

Aleksandra Bętkowska¹, Julia Hanke¹, Dagny Krankowska^{2,3}, Tomasz Mikula^{2,3}, Alicja Wiercińska-Drapała^{2,3}

CHALLENGES IN DIAGNOSING FEVER IN A TRAVELER RETURNING FROM TROPICAL AREA – IS IT DENGUE OR CHIKUNGUNYA? CASE REPORT

WYZWANIA W DIAGNOSTYCE PACJENTÓW Z GORĄCZKĄ POWRACAJĄCYCH Z REJONÓW TROPIKALNYCH. CZY TO DENGA CZY CHIKUNGUNYA? OPIS PRZYPADKU.

¹Students' Scientific Society of the Department of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology, Medical University of Warsaw

Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Department of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology, Medical University of Warsaw
Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Hospital for Infectious Diseases in Warsaw
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

ABSTRACT

Arthropod-borne viral infections caused by dengue virus (DENV) and chikungunya virus (CHIKV) are prevalent in the same regions and are spread by the same mosquito type (*Aedes*) and have similar clinical manifestations. This study emphasized the challenges of diagnosing fever in a patient returning from a tropical area. We report a case of a 52-year-old patient who presented with fever, myalgia, and headache after travelling to Laos and Thailand. After ten days of the disease, the diagnosis of chikungunya was made. Recent travel history should be a standard part of assessment when consulting febrile patients and is essential for further diagnosis. Malaria should permanently be excluded from travellers returning from tropical regions with fever. In the differential diagnosis, dengue, chikungunya, and other mosquito-borne infections should be considered. Patients wishing to travel to such areas need to be educated beforehand on the necessary preventative measures.

Keywords: *fever, chikungunya, dengue, tropical medicine, prophylaxis*

STRESZCZENIE

Zakażenia wirusowe przenoszone przez stawonogi, wywoływane przez wirus dengi (DENV) i wirus chikungunya (CHIKV), występują w tych samych regionach i są rozprzestrzeniane przez ten sam rodzaj komarów (*Aedes*), a ich objawy kliniczne są podobne.

W pracy zwrócono uwagę na wyzwania związane z rozpoznaniem przyczyny gorączki u pacjentów powracających z obszarów tropikalnych. Przedstawiamy przypadek 52-letniego pacjenta, u którego wystąpiła gorączka, bóle mięśni i głowy po podróży do Laosu i Tajlandii. Po dziesięciu dniach trwania choroby postawiono rozpoznanie chikungunya. Wywiad dotyczący historii podróży powinien być standardowym elementem oceny podczas konsultacji pacjentów z gorączką i jest niezbędny do dalszej diagnostyki. U podróżnych powracających z regionów tropikalnych z gorączką należy w pierwszej kolejności wykluczać malarię. W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę dengę, chikungunę i inne choroby przenoszone przez komary. Pacjenci, którzy zamierzają podróżować do takich regionów, powinni wcześniej się przygotować w zakresie profilaktyki chorób tropikalnych.

Słowa kluczowe: *gorączka, chikungunya, denga, medycyna tropikalna, profilaktyka*

INTRODUCTION

Tourists travelling to tropical regions who develop any symptoms during or after their stay should be investigated for tropical diseases. Fever is one of the most common presenting symptoms in patients returning from abroad, second – gastrointestinal complaints (1). According to data collected by the GeoSentinel Surveillance Network over the years 1997-2006, 28% of 24,920 returning travellers reported fever seeking medical consultation (2). Between 2007 and 2011, 23.3% of 42,173 tourists returning from the tropics developed a fever. Three leading causes of fever in these patients included: malaria (29%), dengue (15%), and enteric fever. Chikungunya accounted for 1.67% of the infections (3).

Chikungunya virus (CHIKV) is an arthropod-borne virus (arbovirus) which belongs to the *Togaviridae* family. It is transmitted to people by *Aedes* mosquitos, predominantly *Aedes aegypti*. CHIKV causes chikungunya fever, a tropical disease listed as one of the re-emerging infectious diseases (4). Dengue virus (DENV) belongs to the *Flaviviridae* family and is transmitted by *Aedes* mosquitos. DENV causes dengue, which is considered a neglected tropical disease.

