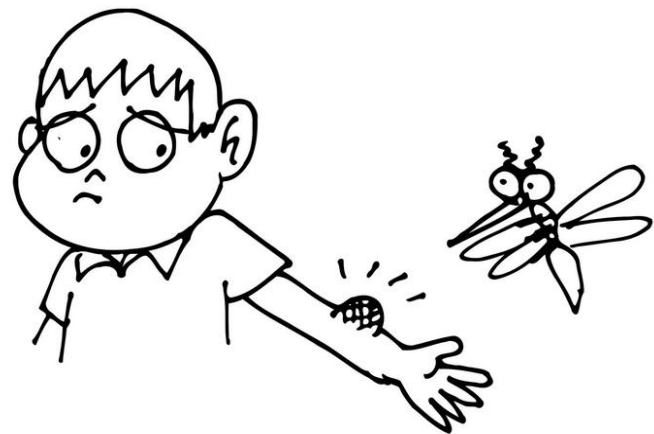
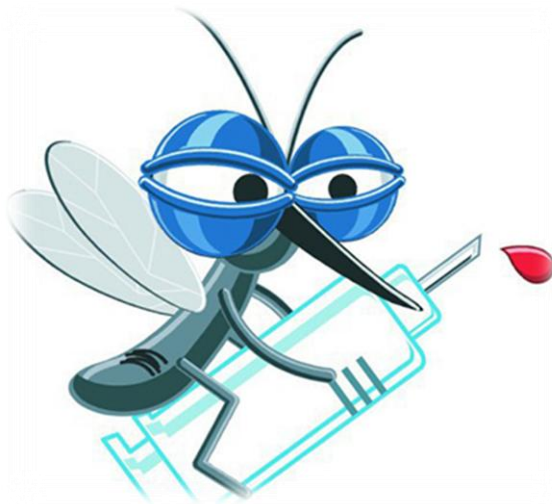


