

Maria Olszyńska-Krowicka, Karolina Świtaj

DENGA U PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH W KLINICE CHOROÓB ODZWIERZĘCYCH I TROPIKALNYCH W WARSZAWIE W OSTATNIM DZIESIĘCIOLECIU (2002-2011)

DENGUE IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE HOSPITAL WARD OF ZOONOSES AND TROPICAL DISEASES IN WARSAW IN YEARS 2002-2011

Warszawski Uniwersytet Medyczny: Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

STRESZCZENIE

W doniesieniu przedstawiono przebieg kliniczny dengi u 22 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych w Warszawie w latach 2002-2011. Najwięcej chorych było w wieku 20-30 lat (10 osób), więcej kobiet niż mężczyzn. Wśród hospitalizowanych - dwóch obcokrajowców z Azji i Ameryki Środkowej. Najczęściej odwiedzanymi regionami była Azja Południowo-Wschodnia (Tajlandia, Laos, Wietnam), następnie Indie oraz Brazylia i Meksyk. Większość hospitalizowanych osób miała lekki i średni przebieg choroby, objawy występowały zwykle zaraz po powrocie z odwiedzanego regionu i nie były charakterystyczne (grypopodobne), u jednej osoby przebieg był bardzo ciężki. Wśród hospitalizowanych stwierdzono spadek liczby płytek krwi do 1 G/L (przy normie 128-348), leukopenię do 1,3 w 1mm³ (norma 4,0-10,0), wzrost ALAT do 507U/L (norma 10-70), ASPAT - do 574 U/L (norma 10-59), wynik dodatni serologii (ELISA IgM i IgG). Przeciętny okres hospitalizacji wynosił 9 dni, u 1 osoby - 27 dni. Wszyscy byli leczeni objawowo, jedna osoba otrzymała dwukrotne przetoczenie masy płytkowej bez powikłań oraz dwie osoby - glikokortykosteroidy. Wszyscy pacjenci wypisani zostali bez groźnych następstw co do zdrowia i życia.

Słowa kluczowe: *denga, epidemiologia, kliniczne objawy*

ABSTRACT

The article presents the clinical course of Dengue in 22 patients hospitalized in the Ward of Tropical Diseases and Zoonoses in Warsaw in 2002-2011.

Dengue belong to hemorrhagic fevers. The virus which causes dengue (DENV) belonging to the *Flaviviridae* family of RNA viruses. It is transmitted by arthropods (mosquitoes *Aedes*). Among the hospitalized patients most aged 20-30 years (10 people), there were more women than men. There were two foreigners from Asia and Central America. The majority of patients visited regions of South East Asia (Thailand, Laos, Vietnam) then India, Brazil and Mexico. Most of hospitalized people had light and average course. Symptoms of the disease usually occurred shortly after returning from the visited region and were not specific (flu-like). In one of the patients the course was very heavy. The average hospital stay was 9 days, the longest, in one person was 27 days. All patients were treated symptomatically, one person received a platelet transfusion twice without complications. Two people were treated with steroid drugs. All patients were discharged without serious consequences for health and life.

Key words: *dengue, epidemiology, clinical characteristics*

WSTĘP

Po jednorazowym wessaniu krwi chorego na dengę komar zachowuje zdolność zakażenia przez całe życie. Wirus traci zdolności chorobotwórcze przy temperaturze otoczenia poniżej 20° C (6) oraz choroba nie pojawia się na wysokościach powyżej 600 m.n.p.m. (7). Człowiek nie zakaża się od człowieka, jedynie zakażona matka może przekazać wirusa wraz z mlekiem.

Pod patronatem WHO prowadzone są na świecie badania nad epidemiologią, patogenezą i kliniką dengi, bowiem rocznie w świecie występuje ok. 100 mln przypadków tej choroby, 250 tys. gorączki krwotocznej dengi oraz 22-30 tys. przypadków śmiertelnych. W ostatnich dziesięcioleciach nastąpił wzrost zachorowań na dengę w ponad 120 krajach na całym świecie (5).

Denga występuje endemicznie w krajach o klimacie ciepłym, tropikalnym i subtropikalnym, coraz częściej na tropikalnych obszarach miejskich. W 2010 roku opi-

sano przypadki dengi rodzimej we Francji(1), Chorwacji(2) oraz znaleziono komary wywołujące tę chorobę w szklarniach w Holandii(3).

