

# Dengue

Pauline van de Logt, Arie Knuistingh Neven, Leo Visser

## Inleiding

Bij patiënten met koorts na terugkeer uit de tropen, gaat de eerste zorg meestal uit naar malaria. En terecht, want onbehandelde malaria is een levensbedreigende ziekte. Maar er zijn bij reizigers meer ziekten die zich presenteren met koorts. Doordat meer mensen verre reizen maken, ziet de huisarts steeds vaker patiënten met koorts bij terugkomst uit de tropen (figuur 1). Onderstaande casus illustreert een oorzaak van koorts opgelopen tijdens een vakantie in een land met een tropisch klimaat.

## Bespreking

### Denguevirus

Dengue (knokkelkoorts) wordt veroorzaakt door het denguevirus. Er bestaan vier serotypen van het virus, die alle dengue kunnen veroorzaken.<sup>1</sup> Het virus wordt overgebracht door een beet van een geïnfecteerde vrouwtjesmug van het geslacht *Aedes*, waarvan de *Aedes aegypti* de meest voorkomende is. Een warm en vochtig klimaat is ideaal voor de overleving van de mug, die vooral in verstedelijkt gebied voorkomt. De incidentie van dengue neemt de laatste jaren gestaag toe (figuur 2). Dengue wordt niet van mens op mens overgedragen, behalve via bloedtransfusies.<sup>2</sup>

### Klinische verschijnselen

De incubatietijd van het denguevirus varieert van drie tot veertien dagen. Er zijn verschillende gradaties in ernst van de ziekte: een asymptomatisch verloop, klassieke denguekoorts, dengue hemor-

### Samenvatting

Van de Logt P, Knuistingh Neven A, Visser L.G. Dengue. Huisarts Wet 2010;53(7):399-401.

De incidentie van dengue (knokkelkoorts) neemt de laatste jaren gestaag toe. De huisarts ziet dan ook steeds vaker een patiënt met koorts na terugkeer van een reis naar de tropen, bij wie de oorzaak dengue blijkt te zijn. De prognose is meestal goed en herstel treedt dan spontaan op na zeven tot tien dagen. Soms echter kan het beloop virulenter zijn, zoals bij dengue hemorragische koorts of zelfs dengue shocksyndroom. In deze klinische les volgen we aan de hand van een casus de diagnostiek en behandeling bij dengue.

LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde, Postbus 9600, 2301 CB Leiden: P. van de Logt, huisarts (destijds aios), dr A. Knuistingh Neven, huisarts-epidemioloog. LUMC, afdeling Interne Geneeskunde: dr L.G. Visser, internist-infectioloog.

Correspondentie: A.Knuistingh\_Neven@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

### Casus

Patiënte V, 46 jaar oud, meldt zich enkele dagen na terugkomst van een reis naar Curaçao op het spreekuur. Ze heeft koorts, pijnlijke lymfklieren in de nek, pijnlijke spieren en hoofdpijn. De rest van de anamnese draagt niet bij aan een focus van de koorts. Bij lichamelijk onderzoek wordt een enkel klein lymfoompje in de nek gevonden; verder zijn er geen afwijkingen. Omdat de huisarts geen duidelijk focus voor de koorts vindt, verricht hij verdere diagnostiek via een algemeen bloedonderzoek. Hij vraagt geen dikke druppel aan, omdat op Curaçao geen malaria voorkomt. De volgende waarden worden gevonden: Hb 9,0 mmol/l, leukocyten  $2,5 \times 10^9/l$ , neutrofielen 64%, lymfocyten 30%, trombocyten  $116,5 \times 10^9/l$ , BSE 4 mm, CRP 9 mg/l.

Het verlaagde aantal trombocyten, de leukopenie, de normale BSE en het lage CRP doen denken aan een virale verwekker van de koorts, zodat verdere diagnostiek volgt: opnieuw een prik op het lab. Het aantal trombocyten is verder gedaald naar  $84 \times 10^9/l$ , de leukocyten zijn licht gestegen naar  $4,8 \times 10^9/l$ , waarbij 52% lymfocyten en enkele atypische lymfocyten worden gezien. Ook is serologie naar dengue ingezet, omdat dit endemisch voorkomt in de Nederlandse Antillen. De serologie voor dengue laat een positieve IgM en IgG zien, hetgeen betekent dat patiënte recentelijk een actieve infectie met dengue heeft doorgemaakt.