The chikungunya virus is endemic in South and Latin America, Southeast Asia, and Africa. The majority of cases in 2022 have been reported in Brazil (5). Between 2007 and 2017 there were several autochthonous transmissions of CHIKV reported in Italy and France. Since 2018 no new domestic chikungunya cases have been reported in Europe (6). In Poland, 2 cases of chikungunya were reported in 2019 (in travelers who got infected outside of mainland Europe), with the incidence rate of 0.01 per 100,000 (7).

The dengue virus (DENV) is now endemic in regions of Africa, the Americas, the eastern Mediterranean, Southeast Asia, and the western Pacific. Cases reported in Asia represent ~70% of patient-reported episodes (8). As of 2010, autochthonous cases of dengue have also been reported in Europe. Outbreaks of infection have been observed in France, Italy, and Croatia (9). Before the COVID-19 pandemic, approximately 30-50 new dengue cases were reported in Poland yearly, all of which were imported (10).

Chikungunya is usually mild and self-limiting, and its common symptoms include high-grade fever, myalgia, arthralgia, headache, photophobia, and rash. Debilitating joint pain is recurrent in up to 30-40% of cases and may persist for years, affecting the patient's ability to perform daily tasks (11). Risk factors for severe chikungunya include cardiovascular disease, diabetes, and renal and liver pathologies (4).

WSTĘP

Turyści podróżujący do regionów tropikalnych, u których podczas pobytu lub po jego zakończeniu wystąpią jakiegokolwiek objawy, powinni zostać diagnozowani w kierunku chorób tropikalnych. Gorączka jest jednym z najczęstszych objawów występujących u pacjentów powracających z zagranicy, na drugim miejscu są dolegliwości żołądkowo-jelitowe (1). Według danych zebranych przez GeoSentinel Surveillance Network w latach 1997-2006, 28% z 24 920 powracających podróżnych zgłaszało gorączkę wymagającą konsultacji lekarskiej (2). W latach 2007-2011 gorączka wystąpiła u 23,3% z 42 173 turystów powracających z krajów tropikalnych. Trzy główne przyczyny gorączki u tych pacjentów to: malaria (29%), denga (15%) i dur brzuszny. Gorączka wywołana przez wirusa chikungunya stanowiła 1,67% zakażeń (3).

Wirus chikungunya (CHIKV) jest wirusem przenoszonym przez stawonogi (arbowirus), należącym do rodziny *Togaviridae*. Na ludzi przenoszony jest przez komary z rodzaju *Aedes*, głównie *Aedes aegypti*. CHIKV wywołuje gorączkę chikungunya, chorobę zaliczaną do nawracających chorób zakaźnych (ang. *re-emerging infectious diseases*) (4). Wirus dengi (DENV) należy do rodziny *Flaviviridae* i jest przenoszony przez *Aedes*. Wirus DENV wywołuje dengę, która obecnie jest uznawana za jedną z zaniedbanych chorób zakaźnych (ang. *neglected tropical diseases*, NTD).

Endemicznie wirus chikungunya występuje na terenach Ameryki Południowej i Łacińskiej, Azji południowo-wschodniej oraz Afryki. Najwięcej przypadków w roku 2022 odnotowano w Brazylii (5). Od 2007 do 2017 kilkakrotnie wystąpiły przypadki rodzimej choroby chikungunya we Włoszech i we Francji. Od 2018 r. w Europie nie zgłoszono żadnych nowych przypadków rodzimej chikunguny (6). W Polsce w 2019 r. zgłoszono 2 przypadki zachorowań na chikungunę (u osób powracających ze strefy tropikalnej), przy współczynniku zapadalności 0,01 na 100 000 (7).

Wirus dengi (DENV) zajmuje endemicznie regiony Afryki, obu Ameryk, wschodniej części Morza Śródziemnego, Azji Południowo-Wschodniej i zachodniego Pacyfiku. Przypadki odnotowywane na terenie Azji stanowią ~70% epizodów raportowanych pacjentów (8). Od 2010 roku na terenie Europy również notuje się przypadki występowania rodzimej dengi. Ogniska zakażeń zaobserwowano na terenie m.in. Francji, Włoch oraz Chorwacji (9). Przed pandemią COVID-19 w Polsce zgłaszano rocznie około 30-50 nowych przypadków dengi, wszystkie jako infekcje zawleczone (10).

