

تپ دنگی

دکتر علی ارجمند

دانشیار و متخصص کودکان و نوزادان



Dr.arjmand0

• **تب دنگی** یک سندرم **خوش خیم** است که توسط چندین ویروس بندپایان ایجاد می شود و با تب دو-فازی، درد عضلانی یا آرترالژی، بثورات پوستی، لکوپنی و لنفادنوپاتی مشخص می شود.

• **تب خونریزی دهنده دنگی** یک بیماری **شدید و اغلب کشنده** و تب دار است که توسط یکی از چهار ویروس دنگی ایجاد می شود. این بیماری با نفوذپذیری مویرگی، ناهنجاری های هموستاز و در موارد شدید، سندرم شوک از دست دادن پروتئین (**سندرم شوک دنگی**) مشخص می شود.

• **دنگی شدید** با از دست دادن مایعات منجر به شوک، از دست دادن مایعات همراه با دیسترس تنفسی، آسیب کبدی با افزایش ALT یا AST به > 1000 واحد در لیتر، خونریزی شدید، و تغییر هوشیاری یا ناهنجاری های قلبی قابل توجه همراه است.

EPIDEMIOLOGY

- حداقل **چهار نوع** آنتی ژنی مجزا از ویروس دنگی (دنگی ۱، ۲، ۳، و ۴)، اعضای خانواده **Flaviviridae** وجود دارد.
- علاوه بر این، سه ویروس دیگر منتقله از بندپایان (**arboviruses**) باعث ایجاد سندرم های مشابه تب دنگی با راش می شوند.

ETIOLOGY

- ویروس دنگی توسط پشه های خانواده *Stegomyia* منتقل می شود. **Aedes aegypti**، و (**A. albopictus**) یک پشه گزنده در **طول روز**، ناقل اصلی است و هر چهار نوع ویروس از آن بازیابی شده است. در بیشتر مناطق گرمسیری، **A. aegypti** به شدت شهرنشین است و در **آب ذخیره شده** برای نوشیدن یا حمام کردن و در آب باران جمع آوری شده در هر ظرفی پرورش می یابد.

PATHOGENESIS

- گردش آنتی بادی های تقویت کننده عفونت در زمان عفونت قوی ترین عامل خطر برای ایجاد بیماری شدید است. فقدان آنتی بادی های خنثی کننده دنگی در حضور آنتی بادی های تقویت کننده از انتقال غیرفعال یا تولید فعال مهمترین عامل خطر ابتلا به تب خونریزی دهنده دنگی است.
- شیوع تب خونریزی دهنده دنگی در تمام مناطق جهان با عفونت های ثانویه دنگی مرتبط است.

- در اوایل مرحله حاد عفونت های ثانویه دنگی، **سیستم کمپلمان** به سرعت **فعال** می شود. کمی قبل یا در حین شوک، سطوح خونی گیرنده فاکتور نکروز تومور، اینترفرون- γ و اینترلوکین-۲ **افزایش** می یابد، فعال کننده های C1q، C3، C4، C5-C8 و C3 **کم** می شوند و میزان کاتابولیک C3 **افزایش** می یابد.
- همه این نتایج به پروتئین غیرساختاری ویروسی در گردش ۱ (NS1) نسبت داده می شود، یک سم ویروسی که سلول های میلوئیدی را فعال می کند تا سیتوکین ها را آزاد کنند.
- NS1 همچنین با فعال کردن کمپلمان و آسیب رساندن به سلول های اندوتلیال و تاثیر بر فاکتورهای انعقاد خون و پلاکت ها به **افزایش نفوذپذیری عروق** کمک می کند.

- **مکانیسم خونریزی** در تب خونریزی دهنده دنگی به طور کامل شناخته نشده است، اما درجه **خفیفی از انعقاد داخل عروقی منتشر، آسیب کبدی و ترومبوسیتوپنی** ممکن است به صورت هم افزایی عمل کنند.
- این توزیع مجدد داخلی مایع، همراه با کمبودهای ناشی از نخوردن، تشنگی و استفراغ، منجر به **غلظت خون، هیپوولمی، افزایش کار قلبی، هیپوکسی بافتی، اسیدوز متابولیک و هیپوناترمی** می شود.
- **کبد معمولاً بزرگ شده و اغلب با تغییرات چربی** همراه است. در حدود ۷۵ درصد از بیماران در کالبد شکافی، **افیوژن های زرد، آبکی و گاهی خونی در حفره های سروزی** وجود دارد.