Denga jest chorobą wywoływana przez wirus RNA z rodziny *Flaviviridae*. Istnieją 4 serotypy (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4) wirusa. Nie daje odporności krzyżowej, zakażenie jednym typem daje bardzo słabą odpowiedź przeciwko innym typom. Łańcuch epidemiczny składa się z 2 ogniw: człowiek i niektóre gatunki małych oraz komar z rodzaju *Aedes*, będący jedynym przenosicielem wirusa denga na całym świecie. Po jednorazowym wessaniu krwi chorego na dengę komar zachowuje zdolność zakażenia przez całe życie. Wirus traci zdolności chorobotwórcze przy temperaturze otoczenia poniżej 20°C(6) oraz choroba nie pojawia się na wysokości powyżej 600 m n.p.m.(7). Człowiek nie zakaża się od człowieka, jedynie zakażona matka może przekazać wirusa wraz z mlekiem. Choroba przebiega w 3 postaciach:

1) postać klasyczna – ostra choroba gorączkowa, po kilkudniowym okresie wylegania (wirus znajduje się we krwi chorych w końcu okresu wylegania i w pierwszych 3 dniach choroby), nagle pojawia się gorączka, bóle głowy, zawsze mocno wyrażone bóle mięśniowo-stawowe, często objawy żołądkowo-jelitowe i poczucie choroby. Prawie zawsze pojawia się wysypka plamisto-grudkowa. Postać ta trwa kilka dni, kończy się pełnym wyzdrowieniem;

2) postać krwotoczna (DHF) – przebiega dwuetapowo, na początku objawy są jak w postaci klasycznej, wkrótce w trakcie trwania gorączki lub po jej ustąpieniu występują objawy skazy krwotocznej pod postacią krwawienia z nosa, wybroczyn dośluzówkowych, niekiedy krwawych wymiotów lub stolców z krwią;

3) postać wstrząsowa (DSS) – przebiega pod postacią wstrząsu z objawami DIC(8) i dużą śmiertelnością (50%)(9). U podłoża skazy krwotocznej i wstrząsu są zjawiska immunologiczne, które występują u osób

Tabela I Dane pacjentów hospitalizowanych w latach 2002- 2011 z powodu dengi
Data of the patients hospitalized with dengue fever between year 2002 and 2011

	Inicjały	Wiek	Płeć	Kraj/ region świata	Wyniki badań laboratoryjnych				Dni hospitalizacji	Rok / miesiąc zachorowania
					PLT1	LEU2	ALT3	AST4		
1	I.M.	26	K	(-)	87	1,5	115	106	8	2002/X
2	E.M.	24	K	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	8	2004/IV
3	E.M.	25	K	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	12	2004/XI
4	A.C.	26	K	Singapur	76	1,3	220	256	5	2005/IX
5	M.S.	29	K	Wietnam	103	1,7	85	69	5	2005/IX
6	G.W.	30	M	(-)	125	3,2	115	78	7	2006/III
7	K.S.	32	K	Indie	117	2,0	57	b.z.	7	2006/XI
8	G.P.	32	M	(-)	149	2,9	b.z.	b.z.	5	2006/V
9	P.W.	23	M	Daleki Wschód	97	2,2	329	187	7	2007/VIII
10	M.W.	33	K	Indonezja	97	2,6	173	145	9	2007/IV
11	K.K.	32	K	Meksyk	b.z.	b.z.	b.z.	b.z.	6	2008/VIII
12	A.Sz.	29	M	Tajlandia	158	4,0	480	507	5	2008/VII
13	E.D.	30	K	Indie	110	2,4	175	92	11	2008/XI
14	D.C.	35	M	Brazylia	127	b.z.	72	b.z.	11	2008/XII
15	N.T.H.	36	M	Wietnam	18	3,4	574	306	15	2008/X
16	F.D.	26	M	Azja Płd.-Wsch.	97	2,8	190	104	9	2010/V
17	E.G.	35	K	Laos	74	2,5	b.z.	b.z.	7	2010/X
18	M.K.	38	M	Indie	11,4	3,5	121	70	10	2010/XII
19	M.B.	36	K	Indonezja	101	3,7	b.z.	b.z.	8	2010/XI
20	S.S.	49	K	Bali	1	2,0	75	63	27	2010/IV
21	D.K.	50	K	Laos, Wietnam	115	3,3	397	462	16	2010/XII
22	M.W.G	56	K	Indie	138	3,9	73	75	5	2010/VI

¹ liczba płytek krwi w G/L (norma 128-348)

² liczba leukocytów w tys/mm³ (norma 4,0-10,0)

³ aktywność aminotransferazy alaninowej w U/L (norma 10-70)

⁴ aktywność aminotransferazy asparaginianowej w U/L (norma 10-59)

(-) brak danych, b.z. - wartość w normie

podających w wywiadzie przebyte zakażenie jednym z 4 serotypów dengi.

