

## Dengue, een toenemend probleem voor de volksgezondheid

### Dengue, a growing public health problem

M.M. Jager, M. Limper, J.H.J. Reimerink, A.T.A. Mairuhu, L.G. Visser, E.C.M. van Gorp en M.P.G. Koopmans

#### Samenvatting

Dengue is wereldwijd een van de meest voorkomende acute virale infectieziekten. Het wordt veroorzaakt door een virus dat via muggen wordt overgedragen (arbovirus). Voorbeelden van andere arbovirusinfecties zijn chikungunya en gele koorts. Volgens schattingen van de Wereldgezondheidsorganisatie zijn er circa 50 miljoen gevallen van dengue per jaar. Denguevirusinfecties kunnen asymptomatisch, licht of ernstig verlopen. Bij ongeveer 10% van de geïnfecteerden geeft dengue een niet-specifiek, griepachtig ziektebeeld met koorts en spierpijn (dengue-koorts). Andere symptomen zijn gewrichtspijn, huiduitslag, hypotensie en lymfadenopathie. Bij bloedonderzoek kunnen typische afwijkingen in het bloedbeeld worden gezien met een verhoogde hematocrietwaarde, trombopenie en leukopenie. Meestal is de ziekte zelflimiterend. Herstel treedt op na ongeveer één week. In sommige gevallen, met name bij herhaalde blootstelling aan verschillende serotypen, is de kans op het ontwikkelen van dengue-hemorragische koorts ('dengue hemorrhagic fever') en het dengue-shocksyndroom toegenomen. Dengue-hemorragische koorts en het dengue-shocksyndroom zijn levensbedreigend en vormen een groeiend probleem voor de volksgezondheid in tropische en subtropische landen. (Huis)artsen krijgen in toenemende mate met dengue te maken, vanwege de sterke toename van reizen naar gebieden waar het denguevirus endemisch is. De kans om dengue op te lopen in endemische gebieden in Azië is te vergelijken met de kans om malaria op te lopen in Sub-Sahara-Afrika of hepatitis in India.

*(Tijdschr Infect 2011;6:90-6)*

#### Summary

Dengue is one of the main acute infectious diseases worldwide caused by arthropod-borne viruses that are transmitted by mosquitoes. Other mosquito-borne arboviral infections include Chikungunya-virus and Yellow fever-virus. The World Health Organization estimates around 50 million people are infected with Dengue annually. Dengue virus infection

**Auteurs:** mw. drs. M.M. Jager, AIOS Medische Microbiologie, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, VU medisch centrum, en Laboratorium voor Infectieziekten en Screening (LIS), RIVM, dhr. ing. J.H.J. Reimerink, onderzoeker Immunologie, LIS, RIVM, dhr. drs. M. Limper, internist-infectioloog, Slotervaartziekenhuis, dhr. dr. A.T.A. Mairuhu, arts-assistent Interne Geneeskunde, Slotervaartziekenhuis, en afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, dhr. dr. L.G. Visser, internist-infectioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, dhr. dr. E.C.M. van Gorp, internist-infectioloog, Slotervaartziekenhuis, en afdeling Virologie, Erasmus MC, mw. prof. dr. M.P.G. Koopmans, viroloog, LIS, RIVM, en afdeling Virologie, Erasmus MC.

Correspondentie graag richten aan mw. prof. dr. M.P.G. Koopmans, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3721 MA Bilthoven, tel: 030 274 39 45, e-mailadres: marion.koopmans@rivm.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** dengue, denguekoorts, dengue-hemorragische koorts, dengue-shocksyndroom, DF, DHF, DSS.