CLINICAL MANIFESTATIONS

تب دنگی

• دوره کمون ۱-۷ روز است. تظاهرات بالینی متغیر است و تحت تأثیر سن بیمار است. در نوزادان و کودکان خردسال، بیماری ممکن است با تب به مدت ۱-۵ روز، التهاب حلق، رینیت و سرفه خفیف مشخص شود. اکثر کودکان بزرگتر و بزرگسالان شروع ناگهانی تب را تجربه می کنند، درجه حرارت به سرعت به ۳۹,۴-۴۱,۱ درجه سانتیگراد افزایش می یابد، که معمولاً با درد پیشانی یا پشت چشم، به ویژه هنگامی که فشار به چشم ها وارد می شود، همراه است. گاهی اوقات، کمردرد شدید قبل از تب ایجاد می شود (تب استخوان شکن). یک راش گذرا، ماکولار و ژنرالیزه که تحت فشار سفید می شود، ممکن است در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول تب مشاهده شود. ضربان نبض ممکن است نسبت به درجه تب کند باشد. میالژی و آرترالژی بلافاصله پس از شروع تب اتفاق می افتد و با گذشت زمان شدت آن افزایش می یابد.

- از روز دوم تا ششم تب، حالت تهوع و استفراغ ممکن است رخ دهد و لنفادنوپاتی عمومی، بی حسی پوستی یا پردردی، اختلالات چشایی و بی اشتهاپی شدید ممکن است ایجاد شود.

- تقریباً ۱-۲ روز پس از کاهش تب، بثورات ژنرالیزه، موربیلیفرم و ماکولوپاپولار ظاهر می شود که کف دست و پا را درگیر نمی کند. در ۱-۵ روز ناپدید می شود. پوسته پوسته شدن ممکن است رخ دهد. به ندرت ادم کف دست و پا وجود دارد.

- تقریباً در زمانی که این بثورات دوم ظاهر می شود، دمای بدن که قبلاً به حالت طبیعی کاهش یافته است، ممکن است کمی افزایش یابد و الگوی دمایی دو فازی مشخص را نشان دهد.

Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome

• تمایز بین تب دنگی و تب خونریزی دهنده دنگی در اوایل دوره بیماری دشوار است. مرحله اول نسبتاً خفیف با شروع ناگهانی تب، کسالت، استفراغ، سردرد، بی اشتهایی و سرفه ممکن است پس از ۲ تا ۵ روز با وخامت سریع بالینی دنبال شود. در این مرحله دوم، بیمار معمولاً اندام‌های سرد و خیس، تنه گرم، صورت برافروخته، دیافورز، بی‌قراری، تحریک‌پذیری، درد میانی اپی‌گاستر و کاهش برون ده ادراری دارد. ممکن است پتشی‌های پراکنده روی پیشانی و اندام‌ها وجود داشته باشد. اکیموزهای خودبخودی ممکن است ظاهر شوند و کبودی و خونریزی آسان در محل‌های رگ‌گیری شایع است. بثورات ماکولار یا ماکولوپاپولار ممکن است ظاهر شود و ممکن است سیانوز محیطی و دور لب وجود داشته باشد. تنفس سریع و اغلب سخت است. نبض ضعیف، تند و نخی است و صداهای قلب ضعیف است. کبد ممکن است تا ۴-۶ سانتی متر زیر لبه دنده ای لمس شود و معمولاً سفت و تا حدودی حساس است.

- تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصد از موارد تب خونریزی دهنده دنگی با **شوک** (سندرم شوک دنگی) عارضه دار می شود. شوک دنگی می تواند خفیف باشد و در بیمارانی که کاملاً هوشیار هستند ایجاد می شود و با افزایش مقاومت عروق محیطی و **افزایش فشار خون دیاستولیک** همراه است. شوک ناشی از نارسایی احتقانی قلب نیست، بلکه ناشی از تجمع وریدی است.
- با افزایش آسیب قلبی عروقی، **فشار دیاستولیک به سمت سطح سیستولیک** افزایش می یابد و **فشار نبض باریک** می شود. کمتر از ۱۰ درصد بیماران معمولاً پس از یک دوره شوک اصلاح نشده، اکیموز شدید یا خونریزی گوارشی دارند. پس از یک دوره ۲۴ تا ۳۶ ساعته بحران، نقاهت در کودکانی که بهبود می یابند نسبتاً سریع است.
- دما ممکن است قبل یا در طول مرحله شوک به حالت عادی بازگردد. **برادی کاردی** و **اکستراسیستول بطنی** در دوران نقاهت شایع هستند.

