

Denguekuume – kasvava maailmanlaajuinen ongelma ja suomalaisten kaukomatkailijoiden tauti

Heli Siikamäki, Olli Vapalahti ja Hanna Nohynek

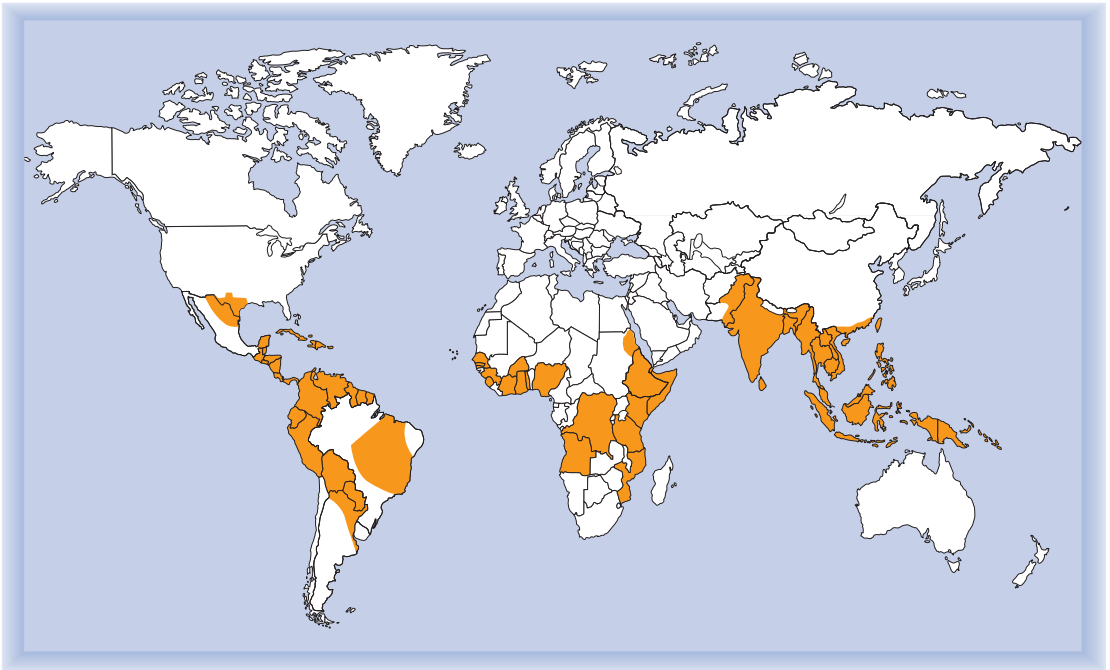
Dengueinfektioita aiheuttaa neljä erilaista flaviviruksiin kuuluvaa denguevirusta. Denguevirus tarttuu tavallisen päiväsaikaan pistävän *Aedes*-hyttysen välityksellä subtrooppisilla ja trooppisilla alueilla. Maailman terveysjärjestö arvioi, että denguekuumeeseen sairastuu vuosittain 50–100 miljoonaa ihmistä, joista noin 2 % sairastaa vakavan verenvuotokuumeen tai sokkioireyhtymän. Nykyään 40 % maapallon väestöstä elää denguen riskialueella. Denguekuumetapaukset ovat kaupungistumisen myötä lisääntyneet räjähdysmäisesti. Suomalaismatkailijoilla on todettu vuosittain kymmenkunta denguetapaus. Tauti on todennäköisesti alidiagnosoitu, koska matkailijan denguekuume paranee yleensä ilman komplikaatioita. Denguelta voi suojautua ehkäisemällä hyttysen pistot. Rokote tautia vastaan on kehitteillä.

Dengue eli denguekuume on tavallisin hyönteisen välityksellä ihmiseen tarttuva virus tauti. Arviolta 50–100 miljoonaa ihmistä sairastuu siihen vuosittain trooppisilla ja subtrooppisilla alueilla ja yli 25 000 kuolee taudin vakavampiin muotoihin dengueverenvuotokuumeeseen (dengue hemorrhagic fever, DHF) tai septiseen sokkioireyhtymään (dengue septic shock, DSS) (Monath 1997, Rigau-Perez ym. 1998). Denguevirukset ja ilmeisesti denguekuumeekin tautina ovat tuhansia vuosia vanhoja, mutta komplikaatiot DHF ja DSS ovat uusia tauteja. Kuvauksia dengue-epidemiaista on 1700-luvun lopulta. Tautia esiintyi Amerikoissa ja Karibianmeren saaristossa, Etelä-Euroopassa, Pohjois-Afrikassa, itäisen Välimeren alueella, Kaakkois-Aasiassa, Australiassa ja Tyynenmeren saarilla parin vuosikymmenen välein pandemoina aina toiseen maailmansotaan asti.

Dengue ei kuulu yleisvaarallisiin tai ilmoitettaviin tartuntatauteihin, eikä denguetapauksia rekisteröidä Suomessa myöskään tartuntatauti-

rekisterin muihin löydöksiin. Nykyään Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin kymmenen dengueinfektioita akuutin vaiheen seerumin IgM-vasta-aineiden osoituksen tai IgG-pitoisuuden kasvun perusteella (Vapalahti ja Vaheri 2003). Denguediagnostiikkaa on tehty ainoastaan Helsingin yliopiston ja sittemmin HYKS-Laboratoriodiagnostiikan virologian osastolla. Ruotsissa denguetapauksia diagnosoidaan 30–60 vuodessa, ennätysvuonna 1998 jopa 93.

DHF-tautimuoto kuvattiin ensimmäistä kertaa Filippiineillä vuonna 1953 ja muutaman vuoden päästä muualta Kaakkois-Aasiasta. Dengueinfektio levisi endeemisillä alueilla 1960- ja 1970-luvulla isoista kaupungeista pienempiin ja maaseutukyliin. Se alkoi noudattaa vuodenaikaan liittyvää syklistyyttä, ja suuria epidemioita ilmaantui 2–3 vuoden välein. DHF-epidemiat levisivät 1980- ja 1990-luvulla Intiaan, Sri Lankaan, Pakistaniin ja Kiinaan. Dengue lisääntyi räjähdysmäisesti myös Etelä-Amerikassa 1970-luvulta alkaen, kun hyönteistorjunta lopetettiin



Kuva 1. Dengue-viruksen levinneisyys maailmalla. Maat ja alueet, joissa on denguetartunnan riski (Who 2002, www.who.int/ith/diseasemaps_index.html).