W badaniach laboratoryjnych zwraca uwagę leukopenia, małopłytkowość, wzrost aminotransferaz. Testy serologiczne wykazujące obecność swoistych przeciwciał potwierdzają rozpoznanie. Nie ma leczenia swoistego, leczenie objawowe zależy od postaci choroby. Brak szczepionki, ale są próby jej opracowania. Zapobieganie polega na unikaniu ukłuc komarów. Zaleca się podróżnym w rejonu jej występowania zebranie dokładnych informacji o sposobach zapobiegania.

MATERIAŁ I METODY

W Klinice Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych w Warszawie w okresie od października 2002 roku do połowy 2011 roku (dziesięcioletni okres obserwacji) hospitalizowano osoby, które zgłaszały się do szpitala w okresie ostrym, podczas najbardziej nasilonych objawów.

Hospitalizowano 22 chorych (14 kobiet i 8 mężczyzn) z potwierdzoną gorączką denga, wywołaną przez wirus *Flaviviridae* (tab.I). U wszystkich chorych wykonywano badanie morfologiczne i określano skład morfologiczny krwi obwodowej ze szczególnym zwróceniem uwagi na liczbę krwinek białych i płytek krwi, ponadto aminotransferazy. Prawie u wszystkich chorych wykonywano badania serologiczne ELISA IgM i IgG (w Zakładzie Parazytologii Tropikalnej Gdański Uniwersytet Medyczny, Międzywydziałowy Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej). Zwracano uwagę, z jakich rejonów świata przywlekano chorobę. Zebrano dane dotyczące wieku chorych i objawów klinicznych. Przeanalizowano czas trwania choroby, powikłania w jej trakcie oraz następstwa. Uwzględniono sposób leczenia – objawowe lub stosownie do ciężkości przebiegu choroby.

OPIS WYBRANYCH PRZYPADKÓW

1: Kobieta S.S., lat 49, została przyjęta do Kliniki z powodu gorączki i objawów skazy krwotocznej (wysypka i krwawienie z dróg rodnych) po powrocie z Bali. Wykonane badania wykazały głęboką małopłytkowość (płytki PLT 1G/L przy normie 128-348G/L), leukopenię 3,8 w 1mm³ (norma 4,0-10,0), wzrost aminotransferazy alaninowej do 75U/L (norma 10-70U/L). Badanie serologiczne dengi - ELISA IgM dodatni 26,62 NTU (ujemny <9, graniczny 9-11, dodatni >11), D-Dimery 675ng/ml (norma <500ng/ml). Pacjentka wymagała dwukrotnego, po 250 ml, przetaczania koncentratu krwinek płytkowych bez większych efektów. Po zastosowaniu sterydoterapii

obserwowano stopniową i powolną poprawę liczby płytek. Wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym po 27 dniach hospitalizacji, z liczbą płytek 130G/L, leukocytozą 12,8 w 1mm³, normalizacją aminotransferaz.

2: Kobieta D.K., lat 50, po powrocie z Laosu i Wietnamu przyjęta z powodu gorączki, wysypki, bólów głowy, mięśni i stawów, bólów brzucha i wymiotów. Obserwowano podwyższone wartości aminotransferaz (ASPAT 462U/L, ALAT 397U/L przy normie 10-70U/L), niewielką leukopenię (3,3 w 1mm³), niewielką małopłytkowość 115 G/L, podwyższone wartości D-Dimerów (3188,78ng/ml przy normie 500ng/ml). W 5 dniu hospitalizacji pojawił się kaszel, w wykonanym badaniu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczniły się zmiany zapalne płuc. W badaniach serologicznych potwierdzono dengę (IgG dodatni – 18,4NTU; IgM graniczny – 10,77NTU). Zastosowano leczenie objawowe i antybiotykoterapię (Ceftriakson i Doksycyklina). Po 17 dniach hospitalizacji wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym.

3: Mężczyzna M.K., lat 38, po pobycie w Indiach zgłosił się z powodu stanów gorączkowych i drobnopłamistej krwotocznej wysypki. Stwierdzono leukopenię (3,5 w 1mm³), małopłytkowość 11,4G/L przy normie 128-348G/L oraz podwyższone próby wątrobowe (ALAT 121U/L przy normie 10-70U/L). Rozpoznanie potwierdzono serologicznie. Wypisany po 10 dniach hospitalizacji, leczony glikokortykosteroidami.