Dengue with Warning Signs and Severe Dengue

- در نواحی **هیپراندمیک**، سندرم تب خونریزی دهنده دنگی/سندرم شوک دنگی (**DHF/DSS**) رویدادی تهدید کننده حیات در طول عفونت دنگی است که پزشک را به چالش می کشد. بیماری دنگی در این مناطق طیف بالینی گسترده تری را ارائه می کند که منجر به الگوریتم تشخیصی جدید و تعاریف موردی می شود.

DIAGNOSIS

- تشخیص ویروس شناسی، که می تواند با آزمایش های سرولوژیک، با تشخیص پروتئین های ویروسی یا RNA ویروسی، یا با جداسازی ویروس از لکوسیت های خون یا سرم فاز حاد، تأیید شود. یک مورد احتمالی یک بیماری تب دار حاد با سرولوژی حمایتی و بروز در محلی است که موارد تایید شده وجود دارد.
- **معیارهای WHO** برای تب خونریزی دهنده دنگی **تب** (در مدت ۲-۷ روز یا دو فازی) است. تظاهرات خونریزی دهنده جزئی یا عمده، از جمله **تست تورنیکه مثبت، ترومبوسیتوپنی** ($\geq 100,000/\mu\text{L}$)، و شواهد عینی افزایش نفوذپذیری مویرگی (**افزایش هماتوکریت $\leq 20\%$**). **پلورال افیوژن یا آسیت** (با رادیوگرافی قفسه سینه یا سونوگرافی)؛ یا **هیپوآلبومینمی**.
- معیارهای **سندرم شوک دنگی** شامل معیارهای تب خونریزی دهنده دنگی و همچنین **افت فشار خون، تاکی کاردی، فشار باریک نبض (≥ 20 میلی متر جیوه) و علائم پرفیوژن ضعیف (سردی اندام ها) است.**

- پس از عفونت های اولیه و ثانویه دنگی، آنتی بادی های ضد دنگی (ایمونوگلوبولین (Ig M) ظاهر می شود. اینها پس از ۶ تا ۱۲ هفته ناپدید می شوند، ویژگی که می تواند برای تاریخ گذاری عفونت دنگی استفاده شود. در عفونت های ثانویه دنگی، بیشتر آنتی بادی های دنگی از کلاس IgG هستند. تشخیص سرولوژیک به افزایش چهار برابری یا بیشتر در تیتراژ آنتی بادی IgG بستگی دارد.

- معمولاً چنین نمونه هایی نباید زودتر از ۵ روز و نه دیرتر از ۶ هفته پس از شروع جمع آوری شوند. تشخیص ویروس عفونی کننده تنها با روش های سرولوژیک ممکن نیست، به ویژه زمانی که عفونت قبلی با نوع دیگری از همان گروه آربوویروس وجود داشته باشد. ویروس را می توان پس از تلقیح کشت بافت یا پشه های زنده از سرم فاز حاد بازیابی کرد.

- RNA ویروسی را می‌توان در خون یا بافت‌ها توسط پروب‌های RNA مکمل خاص شناسایی کرد یا ابتدا با واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) یا واکنش زنجیره‌ای پلیمرز بلادرنگ (real-time PCR) تشخیص داد.
- یک پروتئین غیرساختاری ویروسی، NS1، توسط سلول‌های آلوده به گردش خون آزاد می‌شود و می‌تواند در نمونه‌های خون مرحله حاد با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا پلی‌کلونال شناسایی شود.
- تشخیص NS1 اساس آزمایشات تجاری از جمله آزمایشات سریع (rapid tests) است.