Choroba chikungunya ma zwykle łagodny i samoograniczający się przebieg, a jej typowe objawy to:

Dengue is one of the most common causes of fever in travelers returning from South-East Asia (2). Endemic areas, mode of transmission and clinical presentation of dengue closely resemble chikungunya's, so these two tropical diseases should be considered in the differential diagnosis. High fever associated with dengue usually persists between 2 to 7 days. Accompanying symptoms might include the following: skin lesions, headache, myalgia, arthralgia, nausea, and vomiting. Severe cases can progress to shock, multiorgan failure, and DIC (12).

OBJECTIVE OF THE STUDY

This report aims to present the challenges of diagnosing a fever in a patient returning from Asia.

CASE REPORT

A 52-year-old male patient was admitted to hospital due to severe headache, fever, and chills one day after returning from an 18-day trip to Laos and Thailand. The CT head scan showed no deviation. Clear cerebrospinal fluid was obtained with 2 cells/ μ l and 64,6 mg/dl protein level. Laboratory analysis of peripheral blood revealed increased inflammatory parameters (Table I). Due to the history of travelling to a tropical area, the patient was transferred to an Infectious Diseases Hospital for further diagnosis.

Table I. The patient's blood laboratory results on the 1st day of hospital stay.

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych w pierwszym dniu hospitalizacji.

Laboratory test	Result
PCT (0,05 – 0,1) [ng/ml]	0,62 ng/ml
D-dimer (<500) [ng/ml]	1357 ng/ml
WBC (4,1–10,9) [103/ μ l]	2,68 G/l
NEU (2,0-7,5) [103/ μ l]	1,42 cells/ μ l
PLT (120-350) [103/ μ l]	118 G/l

PCT– procalcitonin, WBC- white blood cell count, NEU- neutrophil count, PLT- platelet count.

On admission to the Infectious Diseases Hospital, the patient admitted not taking chemo-prophylaxis for malaria nor using a mosquito net while travelling. The patient reported severe headache and fatigue. He was conscious, lucid, in a stable cardiovascular and respiratory state. Meningeal signs were absent.

Laboratory blood tests (Table II) showed an increase in D-dimer, as well as a slight increase in leukocyte count, neutrophil count, and platelet count compared to the previous results, but the patient remained mildly

wysoka gorączka, ból mięśni, ból stawów, ból głowy, światłowstręt i wysypka. Wyniszczający ból stawów nawraca nawet w 30-40% przypadków i może utrzymywać się przez wiele lat, wpływając na zdolność pacjenta do wykonywania codziennych czynności (11). Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu chikungunya obejmują choroby układu krążenia, cukrzycę oraz przewlekłe choroby nerek i wątroby (4).

Denga jest jedną z najczęstszych przyczyn gorączki u podróżnych powracających z Azji Południowo-Wschodniej (2). Obszary endemiczne, sposób przenoszenia i objawy kliniczne dengi są bardzo podobne do gorączki chikungunya, dlatego te dwie choroby powinny być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej. Wysoka gorączka związana z dengą utrzymuje się zwykle od 2 do 7 dni. Do objawów towarzyszących mogą należeć: wysypka, ból głowy, ból mięśni, ból stawów, nudności i wymioty. W ciężkich przypadkach może dojść do wstrząsu, niewydolności wielonarządowej i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) (12).

CEL BADANIA

Celem tego doniesienia jest przedstawienie wyzwań związanych z rozpoznawaniem przyczyny gorączki u pacjenta powracającego z Azji.

OPIS PRZYPADKU

52-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z powodu silnego bólu głowy, gorączki i dreszczy dzień po powrocie z 18-dniowej podróży do Laosu i Tajlandii. Tomografia komputerowa głowy nie wykazała odchyleń od normy. Uzyskano klarowny płyn mózgowo-rdzeniowy z cytozą 2/ μ l i poziomem białka 64,6 mg/dl. Analiza laboratoryjna krwi obwodowej wykazała podwyższone parametry stanu zapalnego (Tabela I). Z powodu uzyskania podczas wywiadu lekarskiego informacji o odbytej podróży do strefy tropikalnej, pacjent został przekazany do szpitala zakaźnego w celu dalszej diagnostyki.