**Key words:** dengue, dengue fever, dengue hemorrhagic fever, dengue shock syndrome, DF, DHF, DSS.

*Ontvangen 25 september 2007, geaccepteerd 22 december 2010.*

can be asymptomatic, mild or serious. Approximately 10% of the infected patients has a influenza-resembling syndrome with fever and muscle pain (dengue fever). Other symptoms include pain in the joints, rash, hypotension and lymphadenopathy. Laboratory evaluations of patients with dengue show typical abnormalities with high hematocryte levels, thrombocytopenia and leucopenia. In most cases, the illness is self-limiting. Recovery occurs after approximately one week; in some cases however, dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome may develop, usually after sequential infection with another serotype. Dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome are life-threatening and a growing public health issue in tropical and subtropical countries. Travel to dengue endemic areas is increasingly common, and in recent times physicians have observed a higher rate of suspected dengue cases. The probability of acquiring dengue infection in one of the endemic areas in Asia is similar to the probability of getting infected with malaria in the Sub-Saharan of Africa or hepatitis in India.

## Achtergrond

### *Geschiedenis*

Een Chinese medische encyclopedie, gepubliceerd gedurende de Chin-dynasty (265 tot 420 na Christus), beschrijft voor het eerst een ziektebeeld waarvan de symptomen sterk doen denken aan dengue.<sup>1</sup> Historische beschrijvingen uit de Franse Antillen (1635), Panama (1699), Philadelphia (1780) en Madrid (1801) lijken ook over de ziekte dengue te gaan.<sup>2</sup> In de achttiende en negentiende eeuw zijn diverse epidemieën beschreven in Noord-Amerika, het Caribisch gebied, Azië en Australië.<sup>2</sup> De laatste dengue-uitbraken in Europa waren in 1927 en werden voornamelijk gezien in mediterrane landen. Het begrip dengue zou zijn afgeleid van Ka-dingua pepo, 'een ziekte die veroorzaakt wordt door een duivelse kracht' in Swahili.<sup>2</sup> Knokkelkoorts is de beschrijving die in Indonesië gegeven werd aan de typische symptomen van een dengue-virusinfectie. De belangrijkste vector, *Aedes aegypti*, verdween rond 1950 uit Europa. Deze mug is echter weer gesignaleerd in Portugal. Ook in Nederland, in de provincie Brabant, zijn recentelijk volwassen muggen en larven teruggevonden van *A. aegypti* en *A. albopictus* (de Aziatische tijgermug) in tweedehands autobanden. In het verleden werd de Aziatische tijgermug teruggevonden in kassen waar Lucky Bamboo werd gekweekt die vanuit China werd geïmporteerd, waardoor sinds 2006 deze vrachten extra gecontroleerd worden. De verspreiding van *A. aegypti* en *A. albopictus* in Europa (Italië, Zwitserland, Frankrijk, Kroatië en Spanje) zou herintroductie van dengue mogelijk maken, zoals bleek uit een recente uitbraak van

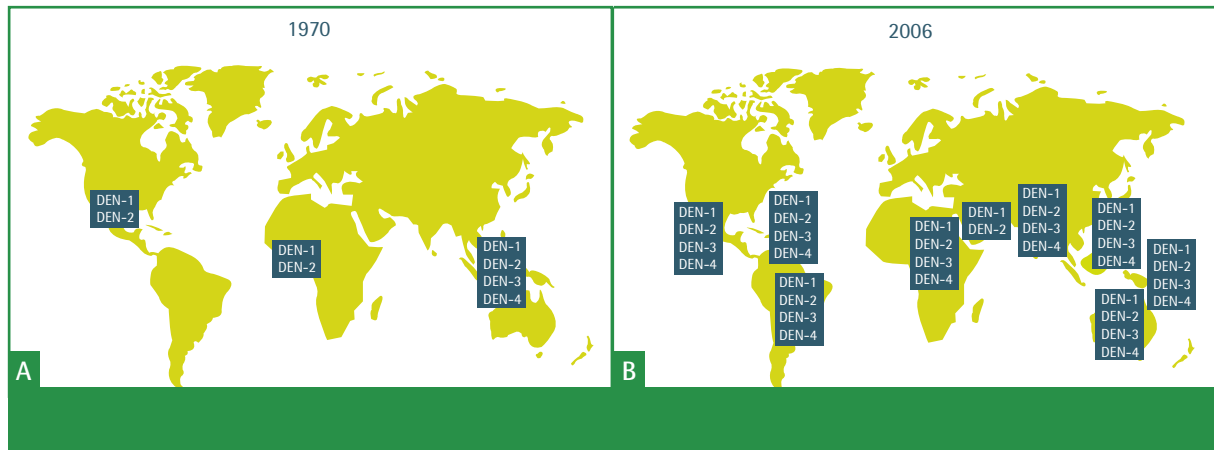
het chikungunya-virus in Noord-Italië: een Italiaan die in India geïnfecteerd was geraakt werd de bron van verspreiding van het virus in een gebied waar *A. albopictus* voorkwam. Transmissie van het denguevirus in Europa is, sinds 1927, niet meer beschreven.