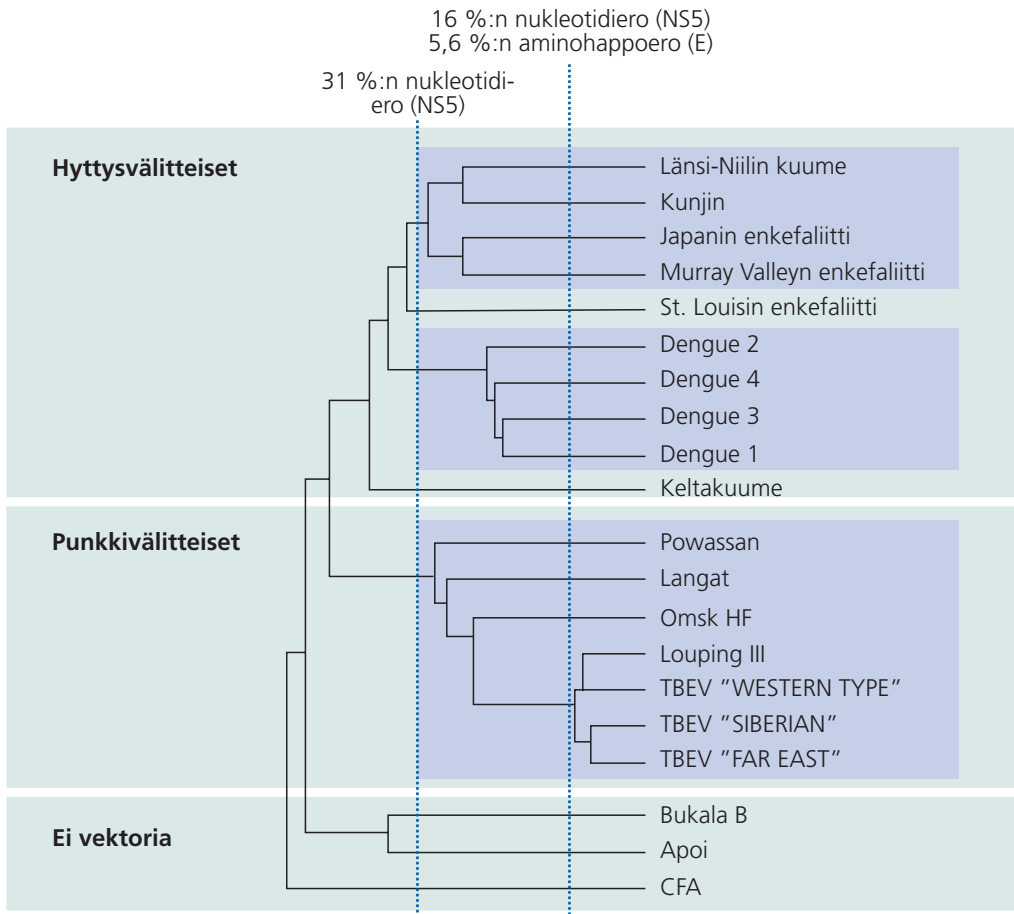
ja eri denguevirukset saivat mantereella jalansijan. Tämän ohella väestönkasvu, hallitsematon kaupungistuminen ja lisääntynyt matkailu ovat olleet syinä dengueongelman kasvuun. Etelä-Amerikan ensimmäinen DHF-epidemia kuvattiin vasta v. 1982 Kuubassa; 1990-luvulla raportoituja tapauksia on ollut kymmeniätuhansia Meksikosta Brasiliaan. Viime vuosikymmeninä dengue on muuttunut hyperendemiseksi laajoilla alueilla (kuva 1).

Denguevirusten pääasiallinen kierto tapahtuu kaupunkiympäristössä ihmisestä toiseen päiväsaikaan hyttysten välityksellä. Vain naarashyttynen imee verta, ja saattaa tehdä sen 4–5 eri ihmisestä. Jos näistä ihmisistä joku on vireeminen, virus voi siirtyä noin viikon kuluttua seuraavaan uhriin, joka myös muuttuu vireemiseksi ja saa dengueoireita 4–7 vuorokauden kuluttua. Virus saattaa ilmeisesti siirtyä myös muniin välityksellä hyttysukupolvesta toiseen. Virusta levittävien hyttysten toukat viihtyvät erityisesti pienissä vesivarastoissa ja -lätäköissä, joita jää monenlaisen, slummiympäristössä yleisen rojun sisälle. Tärkein virusvektori on suo-

malaisiakin kesähyttysiä muistuttava *Aedes aegypti*, jota esiintyy 35. pohjoisen ja 35. eteläisen leveysasteen välisellä alueella. Myös toinen potentiaalinen välittäjä, Aasian »tiikerihyttynen» *A. albopictus*, on viime aikoina levinnyt mantereelta toiselle mm. käytettyjen autonrenkaiden kaupan mukana. Renkaissa kulkee myös vettä ja niissä hyttysten toukkia.

Denguevirukset, immunitetti ja patogeenesi

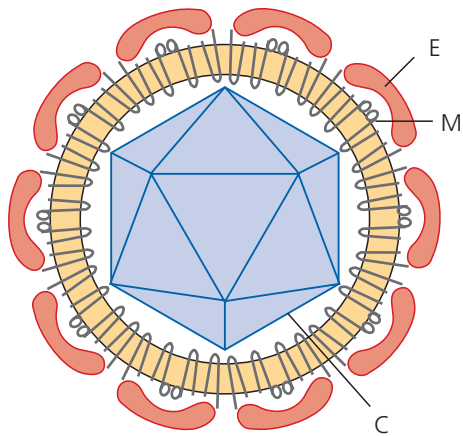
Flavivirukset ovat pieniä vaipallisia RNA-viruksia, joilla on noin 10 000 emäsparin kokoinen genomi ja joista useimmat ovat arboviruksia (arbovirus = arthropod-borne eli niveljalkaisten levittämä virus). Flaviviruksiin kuuluu denguevirusten ohella useita tärkeitä taudinaiheuttajia: TBE-virus (tick-borne encephalitis -virus eli puutiisaivotulehdusvirus, Länsi-Niilin virus ja keltakuumevirus (kuva 2). Viruksella on kolme rakenneproteiinia, kapsidiproteiini C ja kaksi vaippaproteiinia M ja E, joista E on antigeenisesti tärkein (kuva 3). Ilmentämällä vaippapro-



Kuva 2. Flavivirusten sukupuu NS5-proteiinigeenin nukleotidisekvenssin perusteella. Denguevirukset 1–4 ovat erillisiä viruksia. Vasta-aineet eri flavivirusinfektioita kohtaan reagoivat serologisesti ristiin, mikä heijastaa geneettisiä eroja (Vapalahti ja Vaheri 2003).

teineja nisäkäs- tai hyönteissoluissa voidaan tuottaa myös ei-infektiivisiä rokotteeksi tai diagnostiikan antigeeniksi soveltuvia viruksenkaltaisia partikkeleita. Viruksen genomi on periaatteessa infektiivinen. Äskettäin on opittu valmistaman infektiokykyisiä flaviviruksia in vitro kloonatusta virus-cDNA:sta, jonka avulla voitaneen helposti räätälöidä eläviä heikennettyjä viruskantoja rokote-ehdokkaiksi. Esimerkiksi keltakuumerokotevirukseen on vaihdettu denguevirusten vaippaproteiinigeenit. Flavivirusten E-proteiinin rakenne tunnetaan tarkoin, ja äskettäin kuvattiin ensi kertaa myös kokonaisen flaviviruksen – dengueviruksen – varsinainen rakenne (Kuhn ym. 2002).