CRITERIA FOR DENGUE ± WARNING SIGNS

Probable dengue

- live in/travel to dengue endemic area.
- Fever and two of the following criteria:
 - Nausea, vomiting
 - Rash
 - Aches and pain
 - Tourniquet test positive
 - Leukopenia
 - Any warning sign

Warning signs

- Abdominal pain or tenderness
- Persistent vomiting
- Clinical fluid accumulation
- Mucosal bleed
- Lethargy, restlessness
- Liver enlargement >2 cm
- Laboratory: increase in HCT concurrent with rapid decrease in platelet count

CRITERIA FOR DENGUE ± WARNING SIGNS

Severe plasma leakage leading to:

- Shock (DSS)
- Fluid accumulation with respiratory distress

Severe bleeding

as evaluated by clinician

Severe organ involvement

- Liver: AST or ALT \geq 1000
- CNS: Impaired consciousness
- Heart and other organs

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

- تشخیص افتراقی تب دنگی شامل بیماری‌های شبه دنگی، بیماری‌های تنفسی ویروسی و بیماری‌های شبه آنفلوآنزا، از جمله COVID-19، مراحل اولیه مالاریا، تب زرد خفیف، تیفوس، هپاتیت ویروسی و لپتوسپیروز است.

LABORATORY FINDINGS

- در بیماران مبتلا به تب دنگی، **پان سیتوپنی** ممکن است پس از ۳-۴ روز بیماری ایجاد شود. **نوتروپنی** ممکن است در مرحله آخر بیماری باقی بماند یا دوباره ظاهر شود و ممکن است تا دوران نقاهت ادامه یابد و تعداد گلبول های سفید کمتر از $2000 / \mu L$ باشد. تعداد پلاکت ها به ندرت کمتر از 100000 در میکرولیتر می شود. لخته شدن وریدی، زمان خونریزی و پروترومبین و مقادیر فیبرینوژن پلاسما در **محدوده طبیعی** است. نتیجه تست تورنیکت ممکن است مثبت باشد. اسیدوز خفیف، غلظت خون، افزایش مقادیر ترانس آمیناز و هیپوپروتئینمی ممکن است در طول برخی از عفونت های اولیه ویروس دنگی رخ دهد. الکتروکاردیوگرام ممکن است **برادی کاردی سینوسی**، **کانون های بطنی نابجا**، امواج **T صاف** و **طولانی شدن فاصله P-R** را نشان دهد.

• در تب خونریزی دهنده دانگ، سندرم شوک دانگی و دانگی شدید، شایع ترین ناهنجاری های خونی عبارتند از غلظت خون با افزایش بیش از ۲۰ درصد در هماتوکریت، **ترومبوسیتوپنی**، زمان خونریزی طولانی، و کاهش متوسط زمان پروترومبین که به ندرت کمتر از ۴۰ درصد از کنترل است.

• سایر ناهنجاری ها عبارتند از: **افزایش متوسط سطح ترانس آمیناز سرم**، سطوح **کمپلمان کاهش یافته**، **اسیدوز متابولیک خفیف** همراه با **هیپوناترمی و بندرت هیپوکلرمی**، **افزایش جزئی نیتروژن اوره خون و هیپوآلبومینمی**.

- گرافی قفسه سینه تقریباً در همه بیماران مبتلا به سندرم شوک دنگی **افیوژن پلور (راست < چپ)** را نشان می دهد.
- از سونوگرافی می توان برای تشخیص افیوژن سروزی قفسه سینه یا شکم استفاده کرد. **ضخیم شدن دیواره کیسه صفرا** و **وجود مایع اطراف مثانه، آسیت یا پلورال افیوژن** علائم مشخصه افزایش نفوذپذیری عروقی است.

TREATMENT

دنگی

- درمان تب دنگی بدون عارضه **حمایتی** است. **استراحت در بستر** در طول دوره تب توصیه می شود. برای حفظ دمای بدن کمتر از ۴۰ درجه سانتیگراد باید از داروهای **ضد تب** استفاده شود. ممکن است برای کنترل درد به مسکن یا آرامبخش خفیف نیاز باشد.
- **آسپرین منع مصرف** دارد و به دلیل تأثیر آن بر هموستاز نباید از آن استفاده کرد. برای کمبودهای ناشی از تعریق، کمبود تغذیه، تشنگی، استفراغ و اسهال، **جایگزینی مایعات و الکترولیت** لازم است.

Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome

- مدیریت شامل ارزیابی فوری علائم حیاتی و درجات غلظت خون، کم آبی بدن و عدم تعادل الکترولیت است. نظارت دقیق برای **حداقل ۴۸ ساعت** ضروری است زیرا شوک ممکن است به سرعت رخ دهد یا معمولاً چند روز پس از شروع تب عود کند. بیمارانی که **سیانوتیک** هستند یا **تنفس سخت** دارند باید **اکسیژن** دریافت کنند. جایگزینی سریع داخل وریدی مایعات و الکترولیت ها اغلب می تواند بیماران را تا زمان بهبودی خود به خود حفظ کند. **نرمال سالین** در درمان شوک مؤثرتر از رینگر لاکتات است. هنگامی که **فشار پالس ≥ 10 میلی متر جیوه** است یا هنگامی که **افزایش هماتوکریت** پس از جایگزینی مایعات ادامه دارد، استفاده از **پلازما یا کلونید** توصیه می شود. نشان داده **نشده** است که **تزریق پلاکت پیشگیرانه** خطر خونریزی را کاهش دهد یا تعداد کم پلاکت ها را بهبود بخشد و ممکن است با عوارض جانبی همراه باشد.

- برای جلوگیری از نارسایی قلبی، باید **مراقب هیدراتاسیون بیش از حد** بود. ممکن است برای کنترل خونریزی نیاز به تزریق خون تازه باشد، اما نباید در حین غلظت بالای خون تزریق شود و فقط پس از ارزیابی هموگلوبین یا هماتوکریت باید تزریق شود. **سالیسیلات ها** به دلیل تأثیر آنها بر لخته شدن خون **منع مصرف** دارند.
- ممکن است برای کودکانی که به طور قابل توجهی آشفته هستند، آرام بخش لازم باشد.
- استفاده از **وازوپرسورها** منجر به کاهش قابل توجهی در میزان مرگ و میر نسبت به درمان حمایتی ساده **نشده** است. انعقاد داخل عروقی منتشر ممکن است نیاز به درمان داشته باشد.
- **کورتیکواستروئیدها** طول مدت بیماری را **کوتاه نمی کنند** یا پیش آگهی را در کودکانی که درمان حمایتی دقیق دریافت می کنند، **بهبود نمی بخشند**.

COMPLICATIONS

- **هیپرولمی** در مرحله بازجذب مایع ممکن است **تهدید کننده زندگی** باشد و با **کاهش هماتوکریت** با **فشار پالس گسترده** مشخص می شود. ممکن است دیورتیک و دیجیتال لازم باشد.
- عفونت‌های اولیه با تب دنگی و بیماری‌های شبه دنگی معمولاً خود محدود شونده و خوش‌خیم هستند.
- **از دست دادن مایعات و الکترولیت ها، هیپرپیرکسی و تشنج ناشی از تب** شایع ترین عوارض در **نوزادان و کودکان خردسال** است. اپیستاکسی، پتشی و ضایعات پورپوریک ناشایع هستند اما ممکن است در هر مرحله ای رخ دهند.

- خون حاصل از **اپیستاکسی که بلعیده** می شود، می تواند استفراغ شود یا از رکتوم عبور می کند که ممکن است **به اشتباه به عنوان خونریزی گوارشی** تعبیر شود. در بزرگسالان و احتمالاً در کودکان، شرایط زمینه ای ممکن است منجر به خونریزی بالینی قابل توجه شود.

- **تشنج** ممکن است در **دمای بالا** رخ دهد. به ندرت، پس از مرحله تب، آستنی طولانی مدت، افسردگی ذهنی، برادی کاردی و اکستراسیستول بطنی ممکن است در کودکان رخ دهد.

- در مناطق آندمیک، در کودکان مبتلا به بیماری تب دار که علائم تب دنگی و افزایش غلظت خون و ترومبوسیتوپنی دارند باید به تب خونریزی دهنده دنگی مشکوک بود.

PROGNOSIS

- پیش آگهی تب دنگی **خوب** است. باید احتیاط کرد تا از مصرف داروهایی که فعالیت پلاکت ها را سرکوب می کنند خودداری کرد.
- پیش آگهی تب خونریزی دهنده دنگی با **تشخیص دیر هنگام و درمان تاخیری یا نامناسب** تأثیر نامطلوبی دارد.
- **مرگ در ۴۰ تا ۵۰ درصد** از بیماران مبتلا به **شوک** رخ داده است، اما با **مراقبت های ویژه کافی**، مرگ باید در **کمتر از ۱ درصد** موارد رخ دهد.
- به ندرت، آسیب مغزی مداوم در نتیجه شوک طولانی مدت یا گاهی اوقات خونریزی داخل جمجمه وجود دارد.
- بسیاری از مرگ و میرها به دلیل **هیدراتاسیون بیش از حد** ایجاد می شود.