### *Virologie*

Denguevirussen behoren tot het genus *flavivirus* in de familie *Flaviviridae*. Daarmee is het verwant aan onder andere het hepatitis C-virus. Het genus flavivirus bevat 53 virussen en wordt onderverdeeld in 'arthropod-borne' (muggen- en tekenoverdraagbare virussen) en niet-vectoroverdraagbare virussen. Tientallen flavivirussen worden geassocieerd met ziekten bij de mens, waarvan dengue, gele koorts, 'tick-borne encephalitis' (TBE), Japanse encephalitis en het westnijlvirus de belangrijkste zijn. Op grond van verschillen in de antigene samenstelling zijn 4 denguevirus-serotypen beschreven (DEN-1, DEN-2, DEN-3 en DEN-4).<sup>3,4</sup> Een infectie met een bepaald serotype biedt levenslange immuniteit tegen dat type, maar niet tegen infectie met een ander serotype.<sup>4-6</sup> Een tweede infectie met een ander serotype vergroot mogelijk de kans op het ontwikkelen van een ernstiger ziektebeeld (dengue-hemorragische koorts ['dengue haemorrhagic fever', DHF] en dengue-shocksyndroom [DSS]).<sup>4</sup>

### *Epidemiologie*

In de tweede helft van de twintigste eeuw is het verspreidingsgebied van dengue sterk uitgebreid (zie *Figuur 1* op pagina 92).<sup>4</sup> Inmiddels komt dengue voor in meer dan 100 landen met meer dan 2,5



**Figuur 1.** Sterke uitbreiding van het verspreidingsgebied van de 4 serotypes denguevirus tussen 1970 en 2006.<sup>7</sup>

miljard inwoners in Amerika, Zuidoost-Azië, de West-Pacific en in toenemende mate in Afrika en het Midden-Oosten (zie *Figuur 2*).<sup>3,8</sup> Op basis van sero-epidemiologische studies wordt geschat dat 37-78% van de populatie in endemische gebieden ooit dengue heeft doorgemaakt.<sup>9-11</sup> Naar schatting van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) worden jaarlijks ongeveer 50 miljoen mensen door denguekoorts ('dengue fever', DF) en 250.000 mensen door DHF getroffen. De 'case fatality rate' van patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen, varieert van 1-5% voor DHF en van 12-44% voor DSS.<sup>3,12</sup> In Europa is dengue niet endemisch, maar wordt de infectie regelmatig gediagnosticeerd bij reizigers.<sup>32</sup> Het Europese samenwerkingsverband European Network on Imported Infectious Disease Surveillance (TropNetEurop) voert een prospectieve studie uit om de terugkerende reiziger met dengue en chikungunya beter in kaart te brengen. Waarschijnlijk is er in Europa sprake van forse onderrapportage, doordat de terugkerende reiziger met koorts niet altijd medische zorg zoekt, de clinicus niet aan deze diagnose denkt of er geen diagnostiek wordt ingezet.<sup>13</sup> In 2008 is een Nederlandse reiziger die op Sint Maarten was geweest, in Nederland overleden aan de gevolgen van ernstige dengue.<sup>14</sup>