Flavivirusten sukuun kuuluvia dengueviruksia on kaikkiaan neljä, (DEN-1–4). Ne poikkeavat toisistaan serologisesti ja geneettisesti. Samaa viruksen serotyyppiä kohtaan syntyy elinikäinen suojaava immuniteetti, mutta neutraloivat vasta-aineet sen enempää kuin soluvälitteisenkään immuniteetti yhtä denguevirusta vastaan eivät anna suojaa toisen tyyppin infektiolta. Ne päinvastoin altistavat DHF- ja DSS-oireyhtymille mahdollisessa uudessa eri serotyypin dengueinfektiossa. Ilmeisesti ristiin reagoivat, ei-neutralisoivat IgG-vasta-aineet aiempaa infektiota kohtaan muodostavat immunokomplekseja infektoivan viruksen kanssa, joka pääsee infektoimaan monosyytti-makrofageja sitoutumal-



Kuva 3. Kaavio flaviviruksesta (E ja M ovat vaippaproteiineja; kapseliproteiini C muodostaa virus-RNA:n kanssa ikosahedraalisen nukleokapsidin).

la niiden Fcγ-reseptoreihin (Halstead 1988). Tätä teoriaa tukevat havainnot siitä, että 90–100 %:lla DHF:ään sairastuvista lapsista on vasta-aineita merkinä aiemmin kohdatusta dengueviruksesta (Burke ym. 1988, Kalayanarooj ym. 1997). Monosyytti-makrofagien infektoituminen ja sitä seuraava immuunivaste johtavat nopeasti etenevään ilmeisesti sytokiinivälitteiseen endoteelivaurioon. Kuitenkin vain parille prosentille sekundaari-infektion saaneista kehittyvät vakavia oireita.

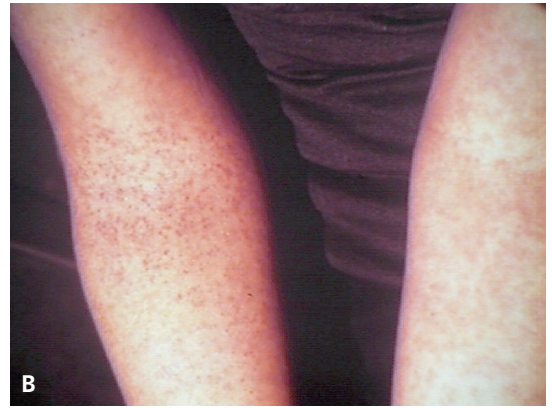
Viime vuosikymmeninä merkittävin muutos denguevirusten esiintymisessä on ollut se, että nykyisin samalla alueella voi esiintyä useampaa, jopa kaikkia neljää denguevirusta. Monissa Aasian maissa altistutaankin useille dengueviruksille jo lapsuudessa ja erityisesti aikajärjestyksessä toisen dengueinfektion yhteydessä DHF- ja DSS-oireyhtymille. Muun muassa Thaimaassa nämä taudit ovat tärkein sairaalahoitoa vaativa infektio ja kuolleisuuden aiheuttaja lapsilla. Amerikassa DHF:ää esiintyy enemmän muissakin ikäryhmissä.

Dengueviruskantojen patogeenisuudessakin on eroja. DHF-epidemiat ovat ehkä useammin liittyneet DEN-2-epidemioihin. Toisaalta suuri vektori- ja ihmistiheys on omiaan muuntamaan virusta siihen suuntaan, että virustitterit ja sa-

malla patogeenisuus kasvavat. Pienempi tiheys ja pitempi tartuntatiheys taas suosivat viruksia, jotka tuottavat heikompaa mutta pitempikes-toista viremiaa. Kaikki denguevirusserotyyppit voivat kuitenkin aiheuttaa vakavia, jopa fataaleja infektioita

Kliininen kuva

Dengueinfektion oireet riippuvat potilaan iästä, yleisestä vastustuskyvystä, immunologisesta tilasta sekä viruksen serotyypistä ja määrästä. En-deemisellä alueella taudille altistutaan jo syntymästä lähtien ja perättäiset eri serotyyppien aiheuttamat tartunnat ovat yleisiä. Sen sijaan matkailijan infektio on yleensä ensimmäinen ja harvoin kuolemanvakava. Pienillä lapsilla tauti voi olla epäspesifinen kuumetauti, johon usein liittyy makulopapulaarinen ihottuma. Vanhemmillä lapsilla ja aikuisilla kyseessä saattaa olla lievä kuumetauti tai klassinen akuutti vaikeaoireinen denguekuume. Oireet alkavat tavallisesti äkillisesti viremian yhteydessä 4–7 vuorokauden itä-misajan jälkeen. Tyypilliseen taudinkuvaan kuuluvat kuume, päänsärky, silmien takainen särky, lihas- ja nivelkiput, pahoinvointi, oksentelu ja ihottuma (Tsai 2000). Kivut ovat niin tyypillinen oire, että denguekuumeesta on käytetty nimitystä break-bone fever. Tyypillinen löydös on kasvojen ja ylävartalon punoitus 2–3 päivän kulluttua kuumeen alkamisesta. Kolmantena tai neljäntenä sairastamispäivänä voi ilmaantua vartalolta raajoihin leviävää makulopapulaarista ihottumaa (kuva 4A). Ihottuma saattaa olla niin hentoa, että se jää potilaalta itseltään huomaamatta. Myöhemmin taudin edetessä voi ilmaantua petekioita etenkin alaraajoihin. Niiden lisäksi komplisoitumattomassakin denguekuumeessa voi esiintyä lieviä verenvuoto-oireita (ien- tai nenäverenvuotoa, ruoansulatuskanavan vuotoa, mikroskoopista hematuriaa, lisääntyntä kuukautisvuotoa), mutta ei hemokonsentraatiota, kuten dengueverenvuotokuumeessa. Mansettitestin tulos on positiivinen yli kolmanneksella denguekuumepotilaista (taulukko 1, kuva 4B). Leukosytopenia, trombosytopenia ja maksaentsyymiarvojen kasvu ovat tyypillisiä laboratoriolöydöksiä. Kuume voi olla kaksivaihei-



