

Denguefeber orsakade arytm

KARDIELL PÅVERKAN KAN I SÄLLSYNTA FALL VARA LIVSHOTANDE

Dengueviruset är ett enkelsträngat RNA-virus ur familjen Flaviviridae, genus Flavivirus, som resulterar i akut och övergående febersjukdom [1]. Viruset sprids mellan människor genom bitt av den dagaktiva *Aedes* myggan, främst *Aedes aegypti* (Figur 1). Dengue utgör en ansevärd global sjukdomsbörda då 3,9 miljarder människor i mer än 125 länder lever i endemiskt område, framför allt i Asien (Figur 2). Den årliga incidensen av dengueinfektion uppskattas till 390 miljoner, varav 96 miljoner kliniskt evidenta infektioner [2].

Hjärtengagemang i samband med denguefeber inbegriper ett kliniskt brett spektrum med myokardit, nedsatt ejektionsfraktion och arytmier inklusive atrioventrikulärt block (AV-block) [3]. Ett fall beskrivs (Fakta 1).

Vanligtvis är hjärtpåverkan, inklusive bradyarytmier, övergående, men läkemedel (atropin och isoprenalin), temporära transvenösa pacemaker och transkutan pacing kan ibland behöva tillgripas [4-6]. I Sverige smittskyddsanmäls ca 150 denguefall årligen varav majoriteten har smittats i Thailand, följt av övriga Asien, men även ett fåtal individer smittade i södra Europa finns rapporterade [7]. *Aedes* myggan förekommer nu på samtliga kontinenter med undantag för Antarktis, och incidensen såväl som den geografiska spridningen av dengue har ökat de senaste 50 åren och fortsätter att öka [8]. Detta tillskrivs bland annat ökad global handel med fordon och däck. *Aedes aegypti* förökar sig i vattenfyllda behållare, ofta i nära anslutning till hushållen, där regnvattenfyllda uttjänade däck också utgör ett betydande habitat för mygglarverna. I frånvaro av vatten kan dessa larver förbli livsdugliga under många månader, och följaktligen kan vektorn spridas globalt genom internationell däckhandel. Ökat resande, otillräcklig vektorkontroll, höjd global medeltemperatur och urbanisering anses också bidra till dengueinfektionens spridning [9, 10].

Det finns ett vaccin (CYD-TDV, Dengvaxia), som dock har begränsad skyddseffekt och som inte rekommenderas till seronegativa individer på grund av risken för »antibody-dependent enhancement« (se nedan). Resenärer till endemiska områden rekommenderas i stället heltäckande klädsel, myggnät och myggmedel [11].

I en svensk kontext är dengue en differentialdiagnos till febersjukdom efter tropikresa. Man beräknar att en fjärdedel utvecklar symtom, där den vanligaste manifestationen är ett ospecifikt feberinsjuknande. För de 5 procent som utvecklar allvarlig sjukdom föreligger utan behandling en mortalitet över 20 procent, som med korrekt handläggning kan reduceras till mindre än 0,5 procent [2, 12].

Symtom och sjukdomsförlopp

Tidigare talade man om tre olika kategorier av symptomatisk dengueinfektion: denguefeber, hemorragisk denguefeber samt dengue-chocksyndrom. Klassifikationen reviderades 2009 till att i stället innefatta »den-

Helena Pol, ST-läkare, VO infektionsmedicin, Gävle sjukhus

Gustav Mattsson, ST-läkare, VO internmedicin, Gävle sjukhus

● gustav.mattsson@regiongavleborg.se

Robin Razmi, doktorand, specialistläkare, VO infektionsmedicin, Gävle sjukhus; enheten för infektionssjukdomar, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet, Uppsala

Peter Magnusson, doktorand, överläkare, VO kardiologi, Gävle sjukhus; avdelningen för kardiologi, institutionen för medicin Solna, Karolinska institutet, Stockholm