登革熱 診斷與臨床個案處理原則



成大醫院感染科
成大醫院斗六分院感染科
蔡進相醫師

課程大綱

疫情概況

病毒簡介

流行病學

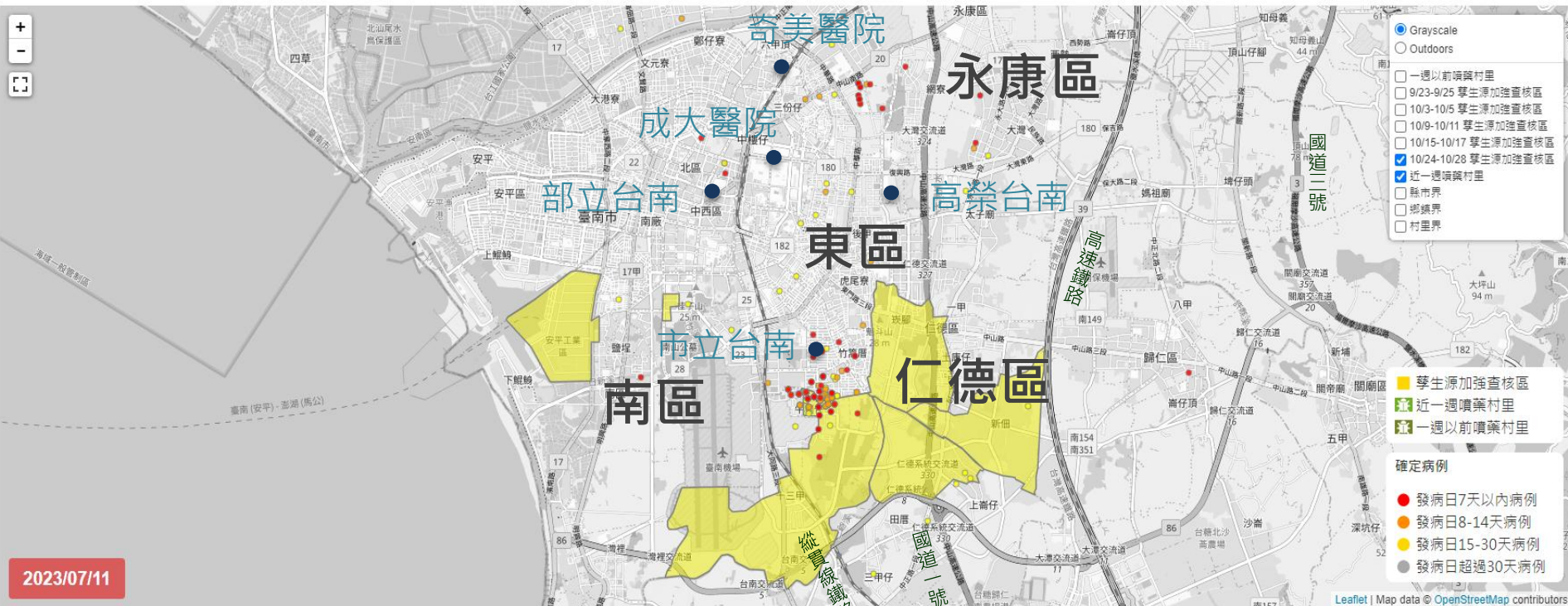
臨床診斷

實驗診斷

通報定義

治療原則

Dengue outbreak in Tainan City



- Current case number: **299** (as of 2023/7/12)
- Main vector: *Aedes aegypti*.
- Caused by DENV type 1, closely related to strains from Thailand.

Dengue outbreak in Yunlin County



- Current case number: **23** (as of 2023/7/12)
- Main vector: *Aedes albopictus*.
- Caused by DENV type 1, closely related to strains from Indonesia.

登革熱病毒

- 登革病毒 (dengue virus), 依抗原性分四種血清型: DEN-1, 2, 3, 4
- 有封套、單股 RNA病毒
- 感染任一型病毒後, 產生交叉免疫力, 於三至六周內對其他三型有暫時保護作用; 對感染型具終身免疫力