ragische koorts (DHF) en dengue shocksyndroom (DSS).<sup>3,4</sup>

De klassieke dengue kenmerkt zich door hoge koorts gedurende vijf tot zeven dagen. Tijdens de koorts kunnen verschillende symptomen optreden: ernstige hoofdpijn, retro-orbitale pijn, myalgie, artralgie, misselijkheid en braken.<sup>5</sup> Er kunnen ook anamnestiche aanwijzingen zijn voor een verhoogde bloedingsneiging, zoals hematurie, epistaxis, hematomen en puntbloedingen. Bij het lichamelijk onderzoek kan een maculo-papuleus exantheem worden gezien, evenals vergrote lymfklieren en een positieve tourniquettest. (Bloeddrukmanchet om de bovenarm, opgepompt tot de druk tussen de systole en diastole gedurende 5 minuten. Als er meer dan 20 petechiën per  $2,5 \times 2,5$  cm zichtbaar zijn, is de test positief.<sup>2</sup> De test toont dus een verhoogde bloedingsneiging aan.) De prognose is meestal goed en herstel treedt spontaan op na zeven tot tien dagen. Na de periode met koorts kunnen patiënten nog wekenlang moeheid ervaren. Als de symptomen langer dan twee weken duren, kan dengue worden uitgesloten.

### Ernstiger vormen

Patiënten bouwen levenslange immuniteit op tegen het serotype waarmee ze geïnfecteerd zijn. Er is echter geen bescherming tegen de andere drie serotypen van het virus. Een volgende infectie met een van de andere serotypen kan bij een op de honderd geïnfecteerden een fulminant beloop hebben, zoals DHF of zelfs DSS.<sup>6</sup> Kenmerkend voor DHF is koorts, trombocytopenie ( $< 100.000$

### De kern

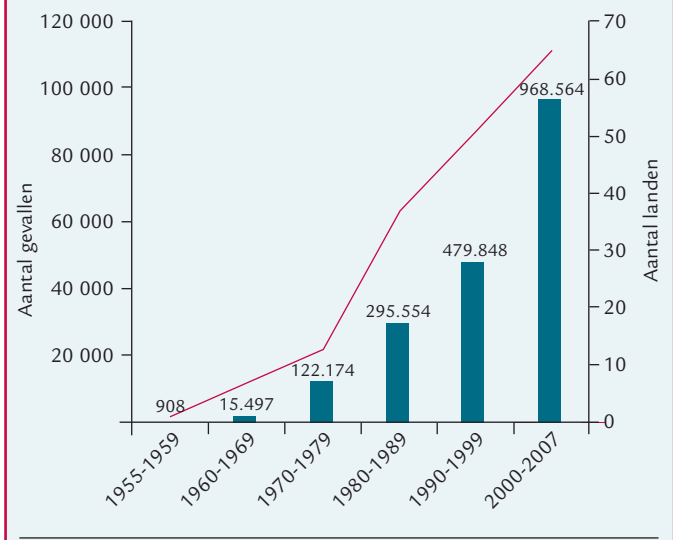
- ▶ Via de beet van een geïnfecteerde vrouwtjesmug kunnen mensen in de tropen besmet raken met een van de vier serotypen van het denguevirus.
- ▶ Meestal treedt spontaan herstel op, maar soms is het beloop virulent en treedt dengue hemorragische koorts of zelfs dengue shocksyndroom op.
- ▶ Bij de diagnostiek is aanvullend bloedonderzoek in het laboratorium nodig.
- ▶ Er zijn nog geen antivirale middelen tegen dengue. De behandeling bestaat vooral uit pijnbestrijding, waarbij vanwege de verhoogde bloedingsneiging NSAID's of salicylaten worden afgeraden.

cellen/mm<sup>3</sup>) en een verhoogde permeabiliteit van de vaatwand met kleine of grote bloedingen.<sup>2</sup> DHF uit zich doorgaans in een toegenomen hematocriet, hypoalbuminurie, hypoproteïnemie, ascites en pleuravocht. Wanneer het bloed- en vochtverlies resulteert in circulatoir falen, is er sprake van DSS. Bij DHF of DSS is snelle herkenning essentieel om spoedig een behandeling te starten.<sup>4,7</sup> De verschijnselen ontstaan meestal op de derde of vierde ziektedag.

### Diagnostiek

Om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen, is aanvullend onderzoek nodig. De meest gebruikte methode is het testen op antistoffen tegen dengue. Bij primaire infecties treedt vier tot vijf dagen na het ontstaan van de koorts een stijging op van de IgM-antistoffen en na zeven tot tien dagen een IgG-stijging. IgM-anti-