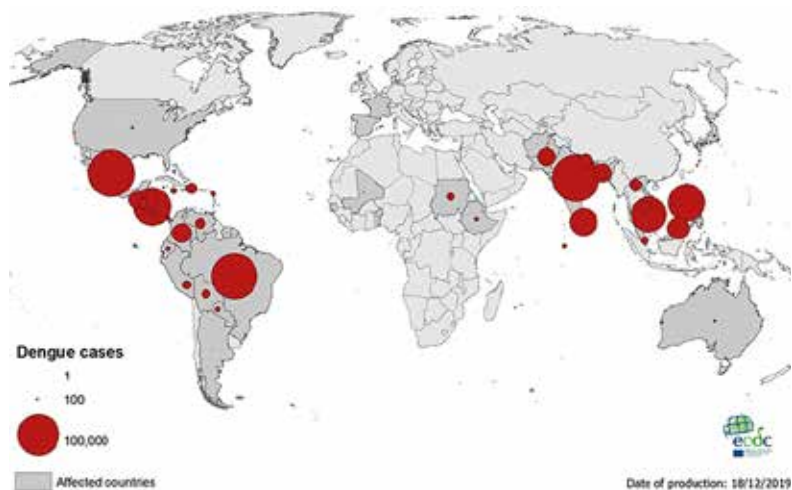
Figur 1. Myggan *Aedes aegypti*, som utgör vektor för denguevirus samt flera andra virusinfektioner. Bild från European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

gue utan varningstecken«, »dengue med varningstecken« respektive »allvarlig dengue«. Med den modernare klassifikationen hoppas man underlätta tidig identifiering av potentiellt allvarliga sjukdomsförlopp, som kännetecknas av ökad kapillär permeabilitet, plasmaläckage och påföljande hypovolem chock [13].

Inkubationstiden är 4-10 dagar, och sjukdomsförloppet kan indelas i tre faser där den initiala fasen karakteriseras av plötsligt påkommen feber under 2-7 dagar. Ibland förekommer ett bifasiskt feberförlopp. Under denna fas kan även noteras huvudvärk, illamående, hudutslag, rodnad och muskel- och ledvärk. Dengue kallas även för »breakbone fever« med anledning av just den uttalade led- och muskelvärken [14]. Hepatomegali samt palpationsömheter över levern noteras ofta efter ett par dagars feber, och om torniquettestet (fynd av petekier vid venstas) utfaller positivt anses detta öka sannolikheten för att det febrila tillståndet rör sig om en dengueinfektion. Den tidigaste avvikelserna i laboratorieresultat är vanligen en tilltagande leukopeni, men även stegrade leverenzym noteras ofta under den febrila fasen [15, 16]. Individer som tillfrisknar efter denna fas bedöms ha »dengue utan

HUVUDBUDSKAP

- Incidensen av dengue ökar globalt. Vid feber och hjärtpåverkan efter resa till endemiskt område bör denguefeber övervägas.
- Kardiell påverkan förekommer vid denguefeber och kan i sällsynta fall manifesteras sig som livshotande arytm.
- Bradyarytmier vid denguefeber är i regel övergående men kan kräva tillfällig behandling med läkemedel och temporär pacemaker.



Figur 2. Geografisk distribution av rapporterade denguefall mellan oktober och december 2019. Bild från European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

varningstecken». Parallellt med att patientens temperatur börjar normaliseras kan fas 2 inträda. Denna fas benämns den kritiska fasen, varar 1-2 dygn och karaktäriseras av en ökad kapillär permeabilitet, vilket kan monitoreras indirekt genom stegrad hematokrit. Tillståndet benämns »dengue med varningstecken» vid tillkomst av minst ett av följande symtom: buksmärta, kräkningar, slemhinneblödning, rastlöshet eller slöhet, hepatomegali eller hematokritstegring med hastigt påkommen trombocytopeni. Härifrån kan tillståndet regrediera spontant, alternativt progrediera till »allvarlig dengue» som kännetecknas av ett avsevärt plasmaläckage. Detta manifesteras som pleuravätska, ascites eller hypovolem chock med disseminerad intravasal koagulation och blödningssymtom. Vid allvarlig dengue föreligger minst ett av följande:

- plasmaläckage som leder till chock, och/eller vätskeackumulering med eller utan andningspåverkan,
- allvarlig blödning,
- allvarlig organdysfunktion såsom leverpåverkan, påverkan av centrala nervsystemet eller hjärtpåverkan.

Tredje fasen benämns konvalenscensfasen och pågår 1-2 dygn. Denna fas karaktäriseras av stabilisering av tillståndet, avtagande symtom samt resorption av plasma från extravaskulärutrymme [13].