Global incidence of dengue

Dengue in 2013

Up to **58 million** symptomatic dengue cases in **141 countries**



18%

patients hospitalized



48%

patients treated in an ambulatory setting



34%

patients treated in a non-medical setting

57%
7,748
deaths occurring among adults



13,586
fatal cases

43%
5,838
deaths occurring among children

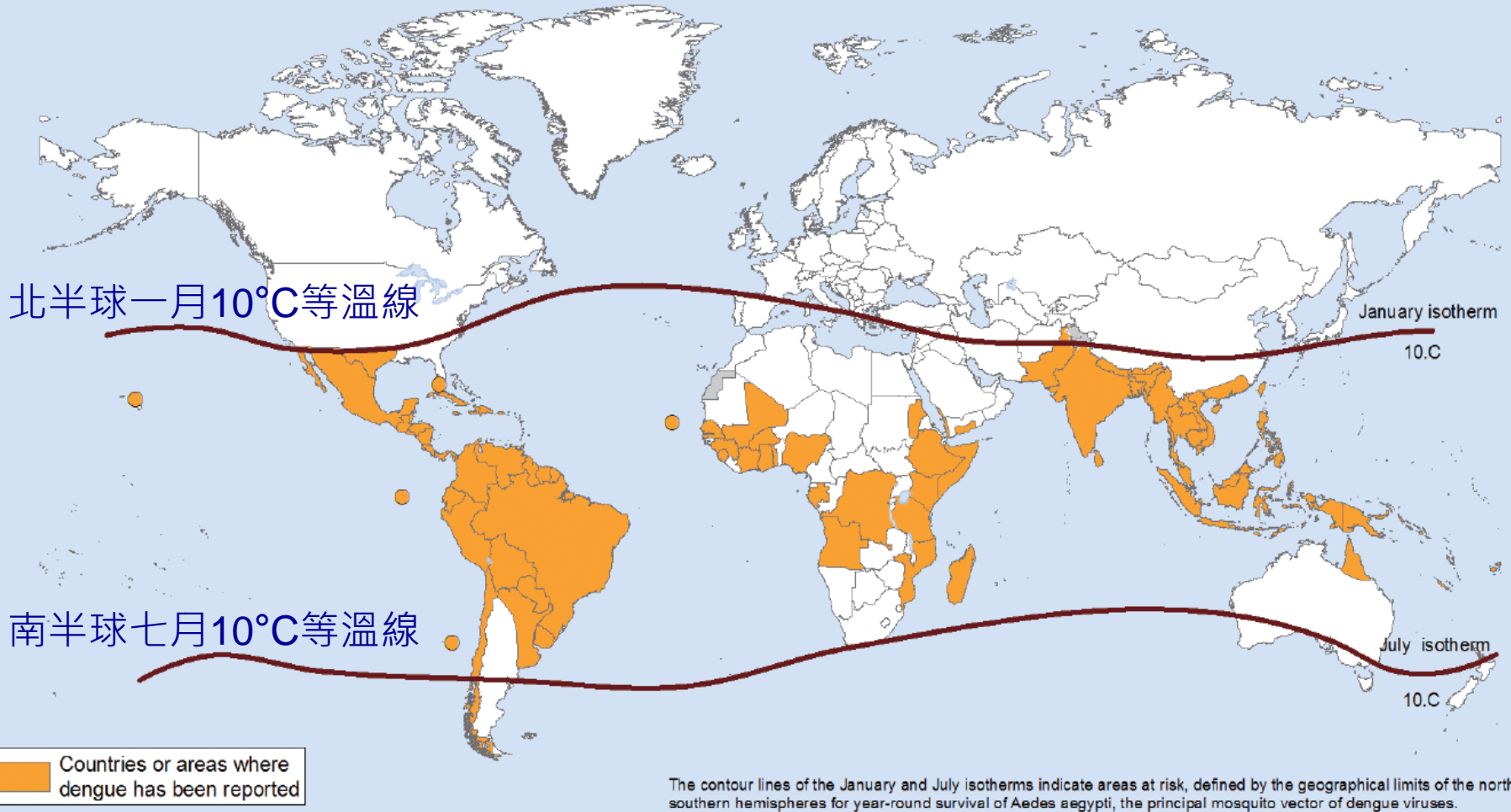


Approximately **one death** per **5,991** dengue cases

1:6,000

0.017%

Dengue, countries or areas at risk, 2013



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and Information Systems (HSI)
World Health Organization



© WHO 2014. All rights reserved.

登革熱病媒蚊 (vectors)



