A. aegypti* pogosto za en obrok popikajo več ljudi in lahko tako ob enkratnem hranjenju (tudi če samo pičijo) okužijo več ljudi hkrati. Posledično lahko za dengo v kratkem obdobju zbolijo člani iste družine. Okužene osebe so za ohranjanje in razmnoževanje DENV najpomembnejši gostitelj. Med vročinskim stanjem (stanje viremije, ki traja od dva do deset dni) se med hranjenjem neokužena samica *A. aegypti* okuži z DENV in ostane kužna do konca svojega življenja (en mesec do tri mesece). Pogosto v mestih obstaja sočasno več serotipov DENV (2).

Opisani so tudi primeri vertikalnega prenosa z nosečnice na plod in prenos preko krvnih pripravkov, transfuzij ter pri presaditvi organov (3).

KLINIČNA SLIKA

Inkubacijska doba traja 3–14 dni. Večina okužb poteka brez simptomov. Klinična slika je odvisna od starosti. Pri majhnih otrocih najpogosteje poteka kot vročinsko stanje brez viremije. Pri večjih otrocih in

odraslih poteka z značilno klinično sliko. Leta 2009 je WHO izdala novo razvrstitev okužb z DENV. Bolezen tako delimo na dengo in hudo dengo (3, 6–8).

DENGA

Po piku komarja se najpogosteje v štirih do sedmih dneh pojavi visoko povišana telesna temperatura, ki običajno vztraja pet do šest dni in se lahko pojavi tudi v dvostopenjskem vzorcu. Običajno so vročini pridruženi glavobol in bolečine za očmi, predvsem ob premikanju ali pritisku na oči, bolnike lahko moti svetloba. Značilno so prisotne bolečine v mišicah, sklepih in kosteh. Pogosto so prisotni tudi slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu (1, 2).

Drugi simptomi, ki se lahko pojavljajo pri dengi, so bolečine pri požiranju, neješčost, količne bolečine v trebuhu, zaprtje, redkeje povečane bezgavke in spremenjen okus. V obdobju vročine je lahko prisotna tudi relativna bradikardija (1, 2, 9).

Za dengo so pri 65–71 % bolnikov značilne tudi spremembe po koži. Najpogostejši je razširjen makulopapulozni izpuščaj, ki spominja na sončne opekline in se običajno pojavi v prvih dneh po začetku bolezni. Kasneje se lahko pojavita tudi morbiliformni in petehielni izpuščaj, ki je prisoten predvsem po okončinah. Za slednjega so značilna manjša okrogla področja neprizadete kože, ki so najverjetneje posledica imunskega odgovora na okužbo (1, 2, 10).

Akutnemu obdobju povišane telesne temperature nato večinoma sledi obdobje okrevanja (2).

HUDA DENGA

Pri nekaterih bolnikih se ob upadu telesne temperature stanje izrazito poslabša. Za hudo dengo so zaradi povečane prepustnosti kapilar s prestopom tekočine v zunajžilni prostor značilni znaki šoka in odpovedi dihal ter drugih organskih sistemov (jeter z močno povišanimi jetrnimi encimi, motnje zavesti, slabše delovanje srca itd.). Pred

razvojem hude denge se pri bolnikih pogosto pojavijo t. i. opozorilni znaki in simptomi, kot so hude bolečine v trebuhu, vztrajajoče bruhanje, pospešeno dihanje (posledica nabiranja tekočin v zunajžilnem prostoru), krvavitve iz sluznic, upočasnjenost ali nemir, povečanje jeter za več kot 2 cm ter porast vrednosti hematokrita ob sočasnem upadu vrednosti trombocitov. Obdobje poslabšanja je kratko in navadno traja 24–48 ur, kljub temu pa je zaradi prestopa tekočin v zunajžilni prostor, prizadetosti dihal, hudih krvavitev in odpovedi organov huda denga lahko življenje ogrožajoče stanje. Ob ustrezni zdravstveni oskrbi je smrtnost okoli 1 % (1–20 %). Bolnike, ki prebolevalo hudo dengo ali dengo z opozorilnimi znaki, je treba sprejeti v bolnišnico, tiste brez opozorilnih znakov pa lahko spremljamo ambulantno (1, 2, 7, 8).