Przy przyjęciu do szpitala zakaźnego pacjent przyznał, że podczas podróży nie stosował ani chemioprophylaktyki malarii, ani moskitiery. Pacjent zgłaszał silny ból głowy i zmęczenie. Był przytomny, świadomy, wydolny krążeniowo i oddechowo. Pacjent nie miał objawów oponowych.

Badania laboratoryjne krwi (Tabela II) wykazały wzrost stężenia D-dimerów, a także niewielki wzrost liczby leukocytów, neutrofilów i płytek krwi w porównaniu z poprzednimi wynikami. Leukopenia się utrzymywała, CRP wynosiło 59mg/l. Enzymy wątrobowe były podwyższone.

leukopenic. CRP was 59 mg/l, and liver enzymes were elevated.

Table II. The patient's blood laboratory results on admission to the Infectious Diseases Hospital.

Tabela II. Wyniki badań laboratoryjnych w dniu przyjęcia do Szpitala Zakaźnego.

Laboratory test	Result
CRP (<10) mg/l	59 mg/l
D-dimer (<500) [ng/ml]	2646,59 ng/ml
WBC (4,1–10,9) [103/μl]	3,6 G/l
NEU (2,0–7,5) [103/μl]	2,53 G/l
PLT (120–350) [103/μl]	128 G/l
ALT (10–70) [U/L]	194 U/l
AST (10–59) [U/L]	177 U/l
GGT (15–73) [U/L]	230 U/l
ALP (38–126) [U/L]	132 U/l

CRP – c-reactive protein, ALT- alanine transaminase, AST- aspartate aminotransferase, GGT- gamma-glutamyl transferase, ALP- alkaline phosphatase.

Malaria was excluded based on a negative rapid immunochromatographic test and because no *Plasmodium* parasites were visualized in the microscopic blood analysis. Dengue was excluded by two negative immunochromatographic tests done in an interval of 5 days. Hepatitis A viral infection, HBV, HCV, CMV, EBV, HIV, and other diseases were excluded based on the negative results of the tests mentioned in Table III. The abdominal ultrasound and chest radiograph revealed no deviation.

Table III Results of additional laboratory tests used in the differential diagnosis.

Tabela III. Wyniki badań dodatkowych w ramach diagnostyki różnicowej.

Malaria	Rapid immunochromatographic test (-) and no signs of <i>Plasmodium</i> in blood analysis
Dengue	rapid immunochromatographic test (-)
Hepatitis A	anty-HAV IgM (-)
Hepatitis B	HBsAg (-)
Hepatitis C	anty-HCV and HCV RNA (-)
CMV	anty-CMV IgM (-)
EBV	EBV VCA (-)
HIV	HIV Ab/Ag24 (-)
Typhoid fever	No growth of bacteria in stool nor blood
UTI	No growth of bacteria in urine
Chikungunya	CHIKV IgM antibodies (+)

Malarię wykluczono na podstawie ujemnego wyniku szybkiego testu immunochromatograficznego oraz z powodu braku widocznych zarodźców *Plasmodium* w badaniu mikroskopowym krwi. Denga została wykluczona na podstawie dwóch ujemnych testów immunochromatograficznych wykonanych w odstępie 5 dni. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A, HBV, HCV, CMV, EBV, HIV i inne choroby wykluczono na podstawie ujemnych wyników badań wymienionych w Tabeli III. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej i radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono odchyień od normy.

W 6. dniu choroby pacjentowi podano empirycznie ceftriakson 2x1g dożylnie z powodu podwyższonych parametrów stanu zapalnego (CRP 78 mg/l i PCT 2,02 ng/ml). Dwa dni po podaniu antybiotyku u pacjenta wystąpiła wysypka na klatce piersiowej i plecach. Ze względu na niemożność wykluczenia uczulenia na ceftriakson, antybiotyk zmieniono na lewofloksacynę 2x500mg.

Ze względu na utrzymujący się ból głowy w 10. dobie choroby wykonano rezonans magnetyczny głowy, który nie wykazał żadnych nieprawidłowości w obrębie mózgu i mózdzku. Na podstawie prawidłowego obrazu MRI mózgu oraz w związku z brakiem zaburzeń świadomości, brakiem objawów ogniskowych i drgawek, wykluczono zapalenie mózgu.