Kuva 4. A) Dengueinfektioon liittyvä ihottuma alaraajoissa (kuva: Heli Siikamäki). B) Positiivinen manssettitestitulok (testin suoritus ja tulkinta ks. taulukko 1). (kuva: www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/index.htm.)

nen. Kuume kestää yleensä 5–7 vuorokautta. Jos kuume on alkanut yli kaksi viikkoa endemiseltä alueelta paluun jälkeen tai kestää yli kaksi viikkoa, kyseessä ei voi olla dengueinfektio (Rigau-Pérez ym. 1988). Kuolleisuus on denguekuumeessa alle 1 %. Sairastetun dengueinfektion jälkeen voi esiintyä pitkittynyttä väsymystä ja masennusta etenkin aikuisilla.

Dengueverenvuotokuume, DHF, on potentiaalisesti henkeä uhkaava komplikaatio, joka on matkailijoilla harvinainen. Sille tyypillisiä piirteitä ovat korkea kuume, verenvuodot, usein suurentunut maksa ja vakavissa tapauksissa verenkiertokollapsi (denguesokkioireyhtymä, DSS). Tauti alkaa yleensä samoin kuin tavallinen denguekuume ja kuume jatkuu 3–7 vuorokautta, minkä jälkeen kuume laskee, yleistila romahtaa ja seuraa verenkiertokollapsi ja sokki. Potilas voi kuolla 12–24 tunnissa, mutta asianmukaisella neste- ja tukihoidolla hän useimmiten toipuu nopeasti. Trombosytopenia ja hematokriittiarvon suureneminen ovat diagnostisia löydöksiä DHF:ssä. Kapillaaripermeabiliteetin vähentyminen on keskeinen fysiologinen muutos, joka

erottaa DHF:n komplisoitumattomasta denguekuumeesta ja johtaa komplikaatioihin. Hematokriitin kasvu on merkki hemokonsentraatiosta. Lisäksi voi esiintyä hypoproteinemiaa, pleuranestettä ja askitesta. Jos sokin oireet havaitaan ajoissa ja potilas saa asianmukaista hoitoa, kuolleisuus saattaa jäädä alle prosenttiin. Jos sokki ehtii kehittyä, kuolleisuus on 12–44 %.

Taulukossa 1 on esitetty WHO:n kriteerit denguekuumeelle, dengueverenvuotokuumeelle ja denguesokkioireyhtymälle.

Dengueinfektioon liittyy joskus harvoin maksakomplikaatioita tai kardiomyopatiaa. Harvinaisina neurologisina oireina on raportoitu mononeuropatiaa, polyneuropatiaa, enkefaliittia, transversaalimyeliittiä ja Guillain-Barrén oireyhtymää (Gibbons ja Vaughn 2002).

Matkailijoiden dengueinfektiot

Vuosina 1985–2002 Suomessa todettiin 81 serologisesti varmistettua denguetapausta. Vuosina 1997–2002 HYKS:n infektiosairauksien klinikassa hoidettiin 22 denguepotilasta (koko

Taulukko 1. Denguekuumeen, dengueverenvuotokuumeen (DHF) ja denguesokkioireyhtymän (DSS) kriteerit Maailman terveysjärjestön määritelmien mukaan.

Denguekuume

Todennäköinen

Akuutti kuumetauti ja vähintään kaksi oiretta seuraavista:

- päänsärky
- silmien takainen särky
- lihassärkyt
- nivelsärkyt
- ihottuma
- verenvuoto-oireet
- leukopenia

Vasta-ainetulos tukee diagnoosia:

- suuri denguevasta-ainemäärä (yli 1 280 hemagglutinaationestotekniikalla tai vastaava IgG-arvo muulla menetelmällä) tai positiivinen IgM-määritys tai samalla alueella samaan aikaan varmistettuja denguetapauksia

Varma

Varmistus laboratoriotestein:

- dengueviruksen eristys, antigeeniosoitus tai virus-RNA:n osoitus (RT-polymeraasiketjureaktio)
- vähintään nelinkertainen seerumin denguespesifisen IgG-pitoisuuden kasvu tai IgM-pitoisuuden suureneneminen (vain neutralisaatiotekniikalla voidaan erottaa varmasti eri flavivirusten IgG-vasteet)

Dengueverenvuotokuume

Kaikki seuraavista:

- kuume tai anamneesissa akuutti kuume, jonka kesto 2–7 vrk, joskus kaksivaiheinen
- verenvuototaipumus, josta merkinä ainakin yksi seuraavista:
 - positiivinen mansettititulos¹
 - petekiat, ekkymoosit tai purppura
 - verenvuoto limakalvoista, ruoansulatuskanavasta, pistokohdista tai muualta
 - hematemeesi tai meleena
- trombopenia (alle 100 000/mm³)
- kapillaaripermeabiliteetin väheneminen, jonka merkinä ainakin yksi seuraavista:
 - hematokriitin suureneminen vähintään 20 %
 - hematokriitin pieneneminen vähintään 20 %, kun hypovolemia on korjattu
 - pleuraneste, askites tai hypoproteinemia

Denguesokkioireyhtymä

Kaikki dengueverenvuotokuumeen kriteerit ja veren-

- kiertokollapsi, jonka merkinä
 - nopea ja heikko syke
 - kapea sykepaine (alle 20 mmHg) tai hypotensio
 - kylmä iho ja rauhattomuus

¹ Mansettitesti tehdään asettamalla verenpainemittarin mansetti olkavarteeseen ja pumppaamalla paine systolisen ja diastolisen paineen puoliväliin viideksi minuutiksi. Tulos on positiivinen, kun 2,5 cm x 2,5 cm:n alueella on vähintään 20 petekiaa.

Taulukko 2. HYKS:ssa vuosina 1997–2002 todetut 22 denguetapausta (14 miestä, 8 naista, ikä keskimäärin 37,9 v, vaihteluväli 22–53 v).