Hjärtpåverkan

EKG-avvikelser vid dengue är ofta övergående och ospecifika och inkluderar förmaksflimmer, ST-segmentförändringar och bradyarytmier inklusive AV-block [4, 5, 17]. Kardiell synkope under pågående dengueinfektion till följd av höggradigt AV-block såväl som icke-ihållande ventrikeltakykardi har beskrivits [18, 19]. Antalet studier är begränsat. I en studie uppvissade i en sjukhuskohort 26,7 procent av 120 dengueinfekterade patienter förhöjt troponin I. Av dessa 120 patienter uppvissade vid inskrivning 10 patienter sinus-

FAKTA 1. Fallbeskrivning

En 54-årig väsentligen frisk kvinna sökte akutmottagningen med anledning av fem dagars huvud- och nackvärk, illamående och feber. Vid tre tillfällen sedan insjuknandet hade hon plötsligt fallit ihop under oklara omständigheter. Anamnestiskt framkom inga episoder av bröstsmärta och 12-avlednings-EKG var normalt. Dagen före akutbesöket hade patienten återvänt från Punjab, Indien, där hon under tio dagar hälsat på släktingar. Ingen i hennes omgivning hade upplevt liknande besvär.

På akutmottagningen var patienten trött men orienterad. Blodtrycket var normalt, 124/52 mm Hg, puls 96 slag/minut, saturation 96 procent på luft, andningsfrekvensen 18/minut och patientens temperatur var 39,5°C. Fysikaliskt status inklusive neurologi var intakt. Plötsligt drabbades patienten av övergående medvetandeförlust, och telemetri visade totalt AV-block utan ersättningsrytm under 7 respektive 34 sekunder, varefter patienten fördes till hjärtintensivvårdsavdelningen. Laborativt sågs normalt CRP (1,3 mg/l) och leukocyter (LPK) ($4,7 \times 10^9/l$), men sänkt koncentration av trombocyter (TPK) $95 \times 10^9/l$ (referensvärde $165\text{--}387 \times 10^9/l$) samt förhöjda levertransaminaser: ALAT på 7,9 $\mu\text{kat/l}$ (referensvärde $\leq 0,75 \mu\text{kat/l}$) och GT 1,9 $\mu\text{kat/l}$ (referensvärde $0,15\text{--}1,2 \mu\text{kat/l}$).

Initialt misstänktes meningoencefalit, och behandling med meropenem och aciklovir påbörjades, men man avstod från lumbalpunktion på grund av trombocytopeni. Infektionskonsult bedömde patienten, som fortsatt var orienterad. Nackstyvhet förelåg ej, och fokala neurologiska bortfall saknades. En hudrodnad som bleknade vid tryck noterades på buken samt eventuellt viss småprickighet på flankerna. Den kliniska presentationen ansågs inte typisk för meningit eller encefalit, men behandlingen fick kvarstå med anledning av en svårtolkad symtombild. Virusinfektion misstänktes, i första hand dengue med tanke på epidemiologi, trombocytopeni och transaminasstegring. Malariasnabbtest var negativ, och utstryk analyserades utan fynd av plasmodier. Prov för diagnostik av zika-, nipah-, Krim-Kongo-, chikungunya- och denguevirus skickades till Folkhälsomyndigheten.

Under vårdtiden sjönk TPK till som lägst $70 \times 10^9/l$ och ALAT steg till 8,8 $\mu\text{kat/l}$, medan LPK och CRP förblev normala. EKG visade inga tecken på myokardit. Troponin T 4 ng/l (referensvärde $<15 \text{ ng/l}$) och NT-proBNP $<50 \text{ ng/l}$ (referensvärde $<150 \text{ ng/l}$) var normala.

Under de första två vårddygnen hade patienten hög feber och utvecklade diffus buksmärta framför allt högersidigt, men datorskanning av torax och buk var invändningsfria. Ekokardiografi var normal och utan ökad mängd perikardvätska. Ett elektroencefalogram genomfördes också, utan patologiska fynd. På telemetrien sågs ytterligare episoder av totalt AV-block som uppgick till uppemot 30 sekunder utan ersättningsrytm. Transkutana pacingplattor applicerades och kopplades till hjärtstartare men behövdes inte användas då bradykardin upphörde. Det fördes ett resonemang om transvenös pacemaker, men man valde att avvakta på grund av den komplicerande trombocytopenin och det faktum att episoderna upphörde.