Po uzyskaniu dodatniego wyniku na obecność przeciwciał CHIKV IgM w surowicy testem ELISA IgM i IgG Euroimmune, potwierdzono rozpoznanie chikungunya. Wynik przeciwciał w klasie IgG był ujemny. Ze względu na utrzymujące się bóle głowy kontynuowano leczenie przeciwbólowe. Po 13 dniach hospitalizacji stan pacjenta poprawił się, a wyniki badań laboratoryjnych wróciły do normy. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

DYSKUSJA

Chikungunya i denga występują w tych samych regionach geograficznych, są przenoszone przez te same gatunki komarów, a okresy inkubacji i objawy kliniczne (ból stawów, zmiany skórne, objawy neurologiczne) i laboratoryjne (małopłytkowość) są bardzo podobne, dlatego rozróżnienie tych dwóch zakażeń może okazać się trudne.

Ból stawów może towarzyszyć zarówno infekcji chikungunya jak i denga, jednak jest bardziej charakterystyczny dla chikungunya (13). Pozytywna wartość predykcyjna artralgi u pacjentów zakażonych CHIKV została obliczona przez niektórych autorów na 82,3% (14). Nasz pacjent zaprzeczył występowaniu bólu stawów, zgłaszał jedynie ból mięśni, który jest częstym objawem obu chorób.

On the 6th day of the disease, the patient was given intravenous ceftriaxone 2x1g empirically due to increased CRP level (to 78 mg/l) and PCT to 2,02 ng/ml. Two days after the antibiotic was administered, the patient developed a macular rash on the chest and back. Due to the inability to exclude allergy to ceftriaxone, antibiotic treatment was switched to levofloxacin 2x500mg.

Owing to persistent headache on day 10 of the disease, an MRI of the CNS was performed, which did not reveal any abnormalities of the brain and cerebellum. Encephalitis was excluded since the patient did not have an altered mental status, had no lethargy, no focal signs or seizures.

After obtaining a positive result for serum CHIKV IgM antibodies by Euroimmune IgM and IgG ELISA test, the diagnosis of chikungunya was confirmed. The IgG antibody result was negative. Due to persistent headaches, the analgesic treatment was continued. After 13 days of hospitalization, the patient's condition improved, and laboratory test results were average. He was medically stable and discharged home.

DISCUSSION

Chikungunya and dengue occur in the same geographic regions, are transmitted by the same mosquito species, and their incubation periods and clinical presentation (arthralgia, skin lesions, neurological symptoms) and laboratory findings (thrombocytopenia) might be remarkably similar. Thus, distinguishing between these two infections may prove difficult.

Joint pain which may accompany both chikungunya and dengue is more characteristic of chikungunya (13). The positive predictive value of arthralgia for patients infected with CHIKV was calculated as 82.3% by some authors (14). Our patient denied arthralgia and only reported myalgia, a common symptom for both diseases.

Rash occurs in patients both with dengue and chikungunya. In chikungunya, it is mainly a macular or maculopapular rash that affects predominantly the chest, the abdomen and the lower limbs. The rash might be itchy (15). Skin lesions scarcely appear on the face. Bullous lesions can also occur, although much less frequently (4.8%) (16). Rash usually appears 2-5 days after other symptoms, such as fever or joint pain, and lasts up to 3 days (11). In patients diagnosed with dengue, the rash is most commonly macular (17). Our patient developed a macular rash after administering an antibiotic, and it is uncertain whether it was an allergic reaction or due to infection with CHIKV.

Over the last few years, there have been many neurological complications of CHIKV infection.

Wysypka może wystąpić u chorych na dengę i na chikungunyę. W przypadku chikunguny jest to głównie wysypka plamista lub plamisto-grudkowa, która obejmuje przede wszystkim klatkę piersiową, brzuch i kończyny dolne i może wywoływać świąd skóry (15). Na twarzy zmiany skórne pojawiają się rzadko. Mogą również wystąpić zmiany pęcherzowe, choć znacznie rzadziej (4,8%) (16). Wysypka pojawia się zwykle 2-5 dni po wystąpieniu innych objawów, takich jak gorączka czy ból stawów i utrzymuje się do 3 dni (11). U pacjentów, u których rozpoznano dengę, wysypka jest najczęściej plamista (17). W przypadku naszego pacjenta wysypka plamista pojawiła się po podaniu antybiotyku i nie ma pewności, czy była to reakcja alergiczna, czy też wynik zakażenia CHIKV.