Aedes aegypti
埃及斑蚊

Aedes albopictus
白線斑蚊

Florida Medical Entomology Laboratory
©1999 UNIVERSITY OF FLORIDA

埃及斑蚊

白線斑蚊

台灣分布地區

嘉義布袋以南

全台海拔1500m以下地區

幼蟲孳生地

人工容器如花瓶、花盆、廢輪胎

人工容器如花瓶、花盆、廢輪胎
天然容器如樹洞、竹筒、椰子殼

生長環境

城市

市郊、城市

成蚊棲息特性

室內喜躲藏深色衣服、窗簾、布幔、家具、暗處；室外草叢陰暗處

室外(孳生地附近植物)暗處
室內陰暗角落處

雌蚊吸血對象

人為主

人貓狗等哺乳動物

雌蚊吸血特性

易受驚中斷，頻繁更換吸血對象

多在同一宿主吸飽血液

雌蚊吸血時間

早上9-10時，下午4-5時

飛行能力

50m，可每日2.5km

100-200m，可每日3km

成蚊壽命

雄15日，雌30日

雄15日，雌30日

產卵數

100-150粒

80-120粒

蟲卵抗旱力

乾燥6個月以上尚具孵化能力

乾燥3個月尚具孵化能力

疾病傳播力

快

慢

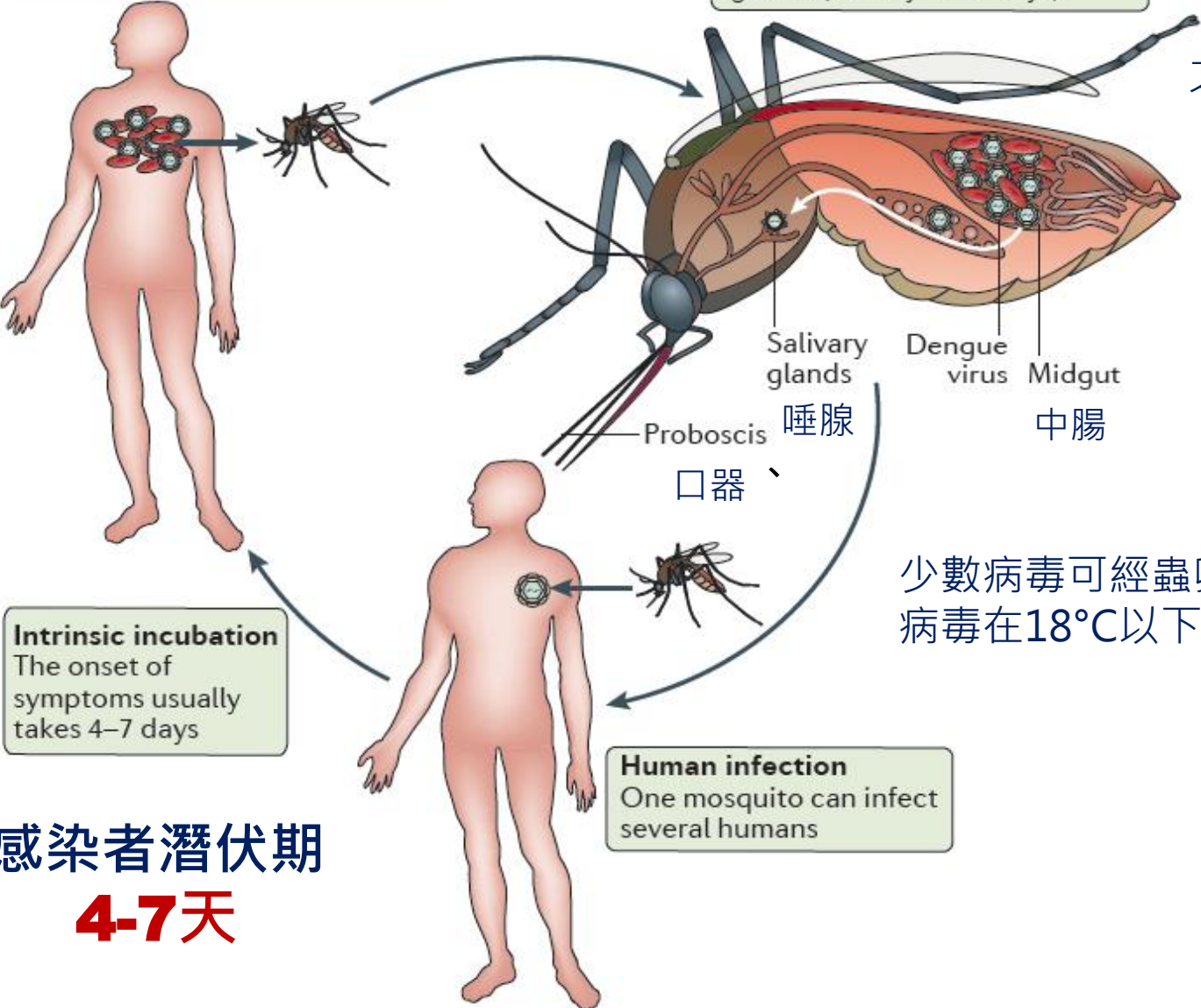
Mosquito infection
Mosquito takes a blood meal from a person with acute dengue

Extrinsic incubation
Virus infects the midgut and eventually travels to the salivary glands (usually 8-10 days)