**Figuur 2** De incidentie van dengue gedurende de afgelopen vijftig jaar



Bron: WHO [www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html)

stoffen zijn drie tot zes maanden te detecteren, terwijl IgG-antistoffen het hele leven detecteerbaar blijven. Bij een secundaire infectie kunnen de IgM-antistoffen verlaagd en soms afwezig zijn. Een hoge concentratie IgG duidt dan op een actieve secundaire infectie.<sup>6</sup> Met behulp van virusantigeentests zal het binnenkort mogelijk zijn om de diagnose al te stellen tijdens de eerste ziektedagen, als er nog geen antistoffen aantoonbaar zijn. In het algemeen bloedonderzoek kunnen de volgende afwijkingen worden gevonden: leukopenie, trombocytopenie, hyponatriëmie, een verhoogd ALAT en ASAT en een verhoogd LDH. Deze afwijkin-

**Figuur 1** Gebieden waar men risico loopt op een dengue-infectie



Bronnen: WHO [www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html) en Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde<sup>4</sup>

gen zijn niet voldoende specifiek voor de diagnose dengue, maar kunnen wel in de richting van een virale infectie wijzen.

### Behandeling

Op dit moment bestaan er geen antivirale middelen die werkzaam zijn tegen dengue. Bij klassieke dengue bestaat de behandeling vooral uit pijnbestrijding en adviezen over voldoende vochtinname. In verband met een mogelijk verhoogde bloedingsneiging worden NSAID's of salicylaten als pijnstillers ontraden.

De behandeling van DHF en DSS vindt in het ziekenhuis plaats, met ondersteunende therapieën voor de verhoogde bloedingsneiging, de verhoogde permeabiliteit van de vaatwand en het circulatoire falen.<sup>6</sup>

### Vervolg casus

Na het stellen van de diagnose krijgt de patiënte het advies om paracetamol als pijnstiller te gebruiken en de instructie om contact op te nemen bij aanwijzingen van een verhoogde bloedingsneiging. De labwaarden worden in de gaten gehouden op een verdere daling van de trombocyten, die zich niet voordoet. Patiënte herstelt voorspoedig, al blijft ze nog meerdere weken last houden van vermoeidheidsklachten.

### Conclusie

De vraag is natuurlijk of het zinvol is om in de huisartsenpraktijk diagnostiek voor dengue te laten verrichten, terwijl in de meeste gevallen een spontaan herstel optreedt. Er zijn goede argumenten om deze vraag positief te beantwoorden. Bij elke reiziger met koorts is immers een goed onderzoek noodzakelijk om ernstige ziekten die behandeling nodig hebben, zoals malaria, uit te sluiten. In de acute fase van dengue moet de huisarts alert zijn op het dalen van de trombocyten, wat een verlengde bloedingstijd tot gevolg kan hebben. Daarom wordt het gebruik van NSAID's in deze fase ontraden. En ook al heeft dengue in de meeste gevallen een gunstig beloop, de patiënt kan zich nog lange tijd vermoeid voelen. Het is dan goed om te weten wat de diagnose is om het klachtenbeeld te kunnen verklaren.

Tot op heden is er geen vaccin beschikbaar tegen dengue. Goede voorlichting over het voorkómen van dengue is dan ook essen-

### Abstract

Van de Logt P, Knuistingh Neven A, Visser L. Fever on returning from the tropics. *Huisarts Wet* 2010;53(7):399-401.

The incidence of dengue has increased steadily in recent years, and general practitioners are increasingly seeing patients who have come back from a trip to the tropics with fever that proves to be caused by dengue. The prognosis is usually good and recovery occurs spontaneously after 7 to 10 days. However, in some cases the course is more virulent, with dengue haemorrhagic fever or even dengue shock syndrome. This clinical lesson describes the diagnosis and treatment of a case of dengue.

tiel. Daartoe moeten muggenbeten worden tegengegaan (adviseer het gebruik van DEET), vooral kort na zonsopgang en in de uren voor zonsondergang. Omdat de diagnose dengue van belang is voor de te geven adviezen tijdens de ziekte en de informatie over het te verwachten beloop, is het testen op dengue in de huisartsenpraktijk zinvol bij patiënten met koorts bij terugkeer uit een tropisch gebied. Op de NHG-website is een patiëntenbrief over dengue beschikbaar.

### Literatuur

- 1 Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev SV, Corver J, Lenches E, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell* 2002;108:717-25.
- 2 Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998;352:971-7.
- 3 World Health Organisation. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Second edition. Geneva: WHO, 1997.
- 4 Da Silva-Voorham JM, Tami A, Juliana AE, Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut JC, Smit JM. Dengue: een toenemend risico voor reizigers naar tropische en subtropische landen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A778.
- 5 [www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z).
- 6 Teixeira MG, Barreto ML. Diagnosis and management of dengue. *Clinical review. BMJ* 2009;339:b4338.
- 7 Bomers MK, Lettinga KD, Van Gorp EC, Martina BE, Peerbooms PG, Veenstra J. Dengue-infectie met fatale afloop. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A725.
- 8 Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2:33-42.