W ciągu ostatnich kilku lat opisano wiele powikłań neurologicznych w przebiegu zakażenia CHIKV. Dotychczas opublikowane serie przypadków wskazują, że najczęstszym z nich jest zapalenie mózgu, które w zależności od badanej populacji może dotyczyć nawet 55% pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi w przebiegu CHIKV (18). Zapalenie mózgu u chorych na chikungunyę zwykle rozpoczyna się wkrótce po zakażeniu i ma ostry przebieg. Kwestią wymagającą dalszych badań pozostają późne powikłania chikunguny, w tym powikłania neurologiczne (19). W przypadku zakażenia DENV prawdopodobieństwo wystąpienia objawów neurologicznych jest mniejsze. Jeśli jednak wystąpią, mogą obejmować zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych, udar mózgu lub zespół Guillaina-Barrego, które są bardzo podobne do tych obserwowanych w chikunguny, przy czym coraz więcej dowodów wskazuje na występowanie neurotropizmu (20, 21). U naszego pacjenta wystąpił silny ból głowy, ale wykluczono zapalenie mózgu.

Trombocytopenia może wystąpić w przypadku dengi i chikunguny, chociaż zazwyczaj jest bardziej nasiloną w przypadku zakażenia DENV, zwłaszcza w gorączce krwotocznej dengi (13). Charakterystyczny dla krytycznej fazy choroby jest gwałtowny spadek liczby płytek krwi z jednoczesnym wzrostem hematokrytu. Faza ta przebiega z przesiąkaniem osocza i może prowadzić do wstrząsu hipowolemicznego (17). W jednym z badań autorzy proponują próg liczby płytek krwi $<118 \times 10^9/L$, który w 89% przypadków pozwolił na prawidłowe odróżnienie dengi od chikunguny (13). Nasz pacjent w pierwszym badaniu miał $118 \times 10^9/L$ płytek krwi, ale w kolejnym $128 \times 10^9/L$.

Podwyższone aminotransferazy mogą występować w obu zakażeniach (13). Ze względu na podwyższone wyniki badań czynnościowych wątroby u naszego pacjenta wykonano badania w kierunku HAV, HBV, HCV, EBV, CMV i HIV – wszystkie wyniki były ujemne (Tabela III).

Case series published so far indicate that encephalitis is the most common of them, and, depending on the studied population, it may affect up to 55% of patients with neurological abnormalities (18). Encephalitis in chikungunya patients typically begins shortly after infection and is acute. Nonetheless, there is still more to learn about the long-term complications of the disease and its possible late neurological manifestations (19). Infection with DENV is less likely to cause neurological symptoms. However, if they occur, they might include encephalitis, meningitis, stroke, or Guillain-Barre syndrome, closely resembling those observed in chikungunya with mounting evidence suggesting potential viral neurotropism (20, 21). Our patient had a severe headache, but encephalitis was excluded.

Thrombocytopenia can occur in dengue and chikungunya, although it is usually more severe in DENV infection, especially in dengue hemorrhagic fever (13). Characteristic of the critical phase of the disease is a sharp decrease in the number of platelets with a simultaneous increase in hematocrit. This stage occurs with plasma leakage and may lead to hypovolemic shock (17). In one of the studies, the authors suggest a platelet threshold of $<118 \times 10^9/L$, which in 89% of cases allowed for the correct differentiation of dengue from chikungunya (13). Our patient in the first blood analysis had $118 \times 10^9/L$, but in the second one had $128 \times 10^9/L$.

Elevated aminotransferases may be present in both diseases (13). Due to elevated liver function tests, our patient was tested for HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, and HIV – all results came back negative (Table III).

To diagnose chikungunya in the first week of the disease RT-PCR for detection of CHIKV-RNA should be performed, whereas, after the 8th day of illness, serologic testing is necessary. IgM antibodies typically appear within 12 days (median: 5 days) following infection and are detectable for up to a few months, whereas long-lasting IgG antibodies tend to appear after two weeks. A positive antibody test result establishes the diagnosis of chikungunya (22).