S PROTITELESI SPODBUJEN POJAV

Huda denga se običajno pojavi pri sekundarni okužbi z drugačnim tipom DENV ali pri primarni okužbi pri dojenčkih, ki imajo že prisotna materina protitelesa proti DENV, prenesena preko posteljice. Mehanizem s protitelesi spodbujenega pojava (angl. *antibody-dependent enhancement*, ADE) še ni točno poznan, vendar naj bi bil povezan z višjo kužnostjo virusa, oslabitvijo imunskega odziva bolnika in navzkrižno reaktivnimi ter nevtralizacijskimi protitelesi, ki nastanejo ob primarni okužbi. Ob okužbi z drugačnim serotipom se nevtralizacijska protitelesa vežejo na novi DENV in povzročijo lažji vstop virusa v celice. Ko je koncentracija protiteles DENV nižja od nevtralizacijskega praga, se količina okuženih celic poveča (ekstrinzični ADE), s tem se poveča tudi nastajanje DENV (višja viremija). Nenevtralizacijska protitelesa spremenijo imunski odziv in delovanje celic, zato ena celica proizvede več DENV (intrinzični ADE). Raziskave so pokazale tudi, da na višjo viremijo in hujšo

klinično sliko vpliva razmak med primarno in sekundarno okužbo (hujše oblike se pojavijo običajno več kot po dveh letih od primarne okužbe). Tretja in četrta okužba ponovno potekata z blago klinično sliko (2, 6).

DOKAZOVANJE

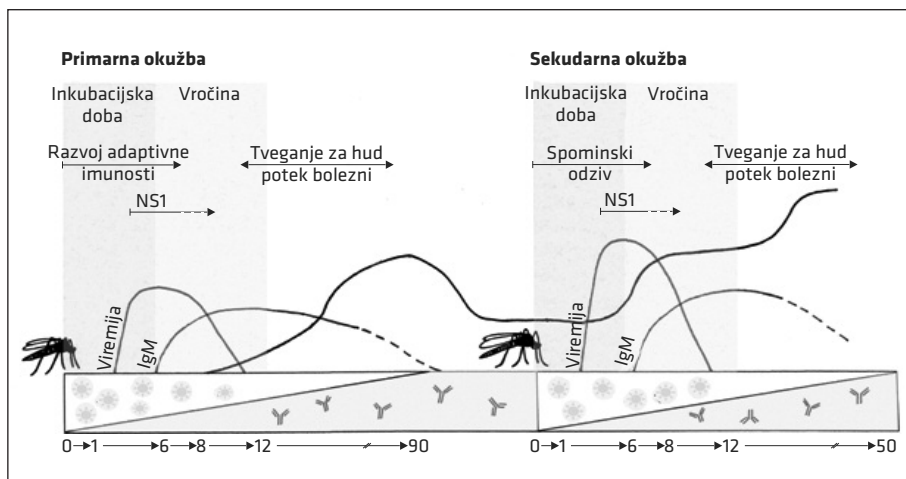
Že drugi dan povišane telesne temperature lahko v laboratorijskih izvidih zaznamo znižane vrednosti levkocitov in trombocitov ter višji hematokrit ob normalnih vrednostih C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP). Neredko so prisotne tudi višje vrednosti jetrnih testov (11).

Zgodaj v poteku okužbe (manj kot osem dni) lahko uporabimo metode neposrednega dokaza virusnih antigenov (nestrukturna beljakovina 1 (NS1)) ali dokaz genoma virusa z molekularnimi metodami s pomočjo obratne transkripcije in verižne reakcije s polimerazo (angl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR), s katero lahko določimo virusno breme in/ali opredelimo tip DENV (slika 1) (2, 12).

Kasneje v poteku okužbe dengo najpogosteje dokažemo s serološkimi preiskavami. Pri razlagi rezultatov serološkega testiranja bolnikov, okuženih z DENV, je potrebna previdnost, saj je navzkrižna reaktivnost med številnimi flavivirusi (virus klopnega meningoencefalitisa, virus rumene mrzlice, virus Zika) izjemno visoka (2, 12).

Poskus osamitve virusa je najbolj specifična metoda za dokaz okužbe, vendar je slabo občutljiva (2).

V endemičnih področjih, predvsem v državah v razvoju, kjer so možnosti mikrobiološkega dokazovanja omejene, se uporabljajo hitri diagnostični testi, ki dokazujejo prisotnost tako virusnih antigenov kot tudi protiteles DENV (12). Natančneje je diagnostika denge predstavljena v prispevku Mikrobiološka diagnostika – virusi.