4: Kobieta K.K., lat 32, po 1-tygodniowym pobycie na Półwyspie Jukatan zgłosiła się z powodu stanów gorączkowych oraz drobnogrudkowej wysypki. Pomimo iż w badaniach dodatkowych nie stwierdzono leukopenii, małopłytkowości ani wzrostu aminotransferaz, serologia dengi wypadła dodatnio. Po 6 dniach hospitalizacji leczenia objawowego wypisana do domu.

5: Mężczyzna D.C., lat 32, po powrocie z 3-tygodniowego pobytu w Brazylii, okolice Sao-Paulo, gdzie endemicznie występuje denga, zgłaszał gorączkę, wysypkę, bóle głowy i objawy oponowe. Badania dodatkowe (płytki, leukocytoza, płyn mózgowo-rdzeniowy prawidłowe). Serologicznie potwierdzono dengę, wypisany po 11 dniach hospitalizacji bez powikłań.

6: Mężczyzna N.T.T.H., lat 36, obywatel Wietnamu, po powrocie do Polski stwierdzono nieprawidłowości w badaniach dodatkowych (PLT 18G/L przy normie 128-348G/L, leukocytoza 3,4 w 1mm³, ASPAT 574G/L, ALAT 306G/L), potwierdzono serologicznie dengę, leczony Fenicortem z dobrym skutkiem, wypisany po 15 dniach hospitalizacji.

DYSKUSJA

Od czasu, kiedy nastąpił gwałtowny rozwój turystyki zarobkowej i niezarobkowej do coraz bardziej

odległych krajów nie tylko Europy, ale i strefy tropikalnej i subtropikalnej, częściej Azji Południowo-Wschodniej, obserwujemy przywlekanie chorób dotąd rzadko spotykanych. Przykładem jest denga, należąca do zoonoz. Ostra choroba wirusowa ma niecharakterystyczne objawy: gorączka, bóle mięśniowo-stawowe, ogólne rozbieżenie, częste objawy żołądkowo-jelitowe i poczucie choroby. Ponadto występuje wysypka plamisto-grudkowa, zmiany w składzie morfologicznym krwi obwodowej (leukopenia i małopłytkowość), nieprawidłowości w próbach wątrobowych, które mogą sprawiać trudności diagnostyczne. Duże problemy diagnostyczne występują w przypadku objawów skazy krwotocznej, krwawień z nosa, dróg rodnych, wybroczyn dośluzówkowych, niekiedy krwawych wymiotów lub stolców z krwią.

Gorączka występująca (utrzymująca się) po powrocie z rejonów endemicznych wymaga różnicowania z zimnicą przenoszona przez *Anopheles* oraz innymi stanami gorączkowymi, niekoniecznie o etiologii zakaźnej. Krwawienia i wysoka gorączka, jako jeden z objawów w gorączkach krwotocznych (np. żółta febra, omska gorączka krwotoczna, gorączka Lasu Kyrasanur, gorączka Zachodniego Nilu, gorączka Lassa), zawsze powinny być uwzględniane w różnicowaniu, szczególnie u pacjentów powracających z rejonów endemicznych tych chorób.

Należy pamiętać, że od 2010 roku denga występuje jako zakażenie rodzime we Francji (Nicea) i w Chorwacji oraz znaleziono komary przenoszące tę chorobę w cieplarniach w Holandii. Zawleczenie dengi do Europy jest związane z szybkimi podróżami lotniczymi i możliwością zawleczenia komarów w rejonu wokół lotnisk. Niecharakterystyczne objawy, niedokładne zebranie wywiadu (epidemiologicznego) może być przyczyną nierozpoznania choroby, jak to było w Norwegii, gdy po 12-tym dniu leczenia, dopiero *post mortem* potwierdzono serologicznie dengę. W niektórych krajach europejskich przywlekanych przypadków dengi jest więcej niż malarii. W naszej Klinice, w stanie zagrożenia życia była pacjentka z małopłytkowością (1G/L) oraz pacjent z PLT (11,4G/L). Zaplanowano konsultację hematologiczną (w dendze skaza krwotoczna jest na podłożu immunologicznym) – jednak wdrożenie leczenia glikokortykosteroidami okazało się skuteczne. Wzrost aminotransferaz do >500U/L może być powodem mylnego rozpoznania wirusowego zapalenia wątroby. U dwu osób z rozpoznaną dengą wystąpiły powikłania: jednej w postaci zapalenia płuc, które wystąpiło w piątym dniu hospitalizacji; u drugiej w postaci neuroinfekcji, z objawami oponowymi podmiotowymi i przedmiotowymi, przy prawidłowym wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