Meningoencefalitbehandling seponerades efter ett vårddygn i samband med att rt-PCR påvisade dengue-RNA i serum. Komplettering med serologi visade IgG-titer på 10 240 samt ELISA IgM OD-värde (optisk densitet) 4,0, vilket bedöms förenligt med sekundärinfektion. Patientens höggradiga AV-block bedömdes sekundärt till infektionen. Fortsatt telemetriövervakning var invändningsfri, laborativt sågs förbättring och patienten återgick till hemmet efter ytterligare ett par dagars observation.

Vid uppföljning tre veckor efter utskrivning var patienten fortsatt välmående och hade inte haft några ytterligare episoder av synkope.

bradykardi, 4 patienter AV-block grad I och 2 patienter högersidigt skänkelblock. Dessa EKG-förändringar gick i samtliga fall i regress före utskrivning [20].

De patofysiologiska mekanismerna bakom hjärtpåverkan är flera. Koronar hypoperfusion, ödem sekundärt till plasmaläckage, myokardit, påverkad vaskulär tonus och elektrolytrubbningar anses bidra. Även proinflammatoriska mediatorer påverkar hjärtmuskeln med kontraktilitetsnedsättning [21]. Isolerad perikardit i samband med dengueinfektion är ovanlig [22], men perikardvätska har noterats mer frekvent och tros vara kopplad till det generella plasmaläckage som förekommer vid allvarlig dengue [22, 23].

Sekundärinfektion

Dengueviruset förekommer i fyra skilda men besläktade serotyper, DENV-1-4. Infektion med en serotyp medför troligen livslång immunitet mot denna serotyp men endast 2-3 månaders korsimmunitet för övriga serotyper [24]. Ny infektion med en annan serotyp benämns sekundärinfektion och medför en ökad risk för allvarligare sjukdomsförlopp. Detta tillskrivs »antibody-dependent enhancement«, där befintliga antikroppar snarast faciliterar virusupptag till celler, vilket ökar graden av infekterade värdceller och leder till akut högre virustitrar. Detta tros utlösa ett starkare inflammatoriskt svar, som i sin tur kan bidra till en ökad kapillär permeabilitet [25-27].

Diagnostik

Diagnostik av dengueinfektion utförs i Sverige av Folkhälsomyndigheten med prov från serum eller venblod och görs antingen genom detektion av virus-RNA genom PCR med omvänd transkription under febril, viremisk sjukdomsfas eller genom serologisk diagnostik baserad på detektion av IgM (ELISA) och IgG (indirekt immunfluorescens). Serokonversion mellan parade prov betraktas som en bekräftelse på akut infektion. IgM kan påvisas redan efter ett par dagars feber. Vid sekundärinfektion noteras ofta en tidig stegring av IgG [11, 13].

Behandling

Tidig identifiering och insättning av understödande behandling är avgörande för utgången vid allvarlig dengueinfektion. Det finns i dag inget antiviralt läkemedel. Behandlingen utgörs i första hand av vätskeersättning med isotona kristalloider [13]. Profylaktisk trombocyttransfusion hos i övrigt hemodynamiskt stabila patienter anses inte vara nödvändig [28]. Paracetamol är att föredra som symtomlindrande och febernedsättande, medan icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) bör undvikas med anledning av den ökade blödningsrisken [13]. Vid allvarlig bradyarytmi ska patienten vårdas på hjärtenhet med telemetri. Patienter som uppvisar chockbild med sviktande organfunktioner kan vara i behov av intensivvård. Läkemedelsbehandling med atropin eller isoprenalin, transkutan pacing samt temporär transvenös pacing kan behöva tillgripas. Dengueorsakad bradykardi är vanligtvis övergående, och indikation föreligger då inte för permanent pacemaker [4, 5, 29].

Konklusion

Denguefeber kan i sällsynta fall orsaka höggradigt AV-block och kräva vård på hjärtenhet. Prognosen är vanligen god, och man bör därför avvakta med permanent pacemaker. Hjärtpåverkan vid denguefeber kräver interdisciplinärt samarbete mellan infektionsläkare, kardiolog och i förekommande fall intensivvårdsläkare. Mot bakgrund av globalisering och klimatförändringar är kunskap om denguefeber viktig även i den svenska sjukvården. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter Magnusson har erhållit arvode från Abbott, Alnylam, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Internetmedicin, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Octopus Medical, Orion Pharma, Pfizer, Vifor Pharma och Zoll. Gustav Mattsson har erhållit arvode från Alnylam, MSD och Internetmedicin.