### *Dengue als 'emerging infection'*

Een van de redenen voor verdere uitbreiding van dengue is de toenemende verspreiding van de belangrijkste vector, *A. aegypti*.<sup>15</sup> Demografische veranderingen, zoals de toenemende bevolkingsdichtheid en migratie, factoren die leiden tot ongeplande ur-

banisatie, zijn van grote invloed hierop. Een groeiend deel van de wereldbevolking leeft onder slechte hygiënische omstandigheden met gebrekkige watervoorzieningen.<sup>8</sup> Ook wordt minder geld vrijgemaakt voor vector-eradicatieprogramma's.<sup>4</sup> Door het toegenomen vliegverkeer kunnen de verschillende denguevirus-serotypen zich gemakkelijk over grote afstanden verspreiden.<sup>4</sup> De opwarming van de aarde is van invloed op de verspreiding van de vector en daarmee op de kans om dengue te ontwikkelen.<sup>16-17</sup>

### Klinische verschijnselen

In de nieuwe WHO-richtlijn voor dengue uit 2009 worden de verschillende klinische beelden beschreven (DF, DSS, DHF) en wordt er onderscheid gemaakt tussen dengue en ernstige dengue. Er wordt door de WHO gewerkt aan een nieuw classificatie-



**Figuur 2.** Panama City (Panama), mei 2007.

Foto: Tineke Herremans.



**Figuur 3.** Een reiziger die terugkeert uit de tropen met dengue met de typische huiduitslag die gezien wordt bij ongeveer 30% van de patiënten met denguekoorts. Foto's: Leo Visser.

systeem om de patiënt zo snel mogelijk op de juiste manier te behandelen.

Na een incubatieperiode van 2-8 dagen (maximaal 14 dagen) na een infectieuze muggenbeet, ontstaan klachten bij circa 10% van de geïnfecteerden, meestal met hoge koorts (1-2 weken) en hoofdpijn.<sup>18</sup> Bij jonge kinderen en ouderen kan koorts ontbreken. Andere symptomen die simultaan kunnen optreden, zijn rillingen, retro-orbitale pijn, fotofobie, rugpijn (lumbo-sacraal), vergrote lymfeklieren en ernstige spier- en gewrichtspijn. Huiduitslag wordt relatief vaak waargenomen (zie *Figuur 3*). Exantheem kan passen bij DF, DHF en DSS, en puntbloedingen kunnen wijzen op DHF/DSS. Een positieve tourniquet test kan wijzen op dengue of DHF; hemorragische manifestaties zoals epistaxis en gastro-intestinale bloedingen, wijzen op DHF. Meestal herstelt de patiënt na ongeveer 7-10 dagen, maar met name de vermoeidheid kan nog maanden aanhouden.<sup>19</sup>

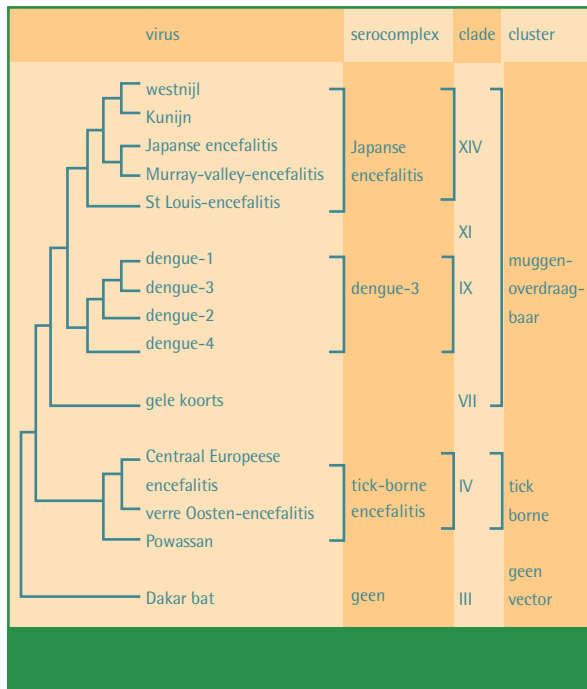
Minder gebruikelijke manifestaties van dengue zijn ernstig hemorragisch en fulminant leverfalen, cardiomyopathie en neurologische fenomenen zoals wisselend bewustzijn, convulsies en coma als gevolg van encefalitis en encefalopathie.<sup>20</sup> Recentelijk zijn invasies in het centraal zenuwstelsel en oculaire manifestaties beschreven.<sup>20</sup>