Slika 1. Časovni prikaz prisotnosti protiteles proti virusu denge (angl. dengue virus, DENV) in viremije. Številke pod skico predstavljajo dneve od okužbe. NS1 - nestrukturna beljakovina 1, IgG - imunoglobulini G, IgM - imunoglobulini M.

ZDRAVLJENJE IN PREVENTIVA

Idealno zdravilo za dengo bi moralo hitro razrešiti simptome, bolniki bi ga morali dobro prenašati (čim manj stranskih učinkov), učinkovito bi moralo biti za vse štiri serotipe, tako pri dojenčkih, otrocih, odraslih, nosečnicah in bolnikih s pridruženimi boleznimi. Največja ovira je poiskati zaviralec, ki bi bil učinkovit za vse štiri serotipe, saj imajo posamezni serotipi denge zelo raznoliko aminokislinsko zaporedje (30–50%) (2, 7, 11).

V številnih raziskavah so preizkušali različna zdravila, ki pa se niso izkazala za učinkovita. Posebnega zdravila za zdravljenje denge tako trenutno še ni, zdravljenje je podporno. Ob pojavu opozorilnih znakov bolniki potrebujejo bolnišnično zdravljenje. Potrebno je intravensko nadomeščanje tekočin za preprečitev šokovnega stanja, vendar moramo biti zaradi večje prepustnosti žilja previdni, saj lahko prekomeren vnos tekočin povzroči prestop tekočin v zunajžilni prostor (1, 2, 11).

Pri preventivi so najpomembnejši splošni zaščitni ukrepi pred piki komarjev, kot so primerna obleka (lahka, svetla, ohlapna

oblačila z dolgimi rokavi in hlačnicami) ter uporaba sredstev za odganjanje mrčesa, ki vsebujejo dietiltoluamid (DEET). Tveganje za izpostavitve DENV je manjše v klimatiziranih prostorih in prostorih z nameščenimi komarniki na oknih (1, 2, 11).

ZAKLJUČEK

Denga je virusno obolenje z najhitrejšim širjenjem po svetu. Okužene osebe so za ohranjanje in razmnoževanje DENV najpomembnejši rezervoar, popotniki pa posledično sredstvo širjenja DENV v neendemična področja. S segrevanjem podnebja se širi tudi območje, kjer so pogoji za razmnoževanje DENV ugodni pri vektorjih, ki v tem območju že obstajajo. Zato je na potovanjih pomembno upoštevati splošne preventivne ukrepe pred piki žuželk. Pri popotnikih je pred potovanjem potrebno dobro svetovanje (ozaveščenost o bolezni, preventivni ukrepi) in v bližnji prihodnosti tudi uporaba cepiva proti dengi.

ZAHVALA

Iskrena hvala Neži Salobir za čudovit grafični prikaz mikrobiološke diagnostike denge.

LITERATURA

1. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11 (3): 48096.
2. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, et al. Dengue: A minireview. *Viruses.* 2020; 12 (8): 829.
3. WHO: Dengue and severe dengue [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. Soneja S, Tsarouchi G, Lumbroso D, et al. A review of dengue's historical and future health risk from a changing climate. *Curr Environ Health Rep.* 2021; 8 (3): 245–65.
5. ECDC: Dengue worldwide overview [internet]. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control; c2023 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>
6. Wang WH, Urbina AN, Chang MR, et al. Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53 (6): 963–78.
7. Vijay J, Anuradha N, Anbalagan VP. Clinical presentation and platelet profile of dengue fever: A retrospective study. *Cureus.* 2022; 14 (8): e28626.
8. Ajlan BA, Alafif MM, Alawi MM, et al. Assessment of the new World Health Organization's dengue classification for predicting severity of illness and level of healthcare required. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13 (8): e0007144.
9. Estofolete CF, de Oliveira Mota MT, Bernardes Terzian AC, et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? *Acta Trop.* 2019; 199: 105134.
10. Huang HW, Tseng HC, Lee CH, et al. Clinical significance of skin rash in dengue fever: A focus on discomfort, complications, and disease outcome. *Asian Pac J Trop Med.* 2016; 9 (7): 713–8.
11. Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clin Med (Lond).* 2022; 22 (1): 9–13.
12. Kerkhof K, Falconi-Agapito F, Van Esbroeck M, et al. Reliable serological diagnostic tests for arboviruses: Feasible or utopia? *Trends Microbiol.* 2020; 28 (4): 276–92.