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:19259*

REFERENSER

- Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*. 2002;108(5):717-25.
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
- Yacoub S, Griffiths A, Chau TT, et al. Cardiac function in Vietnamese patients with different dengue severity grades. *Crit Care Med*. 2012;40(2):477-83.
- Khongphattahallayothin A, Chotivitayatarakorn P, Somchit S, et al. Mobitz type I second degree AV block during recovery from dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000;31(4):642-5.
- La-Orkhun V, Supachokchaiwattana P, Lertsapcharoen P, et al. Spectrum of cardiac rhythm abnormalities and heart rate variability during the convalescent stage of dengue virus infection: a Holter study. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31(2):123-8.
- de Mel S, Mowjood R, Kapuruge L, et al. Mobitz type I atrio-ventricular block in dengue myocarditis, requiring temporary pacing. *IDCases*. 2015;2(4):99-101.
- Folkhälsomyndigheten. Denguefeber. Årsammanfattning 2018. 16 maj 2018 [citerat 30 jan 2020]. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/denguefeber/>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Aedes aegypti - Factsheet for experts. 20 dec 2016 [citerat 30 jan 2020]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti>
- Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol*. 2002;10(2):100-3.
- Jetten TH, Focks DA. Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57(3):285-97.
- Folkhälsomyndigheten. Sjukdomsinformation om denguefeber. 8 sept 2017 [citerat 30 jan 2020]. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/denguefeber/>
- World Health Organization. WHO Factsheet. Dengue and severe dengue. 4 nov 2019 [citerat 30 jan 2020]. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: World Health Organization (WHO); 2009.
- Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, et al. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 1998;352(9132):971-7.
- Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. 1997;176(2):313-21.
- Leder K, Torresi J, Brownstein JS, et al. Travel-associated illness trends and clusters, 2000-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(7):1049-73.
- Sethi P, Ur Rahman Z, Inayat F, et al. Complete heart block associated with dengue hemorrhagic fever. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13 Suppl).
- Dhariwal AK, Sanzgiri PS, Nagvekar V. High degree atrioventricular block with ventricular asystole in a case of dengue fever. *Indian Heart J*. 2016;68(Suppl 2):194-7.
- Thacker MM, Makwana PV. Ventricular tachycardia in primary dengue fever. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(10):100.
- Arora M, Patil RS. Cardiac manifestation in dengue fever. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(7):40-4.
- Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, et al. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(3):238-42.
- Tayeb B, Piot C, Roubille F. Acute pericarditis after dengue fever. *Ann Cardiol Angeiol*. 2011;60(4):240-2.
- Miranda CH, Borges Mde C, Matsuno AK, et al. Evaluation of cardiac involvement during dengue viral infection. *Clin Infect Dis*. 2013;57(6):812-9.
- Halstead SB. Etiologies of the experimental dengues of Siler and Simmons. *Am J Trop Med Hyg*. 1974;23(5):974-82.
- Schmidt AC. Response to dengue fever - the good, the bad, and the ugly? *N Engl J Med*. 2010;363(5):484-7.
- Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Rev Infect Dis*. 1989;11(Suppl 4):830-9.
- Halstead SB, Heinz FX, Barrett AD, et al. Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis. *Vaccine*. 2005;23(7):849-56.
- Lum LC, Abdel-Latif Mel-A, Goh AY, et al. Preventive transfusion in dengue shock syndrome - is it necessary? *J Pediatr*. 2003;143(5):682-4.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329.

SUMMARY

Dengue caused life-threatening arrhythmia

Dengue is a mosquito-borne viral disease found in tropical and sub-tropical climates worldwide. Due to globalization and climate change dengue is an increasing global concern. Symptoms typically appear 3-14 days after inoculation by the Aedes mosquito and most commonly manifests as a self-limiting febrile illness. However, in severe dengue, plasma leakage may be profound and result in hemorrhage, disseminated intravascular coagulation and circulatory collapse. The dengue virus may also cause organ dysfunction. Cases of myocarditis, myocardial dysfunction and arrhythmias including atrioventricular block have been reported. The atrioventricular block often resolves spontaneously but pharmacological and pacing support may be required. We report a case of dengue in a patient who was admitted to a Swedish hospital after visiting India. In this case total atrioventricular block without ventricular escape rhythm resolved spontaneously and no pacemaker was necessary.