Currently, the treatment for chikungunya fever is only symptomatic. (23). A vaccine is currently assessed in the third phase of a multicentre clinical trial (24).

Similarly, the treatment of dengue relies on managing the symptoms, and includes fluid replacement, or, in some cases, platelet or plasma transfusions. Due to the high risk of exacerbation of coagulopathy, until dengue is ruled out, aspirin and other NSAIDs are contraindicated, and paracetamol should be administered to reduce pain (17).

Given the lack of common vaccination programmes, the prevention of chikungunya and dengue is based mainly on the prevention of mosquito bites. Pre-travel patient counseling is crucial. *Aedes* mosquitoes

W celu rozpoznania chikunguny w pierwszym tygodniu choroby należy wykonać RT-PCR w celu wykrycia CHIKV-RNA, natomiast po 8. dniu choroby konieczne jest wykonanie badań serologicznych. Przeciwciała IgM pojawiają się zwykle w ciągu 12 dni (mediana: 5 dni) od zakażenia i są wykrywalne przez kilka miesięcy, podczas gdy długotrwałe przeciwciała IgG pojawiają się zwykle po dwóch tygodniach. Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przesądza o rozpoznaniu chikungunya (22).

Obecnie leczenie gorączki chikungunya jest wyłącznie objawowe (23). Szczepionka jest aktualnie w trzeciej fazie wielośrodkowego badania klinicznego (24).

Leczenie dengi też jest objawowe, obejmuje uzupełnianie płynów, a w niektórych przypadkach przeczyszczenie płytek krwi lub osocza. Ze względu na wysokie ryzyko zaostrzenia koagulopatii, do czasu wykluczenia dengi aspiryna i inne NLPZ są przeciwwskazane, w celu zmniejszenia bólu podawany powinien być paracetamol (17).

Ze względu na brak standardowych programów szczepień, profilaktyka chikunguny i dengi opiera się głównie na zapobieganiu ukąszeniom komarów. Kluczowe znaczenie ma poradnictwo dla pacjentów przed podróżą. Komary *Aedes* są aktywne w ciągu dnia i w nocy. Podróżującym należy zalecić stosowanie repelentów zarejestrowanych przez EPA (Environmental Protection Agency) zawierających DEET, Icaridin lub IR3535. Zarejestrowane produkty są skuteczne i bezpieczne w użyciu, także dla kobiet w ciąży i karmiących piersią. Należy nosić odzież w jasnych kolorach, z długimi rękawami i nogawkami. Podróżujący powinni także stosować moskitiery oraz przebywać w miarę możliwości w klimatyzowanych pomieszczeniach (25). Nasz pacjent nie konsultował się z lekarzem medycyny podróży przed podróżą, ale został pouczony, aby odbyć taką wizytę przed kolejną podróżą do strefy tropikalnej.

WNIOSKI

Diagnostyka gorączki u podróżnych powracających z obszarów tropikalnych może stanowić wyzwanie, ale pytanie o niedawną podróż w wywiadzie jest niezbędne do dalszej diagnostyki różnicowej. Wykluczenie choroby zagrażającej życiu, takiej jak malaria, powinno być standardem postępowania. Rozróżnienie między chikunguną a dengą może być dla pacjenta istotną informacją w sytuacji kolejnych wyjazdów i potencjalnych konsekwencji ponownego zakażenia DENV. Zakażenia DENV i CHIKV są trudne do zróżnicowania wyłącznie na podstawie objawów klinicznych. U gorączkującego pacjenta powracającego z tropików należy rozważyć oba rozpoznania. Przed

are active during the day and night. Travelers should be advised to use EPA (Environmental Protection Agency) registered repellents containing DEET, Icaridin, or IR3535. Registered products are effective and safe to use, including pregnant and breastfeeding women. Light-coloured clothing with long sleeves and long pants should be worn. Travelers should also use mosquito screens and nets and stay in air-conditioned rooms (25). Our patient did not consult a travel medicine doctor before to his travel, but he was taught to do so before another trip to a tropical area.