Tartuntamaanosa ja -maa

Aasia	Väli- ja Etelä-Amerikka	Afrikka
Thaimaa	7 Ecuador	1 Somalia
Intia	3 Kuuba	1
Sri Lanka	2 Martinique	1
Indonesia	2 Nicaragua	1
Filippiinit	1	
Papua-Uusi-Guinea	1	

Kliiniset oireet

	n	%
Kuume ¹	22	100
Ihottuma	16	72
Päänsärky	13	57
Lihaskivut	10	47
Nivelsärkyt	4	17

¹ Kuumepäiviä keskimäärin 6,7 (0–10)

Taulukko 3. Laboratoriolöydökset HYKS:ssa vuosina 1997–2002 todetuissa denguetapauksissa. Ensimmäisten näytteiden ottoaika suhteessa oireiden alkuaan vaihteli, koska osa potilaista oli sairastunut jo matkan aikana.

Trombosyytit, pienin arvo

Keskiarvo 125 x 10⁹/l

Vaihteluväli 13–256 x 10⁹/l

	n	%
Alle 150 x 10 ⁹ /l	18	81
Alle 100 x 10 ⁹ /l	13	57

Leukosyytit, pienin arvo

Keskiarvo 2,7 x 10⁹/l

Vaihteluväli 1,1–5,4 x 10⁹/l

	n	%
Alle 3,6 x 10 ⁹ /l	18	81

ALAT, suurin arvo

Keskiarvo 176 U/l

Vaihteluväli 17–490 U/l

	n	%
Yli 50 U/l	19	87

maassa 46), joiden keskeiset tiedot on koottu taulukoihin 2 ja 3. Suurin osa tartunnoista (72 %) oli saatu lomakohteena suosituista Aasiasta. Thaimaa oli yleisin tartuntamaa. Taudin alku oli äkillinen ja kuumetta esiintyi kaikilla potilailla. Ihottumaa ja päänsärkyä ilmeni yli puolella ja lihaskipuja lähes puolella. Yli 80

%:lla potilaista todettiin trombosytopenia, leukosytopenia ja suurentuneet maksaentsyymiarvot. Potilaista 16 (72 %) tarvitsi sairaalahoitoa, jonka kesto oli keskimäärin 5,7 vrk (vaihteluväli 2–11 vrk). Vuonna 2002 yksi suomalainen matkailija kuoli dengueverenvuotokuumeen komplikaatioihin (Jukka Lumio, henkilökohtainen tiedonanto). Kenelläkään omista potilaistamme ei ollut dengueverenvuotokuumeita.

Suuri osa matkailijoiden dengueinfektioista on todennäköisesti lieväoireisia ja jää diagnosoimatta. Yli kolmen kuukauden pituisen tropiikinmatkan jälkeen todettiin 6,7 %:lla israelilaisista matkailijoista vasta-aineiden perusteella sairastettu dengueinfektio (Potasman ym. 1999). Australialaisessa aineistossa taas tropiikinmatkailijan epäselvän kuumeen syyksi paljastui dengueinfektio 8 %:ssa tapauksista. Riski oli huomattavasti suurentunut, jos matka suuntautui Aasiaan (O'Brien ym. 2001). Vastikään raportoitiin 294 vuosina 1999–2001 Euroopassa diagnosoitua denguetapausta (Jelinek ym. 2002). Suurin osa tartunnoista oli saatu Kaakois-Aasiassa ja Intian niemimaalla kuten omassakin potilasaineistossamme. Potilaiden kliiniset oireet ja sairaalahoidon pituus eivät poikenneet suomalaisaineistosta. Dengueverenvuotokuume oli seitsemällä potilaalla (2,4 %), jotka kaikki toipuivat.

Suomalaisia potilastapauksia

Potilas 1. Aikaisemmin terve 33-vuotias Suomessa asuva mies oli kolmen viikon lomamatkalla Thaimaassa Koh Samuun saarella. Kolme päivää matkalta paluun jälkeen hänelle nousi äkillisesti kuume, joka oli korkeimmillaan 39,6 °C. Hänelle ilmaantui myös päänsärkyä ja lihaskipuja ja yleisvointi huononi. Päivystyspoliklinikassa tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ei tullut esiin poikkeavaa. Laboratoriokokeissa todettiin leukosytopenia ($2,6 \times 10^9$) ja trombosytopenia (107×10^9) ja hemoglobiinipitoisuus oli 131 g/l ja CRP-arvo 19 mg/l. Muut laboratoriotulokset olivat normaaleja. Malarianäyte oli neljästi tutkittuna negatiivinen. Keuhkojen ja sivuonteloiden röntgenkuvat olivat normaalit. Selkäydinnestetutkimuksen tulos oli normaali tulovaiheessa ja tarkistettuna viidentenä sairastamispäivänä. Epäiltiin denguekuumetta ja potilas otettiin sairaalaseurantaan. Seuraavana päivänä todettiin suurentuneita imusolmukkeita molemmissa nivustaiveissa ja vasemmassa kainalossa. Päänsärky ja kuume (korkeimmillaan 39,8 °C) jatkuivat yhteensä viisi vuorokautta. Kolmantena sairaspäivänä ilmaantui vatsakipua ja oksente-

lua. Koska potilaan yleistila oli huono eikä tässä vaiheessa voitu sulkea pois riketsiosoin tai lavantaudin mahdollisuutta, aloitettiin viidentenä sairaspäivänä doksisykliini- ja keftriaksonilääkitys. Kuudentena sairaspäivästä eteenpäin potilas oli kuumeeton, yleistila kohentui selkeästi eikä hänellä enää esiintynyt mahakipua. Kahdeksantena sairaspäivänä säääriin ja jalkateriin ilmaantui petekiaalinen ihottuma, joka ei ollut pois painettavissa. Yhdeksäntenä sairaspäivänä ilmeni vielä lievää pahoinvointia, mutta siitä lähtien potilaan vointi oli hyvä. Hänet kotiutettiin 11. päivänä sairastumisesta hyväkuntoisena. Ihottuma oli kuitenkin vielä nähtävissä. Seurantakäynnillä kuukauden kulluttua sairastumisesta vointi oli muuten hyvä, mutta poikkeavaa väsymystä esiintyi edelleen.

Valkosolut ja neutrofiilit olivat vähimmillään viidentenä sairaspäivänä (leukosyyttimäärä $1,3 \times 10^9/l$ ja neutrofiilimäärä $0,7 \times 10^9/l$). Trombosyyttiarvo oli pienimmillään ($37 \times 10^9/l$) seitsemäntenä sairaspäivänä. Ensimmäisen kerran neutrofiili- ja trombosyyttimäärät olivat normaalit 11. päivänä sairastumisesta. Seerumin aminotransferaasiarvot olivat tullessa normaalit, mutta kasvoivat vähitellen ja olivat suurimmillaan kymmenentenä sairaspäivänä (ALAT 310 U/l, ASAT 243 U/l). Seerumin alkaalisen fosfaatin ja bilirubiinin arvot olivat normaalit. CRP-pitoisuus oli suurimmillaan 19 mg/l.