Reasumując, denga może sprawiać trudności diagnostyczne, wymagające różnicowania z chorobami

hematologicznymi, hepatologicznymi i innymi zakaźnymi. Najcięższa postać wstrząsowa, z 50% śmiertelnością oraz rozprzestrzenianie się tej choroby do krajów europejskich (w rejonie Morza Śródziemnego – od maja do listopada) może być szczególnie niebezpieczna dla podróżnych. Dlatego zaleca się osobom podróżującym w rejonu jej występowania zebranie dokładnych informacji o sposobach zapobiegania. Jest bardzo ważne, żeby lekarze uzupełniali wiadomości o gorączkach występujących u osób powracających z tropiku. Zawsze istnieje możliwość skierowania do Centrum Medycyny Podróży lub Kliniki Chorób Zakaźnych.

PODSUMOWANIE

Od czasu, kiedy wzrosła turystyka zarobkowa i niezarobkowa do coraz dalszych krajów strefy subtropikalnej i tropikalnej, m.in. do Azji Południowo-Wschodniej, Indii, Meksyku i Brazylii obserwujemy przywlekanie chorób dotąd mało znanych w Polsce. Omówiono bardziej szczegółowo przypadki 6 chorych na gorączkę denga.

W czasie prawie 10-letniej obserwacji (od 2002 do 2011 roku) w Klinice Chorób Odrzwierzęcych i Tropikalnych w Warszawie hospitalizowano 22 osoby z klinicznie i serologicznie rozpoznaną chorobą denga, wśród nich 14 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 23-56 lat. Najwięcej, bo 10 osób, było w wieku 20-30 lat, 9 osób w wieku 31-40 lat, 2 osoby w wieku 41-50 lat oraz 1 osoba w wieku 51-60 lat. Wśród chorych 20 osób było pochodzenia polskiego, a 2 osoby innej narodowości. Przeciętny czas hospitalizacji wynosił 9 dni, najkrótszy – 5 dni, najdłuższy – 27 dni. Wszyscy chorzy byli leczeni objawowo, jedna osoba otrzymywała przetoczenia masy płytkowej bez powikłań oraz dwie osoby leczono glikokortykosteroidami. Wszyscy chorzy zostali wypisani do domu w stanie ogólnym dobrym, bez powikłań.

PIŚMIENNICTWO

1. La Ruche G, Souares Y, Armengaud A, i in. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Eurosurveillance* 2010; 15(39):84-8.
2. Schmidt-Chanasit J, Haditsch M, Schoneberg I, i in. Dengue virus infection in a traveller returning from Croatia to Germany. *Eurosurveillance* 2010; 15(40): 89-90
3. Castleberry JS, Mahon CR. Gorączka denga na półkuli zachodniej. *Clin Lab Sci* 2003; 16(1): 34-8.
4. Gautret P, Simon F, Hervius Askling A, i in. Dengue type 3 virus infections in European travelers returning from the Comoros and Zanzibar. *Eurosurveillance* 2010; 15(15):77-9.
5. Vainio K, Noraas S, Holmberg M, i in. Fatal and mild primary dengue virus infections imported to Norway from

- Africa and south-east Asia, 2008-2010. Eurosurveillance 2010; 15(38):80-3.
6. Kierst W. Kompendium Klinicznej Medycyny Tropikalnej. PZWL 1969; 71-9
 7. Wroczyńska A, Kuna A. Podróże i zdrowie. Wyd. 1. Kraków: Wydawnictwo Bezdroża; 2006: 162.
 8. Dziubek Z, Powalowska J, Olszyńska M. Przypadek gorączki denga. Przegl Epidemiol 1986; 4:406-10
 9. Kołowski A. Denga i gorączka krwotoczna. W: Dziubek Z, red. Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wyd. 4. Warszawa: PZWL; 2010: 302-4.

Otrzymano: 25.07.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 12.08.2011 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Maria Olszyńska-Krowicka
Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych WUM
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
01-201 Warszawa, ul. Wolska 37
tel.: 22 3355288
maria.olszynska-krowicka@wum.edu.pl