### DHF en DSS: kliniek en pathogenese

DHF en DSS zijn ernstige complicaties van dengue die gekarakteriseerd worden door een gestoorde

balans van de inflammatoire hemostase-cascade.<sup>18</sup> Meestal ontstaat DHF op dag 3-4 van de koorts. Kinderen ontwikkelen sneller DHF.<sup>21-23</sup> Hoge koorts, hepatomegalie, bloedingen (petechiën, bloeduitstortingen, neusbloedingen, slijmvliesbloedingen en gastro-intestinale bloedingen), trombocytopenie (beneden de 100.000/ml) en een hoge hematocrietwaarde ( $\geq 20\%$  stijging) zijn kenmerkend voor deze ernstige complicatie.<sup>7</sup> Verschijnselen zoals pleurale effusie, ascites en hypoproteïnemie zijn vaak aanwezig, als uiting van het plasmalekkage-syndroom.<sup>7</sup> Er is sprake van DSS als de circulatie onvoldoende wordt, wat herkenbaar is aan een snelle, zwakke pols, hypotensie, een koude, klamme huid en een verminderd bewustzijn.<sup>8</sup>

Bij een eerste blootstelling aan het denguevirus worden neutraliserende antistoffen gemaakt tegen dat specifieke serotype en kruisreagerende, niet-neutraliserende antistoffen die kunnen binden aan de andere serotypen.<sup>8</sup> In de 'antibody-dependent enhancement' (ADE)-theorie gaat men ervan uit dat de niet-neutraliserende antilichamen verantwoordelijk kunnen zijn voor een heftigere inflammatoire reactie van het lichaam bij een nieuwe dengue-virusinfectie met een ander serotype.<sup>24</sup> Door binding van deze antilichamen aan het virus kan het denguevirus via Fc-receptoren gemakkelijker binnendringen en zich vermeerderen in dendritische cellen, monocytten, macrofagen, mestcellen en hepatocyten.<sup>25</sup> Een infectie leidt tot de productie van cytokinen en chemokinen die een ontstekingsreactie op gang brengen.<sup>25</sup> De neutraliserende antilichamen daarentegen zijn serotype-specifiek



**Figuur 4.** Overzicht van de genetische verwantschap tussen virussen van het genus flavivirus (links). De serologische en genetische classificatie van deze virussen wordt recht weergegeven. Met toestemming overgenomen uit referenties 1 en 11.

en beschermen langdurig tegen herinfectie.

In verscheidene dengue-endemische gebieden circuleren verschillende serotypen tegelijkertijd (zie *Figuur 4*), waardoor de kans op een secundaire infectie stijgt en daarmee mogelijk het risico op het ontwikkelen van DHF en DSS. Lastig is dat het merendeel van de denguevirus-infecties asymptomatisch verloopt, waardoor men niet weet dat men ooit geïnfecteerd is geweest.<sup>9</sup> In een studie in Thailand zijn dubbelinfecties (2 verschillende serotypen) gevonden bij *A. aegypti* en *A. albopictus*, hetgeen de kans op DHF mogelijk doet toenemen.<sup>26</sup>

Naast bovenstaand pathogenetisch mechanisme is de virulentie van het virus een risicofactor voor het ontstaan van DHF/DSS.<sup>27</sup> Sommige virulente dengue-stammen induceren bij een primaire infectie al DHF/DSS.<sup>28</sup> De hoeveelheid geproduceerde mature en immature viruspartikels spelen mogelijk een rol.<sup>8,29</sup>