Neljäntenä sairaspäivänä otetut denguevasta-ainenäytteet olivat negatiiviset, mutta kuudentena sairaspäivänä IgM-vasta-ainemäärityksen tulos oli positiivinen, mikä sopi tuoreeseen dengueinfektioon, ja 11. sairaspäivänä otetut kolmannet dengue-IgG-vasta-ainenäytteet olivat myös selvästi positiiviset (titteri 320). Ennen positiivisia denguevirusvasta-ainetuloja saatiin tietoa, jonka mukaan potilaalta oli löydetty vasta-aineita Japanin enkefaliittivirusta kohtaan, mutta löydös osoittautui dengueviruksen aiheuttamaksi, flaviviruksille tyypilliseksi ristireaktioksi.

Potilas 2. Suomalainen 40-vuotias mies oli Thaimaassa lomamatkalla neljä viikkoa. Matkan aikana hän sai runsaasti hyttysenpistoja ja vatsa oli hieman löysä ajoittain. Matkalta paluun jälkeisenä päivänä hänelle ilmaantui kuume, jota kesti muutaman päivän. Kuudentena päivänä paluun jälkeen kuume ilmaantui uudelleen. Hänellä oli hiukan löysä vatsa, mutta muita oireita ei ollut. Seuraavana päivänä potilas hakeutui trooppisten tautien poliklinikkaan, jolloin todettiin juuri ja juuri nähtävissä oleva hento, verkkomainen ihottuma. Muuten kliinisessä tutkimuksessa ei tullut esiin poikkeavaa. Malarianäyte oli negatiivinen. Hemoglobiinipitoisuus oli 162 g/l, CRP-arvo 14 mg/l, leukosyyttimäärä $3,5 \times 10^9/l$, trombosyyttimäärä $116 \times 10^9/l$ ja ALAT-arvo 52 U/l. Muut laboratoriotulokset olivat normaalit. Potilas oli hyväkuntoinen, ja häntä seurattiin poliklinisesti. Kuume hävisi muutaman päivän kulluttua. Kliinisesti epäiltiin denguekuumetta, ja 12. päivänä ensimmäisestä kuumepäivästä otetut Dengue IgM- ja IgG-vasta-aineet olivat positiiviset. Samana ajankohtana määritetyt verenkuvat ja maksa-arvot olivat normaalit. Kuuden viikon kulluttua sairastumisesta potilas soitti ja kertoi, että hänellä esiintyi silmien liikutteluun liittyvää kipua, keskittymisvaikeuksia, stressiä ja masennusta. Tämä oli hänelle poikkeavaa, eikä hänen elämäntilanteessaan ollut mitään, mikä olisi aiheuttanut psyykkisiä oireita. Hän

oli käynyt psykiatrin vastaanotolla. Potilas oli helpottunut kuullessaan, että denguekuumeen jälkeen voi tyypillisesti esiintyä pitkittynyttä väsymystä ja masennusta, joka kuitenkin on ohimenevää.

Virologinen diagnostiikka

Potilaat ovat taudin ensi päivinä vireemisiä ja virus voidaan eristää apinan munuaissolulinjassa (Vero-solut) tai hieman herkemmin hyttys-solulinjoissa; viljelyn herkkyys ei kuitenkaan ole riittävä. Viruksen RNA:ta voidaan myös todeta taudin akuuttivaiheessa seerumista tai plasmas- ta RT-polymeraasiketjureaktion (RT-PCR) avulla, ja myös virusantigeenin osoitus on mahdollista. Nämä tutkimukset eivät kuitenkaan ole Suomessa rutiinikäytössä.

Tavallisimmin diagnosoitiin päästään serologian avulla; primaari-infektiossa vasta-aineita on osoitettavissa 3–6 vuorokauden kuluttua oireiden alusta. Suomessa serologisista menetelmistä käytössä ovat nykyään IgG-vasta-aineiden osoitus immunofluoresenssin menetelmällä, kokonaisvasta-aineiden osoitus hemagglutinaation estolla ja spesifisten IgM-vasta-aineiden osoitus entsyymi-immunologisella menetelmällä. Primaari-infektiossa, joita suomalaisten infektiot ovat yleensä olleet, IgG-titteri on pieni ja IgM-vasta-ainepitoisuudet kasvavat suuriksi muutaman päivän kuluessa. Sekundaari-infektiossa (ja mahdollisissa DHF- ja DSS-oireyhtymissä) sitä vastoin IgG-titterit ovat hyvin suuria jo infekti- on alkuvaiheissa ja IgM-arvot pieniä.

YDINASIA T

- Dengueinfektiota levittävät hyttysset ja sitä esiintyy tropiikissa ja subtropiikissa. Dengueinfektioiden ilmaantuvuus lisääntyy ilmastonmuutoksen ja kaupungistumisen myötä.
- Oireina ovat kuume, päänsärky, silmientakainen särky, lihas- ja nivelkipu, pahoinvointi, oksentelu ja ihottuma.
- Dengueverenvuotokuume on vakava mutta matkailijalla harvinainen komplikaatio, jonka riskiä aiempi dengueinfektio lisää.
- Väestötason ehkäisyssä tärkeintä on tuhota hyttysen lisääntymispai- kat. Yksilöille tärkeintä on hyttysenpistojen ehkäisy päiväsaikaan.