CONCLUSIONS

Diagnosis of fever in travelers returning from tropical areas might be challenging, but a question about recent travels in the anamnesis is essential for further differential diagnosis. Excluding a life-threatening disease like malaria should be a standard of care. The differentiation between chikungunya and dengue might be critical information for the patient regarding their further travels and potential consequences of re-infection with DENV. DENV and CHIKV infections are difficult to distinguish based on clinical symptoms alone. Both diagnoses should be considered in a febrile patient returning from the tropics. Before departure, travelers should be educated about preventive measures against arthropod-borne infections and recommended using mosquito screens and nets and repellents containing DEET.

REFERENCES

1. Harvey K, Esposito DH, Han P, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for travel-related disease--GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. *MMWR Surveill Summ* 2013;62:1-23.
2. Korzeniewski K, Gawel B, Krankowska D, et al. Fever of unknown origin in returning travellers. *Int Marit Health* 2015;66(2):77-83.
3. Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med* 2013;158(6):456-468.
4. Khongwichit S, Chansaenroj J, Chirathaworn C, et al. Chikungunya virus infection: molecular biology, clinical characteristics, and epidemiology in Asian countries. *J Biomed Sci* 2021;28(1):84.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Chikungunya worldwide overview. [Internet] [Accessed 15 January 2023] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>
6. ECDC. Autochthonous transmission of chikungunya virus in mainland EU/EEA, 2007–present. [Internet] [Accessed 17 December 2021]

wyjazdem podróży powinni być edukowani w zakresie profilaktyki zakażeń przenoszonych przez komary. Zalecane jest stosowanie moskitier i siatek przeciw komarom oraz repelentów zawierających DEET.

Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/chikungunya-virus-disease/surveillance-threats-and-outbreaks/autochthonous>.

7. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2020 r. oraz w porównywalnym okresie 2019 r. [Internet] [Accessed 16 December 2021] Available from: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/INF_20_12B.pdf
8. World Health Organization. Dengue and severe dengue. [Internet] [Accessed 15 January 2023] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Autochthonous transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010–present. [Internet] [Accessed 15 January 2023] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>.
10. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2019 r. oraz w porównywalnym okresie 2018 r. [Internet] [Accessed 9 January 2022] Available from: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/INF_19_12B.pdf
11. Cunha RVD, Trinta KS. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017;112(8):523-531.
12. Schaefer TJ, Panda PK, Wolford RW. Dengue Fever. [Updated 2021 Nov 18]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
13. Lee VJ, Chow A, Zheng X, et al. Simple clinical and laboratory predictors of Chikungunya versus dengue infections in adults. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(9):e1786.
14. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, et al. Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island of La Réunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One* 2009;4(10):e7603.
15. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, et al. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol* 2013; 36(3):211-27.
16. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis* 2007;44(11):1401-7.

17. Schaefer TJ, Panda PK, Wolford RW. Dengue Fever. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
18. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurol India* 2009;57(2):177-80.
19. Hamilton PL, Cruickshank G. Delayed central nervous system manifestation of Chikungunya virus with magnetic resonance T2 weighted imaging high signal changes-a case report. *J Surg Case Rep* 2018;2018(6):rjy134.
20. Madi D, Achappa B, Ramapuram JT, et al. Dengue encephalitis-A rare manifestation of dengue fever. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014;4(Suppl 1):S70-S72.
21. Rao S, Kumar M, Ghosh S, et al. A rare case of dengue encephalitis. *BMJ Case Rep*. 2013. [Internet] [Accessed 9 January 2022] Available from: <https://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/012-23.pdf>
22. Wilson ME, Lenschow DJ. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Accessed on 27 March 2022]
23. Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res* 2013;99(3):345-70.
24. ClinicalTrials.gov Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier: NCT05072080 A Phase 3 Trial of the VLP-Based Chikungunya Vaccine PXVX0317 (CHIKV VLP). [Internet] [Accessed 18 December 2021] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05072080?cond=chikungunya&draw=2&rank=3>.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Prevent Mosquito Bites. [Internet] [Accessed 3 February 2022] Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/prevention/prevent-mosquito-bites.html>.

Received: 10.07.2022

Accepted to publication: 08.01.2023

Otrzymano: 10.07.2022 r.

Zaakceptowano do publikacji: 08.01.2023 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Julia Hanke

Studentka

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

tel.: +48533986656

e-mail: julia.hanke00@gmail.com