## Dengue bij reizigers

In Nederland is geen landelijk overzicht van de prevalentie van DF, DHF en DSS, hoewel positieve laboratoriumuitslagen wel worden gemeld in de vi-

rologische weekstaten van het Infectieziekten Bulletin. Dengue is geen meldingsplichtige ziekte, dus waarschijnlijk is er sprake van onderrapportage. Een onderzoek van de GGD Amsterdam vond dengue als oorzaak van klachten bij 13 van de 447 reizigers.<sup>30</sup> De meesten hiervan waren naar Azië op vakantie geweest. De kans om dengue op te lopen in endemische gebieden van Azië is te vergelijken met de kans op malaria in Sub-Sahara-Afrika of hepatitis in India.<sup>30</sup> Een goed overzicht van diagnoses en symptomen van infectieziekten bij terugkerende reizigers kunt u terugvinden in de studie van Jelinek et al. en die van Bottieau et al.<sup>13,31</sup>

## Differentiaaldiagnose

Voldoende kennis van de epidemiologie van (tropische) infectieziekten is nodig om een goede differentiaaldiagnose te maken voor de reizigers die terugkeren met koorts uit de tropen.<sup>31</sup> Belangrijke factoren voor de afweging zijn; soort reis, gebied waar gereisd is, gebruik van profylaxe, inentingen en comorbiditeit. De differentiaaldiagnose van dengue is zeer uitgebreid en bestaat onder andere uit virusziekten zoals influenza, chikungunya, riftvalleykoorts, gele koorts, westnijkkoorts, virale hepatitis, mazelen, rubella, acute hiv, epstein-barrvirusinfectie, bacteriële infectieziekten zoals Q-koorts, buiktyfus, leptospirose, en parasitaire aandoeningen zoals malaria.<sup>32</sup> Ook voor DHF is de differentiaaldiagnose breed; de diagnose moet daarom altijd bevestigd worden.<sup>32</sup>

## Diagnostiek

De meest kenmerkende afwijkingen in het bloedonderzoek omvatten leukopenie (72%) en trombocytopenie (70-89%), naast minder specifieke afwijkingen zoals hyponatriëmie (41%), verhoogd ALAT (41%), ASAT (45%) en LDH (62%).<sup>4</sup>

Aanwezigheid van het virus in het bloed is aantoonbaar door middel van RT-PCR. Doordat de viremie maar kort duurt (3-4 dagen na het ontstaan van koorts), kan hiervan echter alleen gebruik worden gemaakt bij patiënten in de acute koortsfase.<sup>4,20</sup> Een andere test die gebruikt kan worden in de acute fase is de NS1-ELISA-antigeentest. NS1 is een niet-structureel eiwit van het genoom en kan worden aangetoond tussen 1-18 dagen na het optreden van symptomen. Het voordeel van deze test is, dat deze

redelijk specifiek is en onderscheid kan maken tussen de verschillende flavivirussen. Na de acute fase is serologische diagnostiek aangewezen, waarbij antilichamen tegen het denguevirus worden aangetoond. Voor een juiste interpretatie van de diagnostiek is kennis van de kinetiek van de antilichamenproductie essentieel. Bij een eerste infectie worden IgM-antilichamen geproduceerd die na 5-6 dagen opkomen en tot circa 3 maanden na infectie aantoonbaar zijn.<sup>9</sup> IgG-antilichamen worden na 7-10 dagen aantoonbaar. Bij een tweede infectie treedt een snelle booster op, waardoor (binnen een week) na infectie een hoge IgG-titer meetbaar is. Titers van IgM-antilichamen zijn bij een tweede infectie vaak laag of afwezig.<sup>4</sup> Omdat de standaard serologische testen kruisreagerende antistoffen tegen andere flavivirussen aantonen, is het essentieel om bij een diagnostiekaanvraag ook informatie te verstrekken over bijvoorbeeld gele koorts- en TBE-vaccinatie.<sup>33</sup>