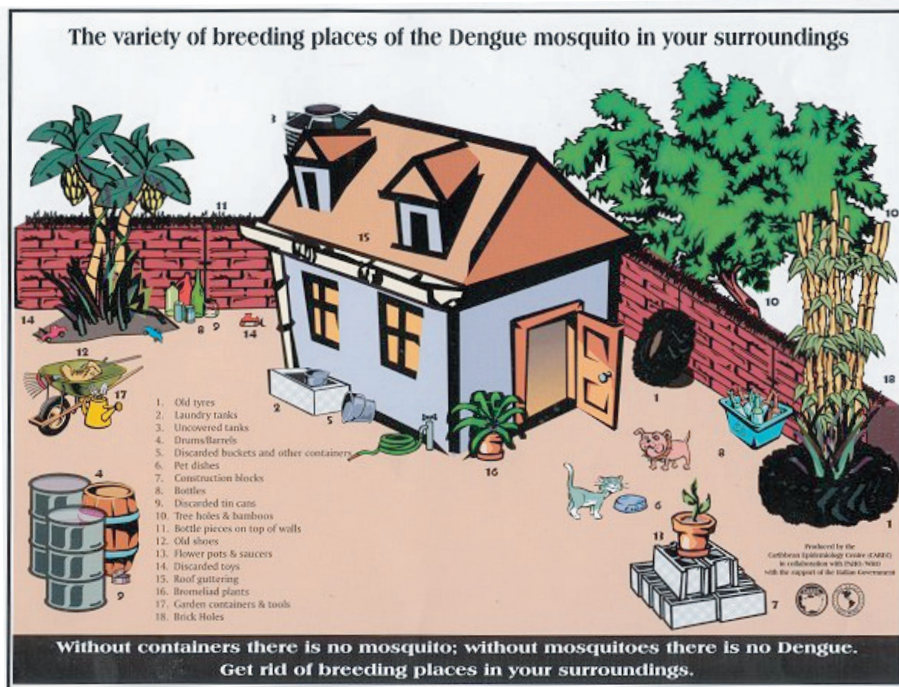
Diagnostiikan suurin kompastuskivi ovat flavivirusten väliset ristireaktiot. Suomessa flaviviruksista esiintyy endeemisenä vain Kumlingen taudin aiheuttajaa TBE-virusta, ja sekin reagoi ristiin dengueviruksen kanssa. Diagnostiikassa ristireaktioita voivat aiheuttaa myös mm. kelta-kuume, Japanin aivotulehdus ja rokotteet niitä vastaan sekä Länsi-Niilin virus. Niinpä huolellinen matka- ja rokotusanamneesi ja sairastumispäivä ovat välttämättömiä lisätietoja serologista tulosta tulkittaessa. IgM-vasteet ovat spesifisempiä, mutta vain neutralisaatiotekniikalla ja RT-PCR:llä voitaisiin periaatteessa erotella flaviviruseroita varmasti toisistaan. Nämä tekniikat eivät ole maassamme vielä toistaiseksi saatavilla, mutta RT-PCR-tutkimus saataneen lähiaikoina käyttöön. Seeruminäyte on taudin ensi päivinä denguevirus-RNA-positiivinen ja voi mahdollistaa siten diagnoosin ennen IgM-vasta-aineiden ilmaantumista.

Erotusdiagnostiikka

Malaria ja denguekuume ovat molemmat akuutteja kuumetauteja, joihin liittyvät päänsärky, jäsen säröt, leukopenia ja trombopenia, ja molemmat esiintyvät osittain samoilla alueilla. Malari- an pois sulkeminen päivystysluonteisesti on oleellista erotusdiagnostiikassa. Myös lavantau- dissa, meningokokki-infektiossa tai vakavassa sepsiksessä löydökset voivat olla samanlaisia ja veriviljelyt kuuluvat erotusdiagnostiikkaan. Muita erotusdiagnostiikassa kyseeseen tulevia sairauksia, ovat myyräkuu- me, influenssa, A-hepatiitti, HIV-primaari-infektio, riketsioosit, leptospiroosi, tu- lirokko, tuhkarokko ja muista arbovirusinfektioista chikungunya, jota esiintyy Aasiassa ja Afrikassa. DHF voi myös muistuttaa akuut- tia leukemiaa.

Hoito

Denguekuumeeseen ei tun- neta spesifistä lääkehoitoa.



Kuva 5. Denguen ehkäisy. Endeemisessä maassa Karibian alueella terveyskasvatuksessa käytetty kuva, josta käy ilmi denguevirusta kantavien hyttysten lisääntymiselle altistavat olosuhteet pihapiirissä.

DHF tai DSS ilmaantuu yleensä kuumeen las-
kun yhteydessä, 3–7 vuorokauden kuluttua kuu-
meen alkamisesta, jolloin potilas tarvitsee eri-
tyistä seurantaa. Jatkuvasti pienentyvä trombo-
syyttimäärä ja suureneva hematokriitti voivat
olla merkki kapillaarien lisääntyneestä läpäise-
vyydestä ja ennakoida sokkia. Huolellinen oi-
reenmukainen hoito vähentää DHF:n aiheutta-
maa kuolleisuutta huomattavasti (Rigau-Perez
ym. 1998). Kiertävän veritilavuuden ylläpito ja
ylinesteytyksen välttäminen on hoidossa keskei-
stä. Suomen olosuhteissa potilas, jolla epäillään
olevan DHF tai DSS, kuuluu tehostettuun val-
vontaan tai tehohoitoon. Immunomodulaation
mahdollisuuksia ehkäistä denguekuumeen ete-
neminen DHF:ksi tutkitaan.

Ehkäisy

Matkailija voi nykyään suojautua denguekuu-
metta vastaan vain mekaanisesti riittävän peit-
tävän vaatetuksen avulla ja hyttyskarkottein.
Rokotetta ei vielä ole saatavilla. Jos matkailija

on sairastanut dengueinfektion aikaisemmin, hä-
nen riskinsä saada taudin vakavampi DHF- tai
DSS-muoto uuden denguetartunnan saatuaan on
noin 2 %. Niinpä matkailua epidemia-alueelle
voi olla hyvä välttää, jos siihen on mahdolli-
suus. Toisaalta ei ole perusteita kieltää denguen
sairastaneelta kaukomatkailua: huolellinen suo-
jautuminen hyttysenpistoilta ja nopea hakeutu-
minen riittävän korkeatasoiseen hoitoon, jos
epäilee sairastuneensa dengueen uudestaan, ovat
käypä neuvoja. Yhä kasvava joukko matkaili-
joita on toisaalta tietämättään sairastanut den-
guen ja altistuu sille uudestaan.

Dengueriskin alueella käytetään samoja eh-
käisyytoimia kuin malarian ehkäisyssä ottaen
huomioon, että denguetta levittävät hyttysen pis-
tävät päivällä ja hämärän aikaan. Vettä varaa-
vat jätteet, kuten kanisterit ja autonrenkaat, on
syytä hävittää ympäristöstä asianmukaisella ta-
valla. Talousvedeksi tarkoitettu vesi säilytetään
kannellisessa astiassa, jotta Aedes-hyttynen ei
pääse laskemaan siihen muniaan (kuva 5). Hyt-
tysverkoista on apua päiväsaikaan siestää vie-

tettäessä ja päiväunia otettaessa, mutta muutoin mekaaninen suojaus on yleensä hoidettava vaattein, mikä tropiikkiin kuumissa ja kosteissa olosuhteissa saattaa olla melkoinen tehtävä.

Rokotteen kehittäminen denguekuumeen ehkäisemiseksi on edennyt hitaasti. Rokotteen olisi kaettava kaikki viruksen neljä serotyyppiä, ja sen olisi oltava suojateholtaan pitkäkestoinen, muuten mahdollisuus rokottamisen jälkeen sairastetun dengueinfektion muuttumisesta vaikeammaksi tautimuodoksi on olemassa. Kehitystyötä on hidastunut sopivan eläinmallin puuttuminen. Työn tärkeä edellytys – DHF:n patogeneesin, suojaavien epitoppien ja immuunivasteen tuntemus – on edelleen vaja-vaista. Klassisten elävien heikennettyjen virusrokotteiden tilalle on kehitteillä erilaisia geenitekniikkaa (flavivirusten infektiivisiä klooneja, DNA-rokotteita ja viruksenkaltaisia partikkeleita) hyödyntäviä vaihtoehtoja. Esimerkiksi elävän keltakuumerokotteen kantajan avulla tuotettu kaikkien neljän dengueviruksen M- ja E-proteiiniyhdistelmä on antanut lupaavia tuloksia (WHO 1997). Kehitteil- lä on myös erilaisia DNA-rokotteita, jotka voisivat olla yksinkertaisempia ja halvempia mas- satuotantoon. Kliiniset rokotetutkimukset ovat parhaimmillaan edenneet vaiheeseen II eli im- munogeenisuuden ja turvallisuuden testaami- seen. Laajempiin tehotutkimuksiin uskotaan päästävän geeniteknisesti tuotetuilla elävillä, hei- kennetyillä valmisteilla jo pian (Halstead ja Deen 2002).

Tulevaisuudennäkymiä

Denguen esiintyvyyden kasvusta on esitetty useita arvioita. Ilmaston muutos eli lämpötilan nou-

su ja erityisesti ilman suhteellisen kosteuden kas- vu raivaavat Aedes-hyttyselle lisää elintilaa. Sa- manaikainen kaupungistuminen, väestöjen li- sääntynyt liikkuvuus ja köyhyys ovat tehneet useasta aiemmin epideemisestä alueesta endee- misiä (Reiter ym. 2003). Kolmenkymmenen vuoden ajalta koottuihin kosteushavaintoihin perustuvan empiirisen mallin mukaan vuonna 2085 maailman tuolloin arviolta 5–6 miljardis- ta ihmisestä 50–60 % asuu dengueriskin alueel-

la, jos ennustettu ilmas- tonmuutos ja väestönkas- vu toteutuvat. Tämä alue sisältäisi koko Välimeren rannikon sekä Portugalin ja Ranskan kaakkoiset rannikkoseudut (Hales ym. 2002). On myös spe- kuloitu itse dengueviruk- sen rakenteellisesta muut-

tumisesta. Olisiko Aasiaan syntynyt aiempaa vi- rulentimpia kantoja? Joka tapauksessa noin 150 vuotta sitten, kun maapallon väestö alkoi nope- asti kasvaa ja matkustaminen mantereelta toi- selle nopeutua, tapahtui myös denguevirusten evoluutiossa muutos: useita rinnakkaisia virus- linjoja kehittyi ja jäi »henkiin». Denguekanto- jen määrä näyttääkin korreloivan hyvin väes- tönkasvun kanssa.

Käytännössä Aedes-hyttysten hävittäminen on lähestulkoon mahdotonta niiden munien sit- keyden vuoksi. Munat saattavat kestää jopa vuotta pidempiä kuivuusjaksoja. Tämän takia denguevirus tulee olemaan ihmiskunnan pitkä- aikainen ja lisääntyvä vitsaus, ellei rokotteen ke- hittäminen muuta tilannetta valoisammaksi. Jos suomalaismatkailijat jatkavat maailmanvalloi- tustaan ja yritykset lähettävät työntekijöitään entistä eksoottisempiin kohteisiin, lisääntyy myös suomalaisen yleislääkärin mahdollisuus kohdata denguepotilas.

Hyödyllisiä Internet-sivuja

www.who.int/denguenet
Maailman terveysjärjestö
[www.cdc.gov/ncidod/dvbid/](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/index.htm)
index.htm Center for Disease
Control www.paho.org Pan
American Health Organization

Kirjallisuutta

- Burke DS, Nisalak A, Johnson PE, Scott R McN. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:172–80.
- Hales S, de Wet N, Maindonald J, Woodward A Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *Lancet* 2002;360:830–4.
- Halstead SB. Pathogenesis of dengue hemorrhagic fever: challenges to molecular biology. *Science* 1988;239:476–81.
- Halstead SB, Deen J. The future of dengue vaccines. *Lancet* 2002;360:1243–5.
- Jelinek T, Muhlberger N, Harms G, ym. Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Clin Infect Dis* 2002;35:1047–52.
- Gibbons R, Vaughn D. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002;324:1563–6.
- Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, ym. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997;176:313–21.
- Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, ym. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell* 2002;108:717–25.
- Tsai F. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever. Kirjassa: Mandell G L, Bennett J E, Dolin R, toim. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5. painos. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, s. 1726–7.
- Monath TP: Early indicators in acute dengue infection. *Lancet* 1997;350:1719–20.
- World Health Organization: Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, prevention treatment and control. Geneva: WHO, 1997.
- O'Brien D, Tobin S, Brown GV, Torresi J. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Inf Dis* 2001;33:603–9.
- Potasman I, Srugo I, Schwartz E. Dengue seroconversion among Israeli travelers to tropical countries. *Emerg Infect Dis* 1999;5:824–7.
- Reiter P, Lathrop S, Bunning M, ym. Texas lifestyle limits transmission of dengue virus. *Emerg Infect Dis* [serial online] 2003 Jan [27.12.2002];8.
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no1/02-0220.htm>
- Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1998;352:97–77.
- Vapalahti O, Vaheeri A. Zoonoosi- ja arbovirukset. Kirjassa: Huovinen P, Meri S, Peltola H, Vaara M, Vaheeri A, toim. Mikrobiologia ja infektiosairaudet. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 2003, s. 529–54.
- Vapalahti O, Vaheeri A. Dengue ja sen komplikaatiot yleistyessä. *Suom Lääkäril* 2002;57:2985.

HELI SIIKAMÄKI, osastonlääkäri

heli.siikamaki@hus.fi

HYKS Infektioklinikka, Auroran sairaala

PL 348, 00029 HUS

OLLI VAPALAHTI, LT, professori

Haartman-instituutti, virologian osasto, PL 21 ja

mikrobiologian ja epidemiologian osasto,

eläinlääketieteellinen tiedekunta

00014 Helsingin yliopisto ja

HYKS-laboratoriodiagnostiikka, virologian osasto

00029 HUS

HANNA NOHYNEK, LT, akatemiaturkija

Kansanterveyslaitos, rokoteosasto, kliininen yksikkö

Mannerheimintie 166, 00300 Helsinki