### Behandeling

Er is geen specifieke antivirale behandeling voor dengue.<sup>8</sup> De behandeling is ondersteunend en bestaat uit bedrust, voldoende vochtinname, koortsverlagende middelen en pijnstillers. Het is belangrijk om DHF vroegtijdig te herkennen, omdat adequate monitoring noodzakelijk en een tijdige start van vochttoediening essentieel is. Soms zijn ook bloedtransfusies nodig. Alleen bij ernstige bloedingen wordt een trombocyten- en plasmatransfusie gegeven; tijdige opname op de intensive care kan de morbiditeit en mortaliteit verminderen. Paracetamol wordt geadviseerd om de koorts te onderdrukken. Acetylsalicylzuur (aspirine) en NSAID's (bijvoorbeeld ibuprofen) moeten vermeden worden in verband met hun remming van de bloedplaatjesaggregatie.

### Voorkomen beter dan genezen

Een goede voorbereiding van de reis met informatie over de risico's van blootstelling aan muggen in gebieden die endemisch zijn voor arbovirussen, is belangrijk en wordt verstrekt op een reizigerspoli, bijvoorbeeld bij een GGD. Het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) maakt landelijke richtlijnen ([www.lcr.nl](http://www.lcr.nl)).

Net als bij malariapreventie zijn gedragsmaatregelen belangrijk. *A. aegypti* steekt rond zonsopgang

en zonsondergang. *A. albopictus* steekt gedurende de hele dag. Naast beschermende kleding is daarom een goed werkend muggenwerend middel belangrijk.<sup>34</sup> De mogelijkheid van een denguevirus-vaccin wordt onderzocht.<sup>35,36</sup> Momenteel wordt een fase III-studie met een tetravalent vaccin in Thailand en Singapore uitgevoerd. Vanwege het risico van 'antibody-dependent enhancement' is adequate bescherming nodig tegen de 4 serotypen.<sup>8</sup>

### Conclusie

De wereldwijde prevalentie en incidentie van dengue neemt toe. In Nederland wordt de diagnose DF regelmatig gesteld bij reizigers die terugkeren uit de tropen; de exacte prevalentie en incidentie zijn onbekend. Vanwege het specifieke klinische beeld is het soms lastig de diagnose te stellen. Het risico op DHF en DSS voor de Nederlandse reiziger is aanwezig, hoewel de diagnose zelden wordt gesteld. Door de wereldwijd toegenomen verspreiding van de vector, van de 4 denguevirus-serotypen en door de toenemende virulentie van de ciculerende denguevirussen neemt de kans op DF, DHF en DSS bij reizigers toe. Het belangrijkste advies voor de reiziger is zichzelf zo goed mogelijk te beschermen met antimuggenmaatregelen overdag om een denguevirus-infectie te voorkomen, ook al is dat soms praktisch lastig haalbaar.

### Referenties

1. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:480-96.
2. Rigau-Perez JG. The early use of break-bone fever (Quebranta huesos, 1771) and dengue (1801) in Spanish. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:272-4.
3. Jelinek T. Dengue fever in international travelers. *Clin Infect Dis* 2000;31:144-7.
4. Teichmann D, Gobel K, Niedrig M, Grobusch MP. Dengue virus infection in travellers returning to Berlin, Germany: clinical, laboratory, and diagnostic aspects. *Acta Trop* 2004;90:87-95.
5. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med* 2004;10(12 Suppl):S98-109.
6. Moore CG, Mitchell CJ. *Aedes albopictus* in the United States: ten-year presence and public health implications. *Emerg Infect Dis* 1997;3:329-34.
7. Gubler DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp* 2006;277:3-16; discussion 16-22, 71-3, 251-3.
8. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2:33-42.

9. Iturrino-Monge R, Avila-Aguero ML, Avila-Aguero CR, Moya-Moya T, Canas-Coto A, Camacho-Badilla K, et al. Seroprevalence of dengue virus antibodies in asymptomatic Costa Rican children, 2002-2003: a pilot study. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20:39-43.
10. Seet RC, Ooi EE, Wong HB, Paton NI. An outbreak of primary dengue infection among migrant Chinese workers in Singapore characterized by prominent gastrointestinal symptoms and a high proportion of symptomatic cases. *J Clin Virol* 2005;33:336-40.
11. Thai KT, Binh TQ, Giao PT, Phuong HL, Hung le Q, Van Nam N, et al. Seroprevalence of dengue antibodies, annual incidence and risk factors among children in southern Vietnam. *Trop Med Int Health* 2005;10:379-86.
12. Suwandono A, Kosasih H, Nurhayati, Kusriastuti R, Harun S, Ma'roef C, et al. Four dengue virus serotypes found circulating during an outbreak of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Jakarta, Indonesia, during 2004. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:855-62.
13. Jelinek T, Muhlberger N, Harms G, Corachan M, Grobusch MP, Knobloch J, et al. Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Clin Infect Dis* 2002;35:1047-52.
14. Bomers MK, Lettinga KD, Van Gorp EC, Martina BE, Peerbooms PG, Veenstra J. [Dengue infection with fatal ending]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A725.
15. Jansen CC, Beebe NW. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. *Microbes Infect* 2010;12:272-9.
16. 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.
17. Patz JA, Campbell-Lendrum D, Holloway T, Foley JA. Impact of regional climate change on human health. *Nature* 2005;438:310-7.
18. Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998;352:971-7.
19. Shah I, Deshpande GC, Tardeja PN. Outbreak of dengue in Mumbai and predictive markers for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr* 2004;50:301-5.
20. Mairuhu AT, Wagenaar J, Brandjes DP, Van Gorp EC. Dengue: an arthropod-borne disease of global importance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:425-33.
21. Bethell DB, Gamble J, Pham PL, Nguyen MD, Tran TH, Ha TH, et al. Noninvasive measurement of microvascular leakage in patients with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2001;32:243-53.
22. Guzman MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *Int J Infect Dis* 2002;6:118-24.
23. Guzman MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Alvarez M, Vazquez S, et al. Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol* 2000;152:793-9; discussion 804.
24. Nielsen DG. The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis. *Virol J* 2009;6:211.
25. Chareonsirisuthigul T, Kalayanaroj S, Ubol S. Dengue virus (DENV) antibody-dependent enhancement of infection upregulates the production of anti-inflammatory cytokines, but suppresses anti-DENV free radical and pro-inflammatory cytokine production, in THP-1 cells. *J Gen Virol* 2007;88(Pt 2):365-75.
26. Thavara U, Siriyasatien P, Tawatsin A, Asavachanukorn P, Anantapreecha S, Wongwanich R, et al. Double infection of heteroserotypes of dengue viruses in field populations of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) and serological features of dengue viruses found in patients in southern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37:468-76.
27. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *Int J Infect Dis* 2007;11:263-7.
28. Anantapreecha S, Chanama S, An A, Naemkhunthot S, Sa-Ngasang A, Sawanpanyalert P, et al. Serological and virological features of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Thailand from 1999 to 2002. *Epidemiol Infect* 2005;133:503-7.
29. Wang WK, Chao DY, Kao CL, Wu HC, Liu YC, Li CM, et al. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *Virology* 2003;305:330-8.
30. Cobelens FG, Groen J, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim-van Dillen PM, Kager PA. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. *Trop Med Int Health* 2002;7:331-8.
31. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, et al. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:18-25.
32. Kliegman RM, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007.
33. De Paula SO, Fonseca BA. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz J Infect Dis* 2004;8:390-8.
34. Barnard DR, Xue RD. Laboratory evaluation of mosquito repellents against *Aedes albopictus*, *Culex nigripalpus*, and *Ochlerotatus triseriatus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 2004;41:726-30.
35. Halstead SB, Deen J. The future of dengue vaccines. *Lancet* 2002;360:1243-5.
36. Hombach J, Barrett AD, Cardoso MJ, Deubel V, Guzman M, Kurane I, et al. Review on flavivirus vaccine development. Proceedings of a meeting jointly organised by the World Health Organization and the Thai Ministry of Public Health, 26-27 April 2004, Bangkok, Thailand. *Vaccine* 2005;23:2689-95.