病毒從中腸遷移到唾腺
(吸血時傳染給其他人)

8-10天

之後終生具傳播能力



Intrinsic incubation
The onset of symptoms usually takes 4-7 days

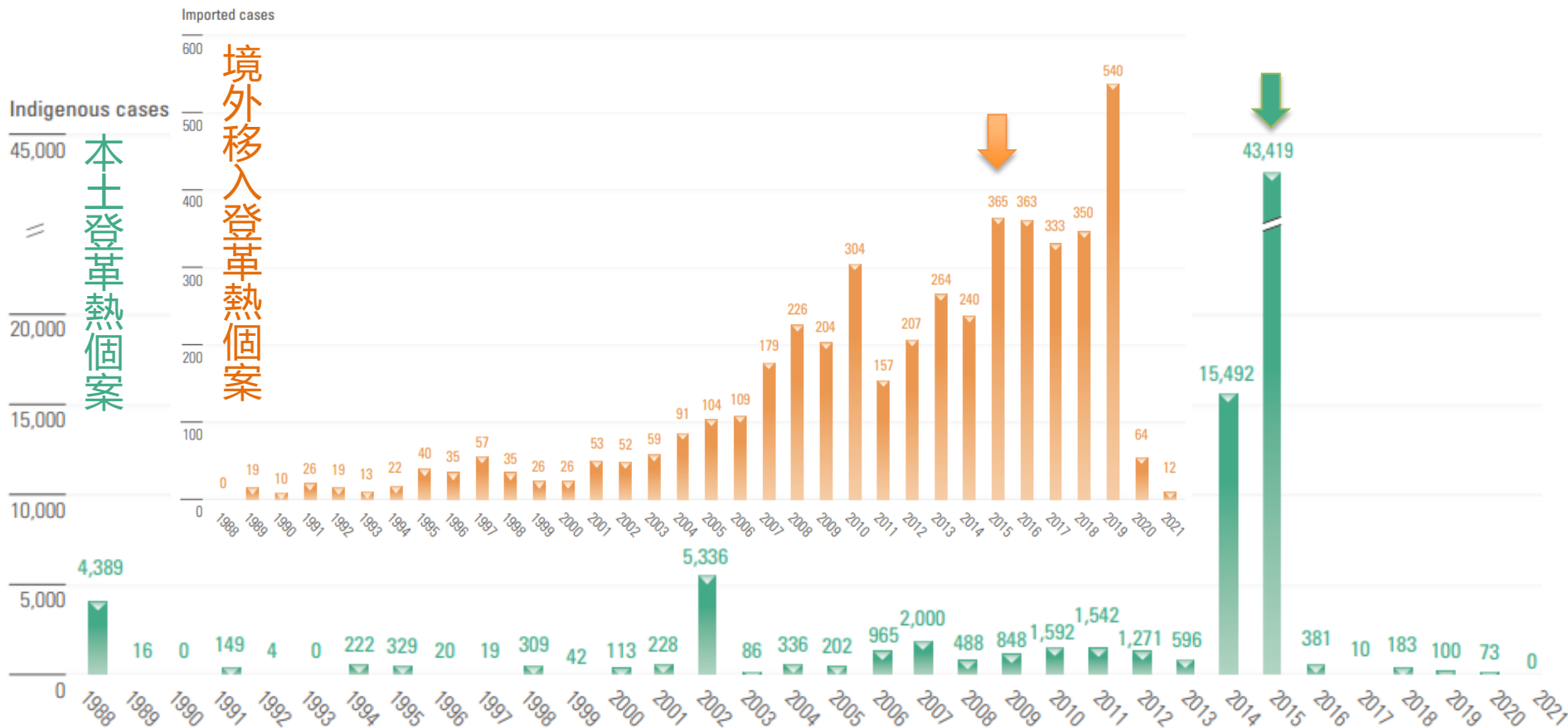
少數病毒可經蟲卵傳至下一代
病毒在18°C以下無法於蚊體內繁殖

Human infection
One mosquito can infect several humans

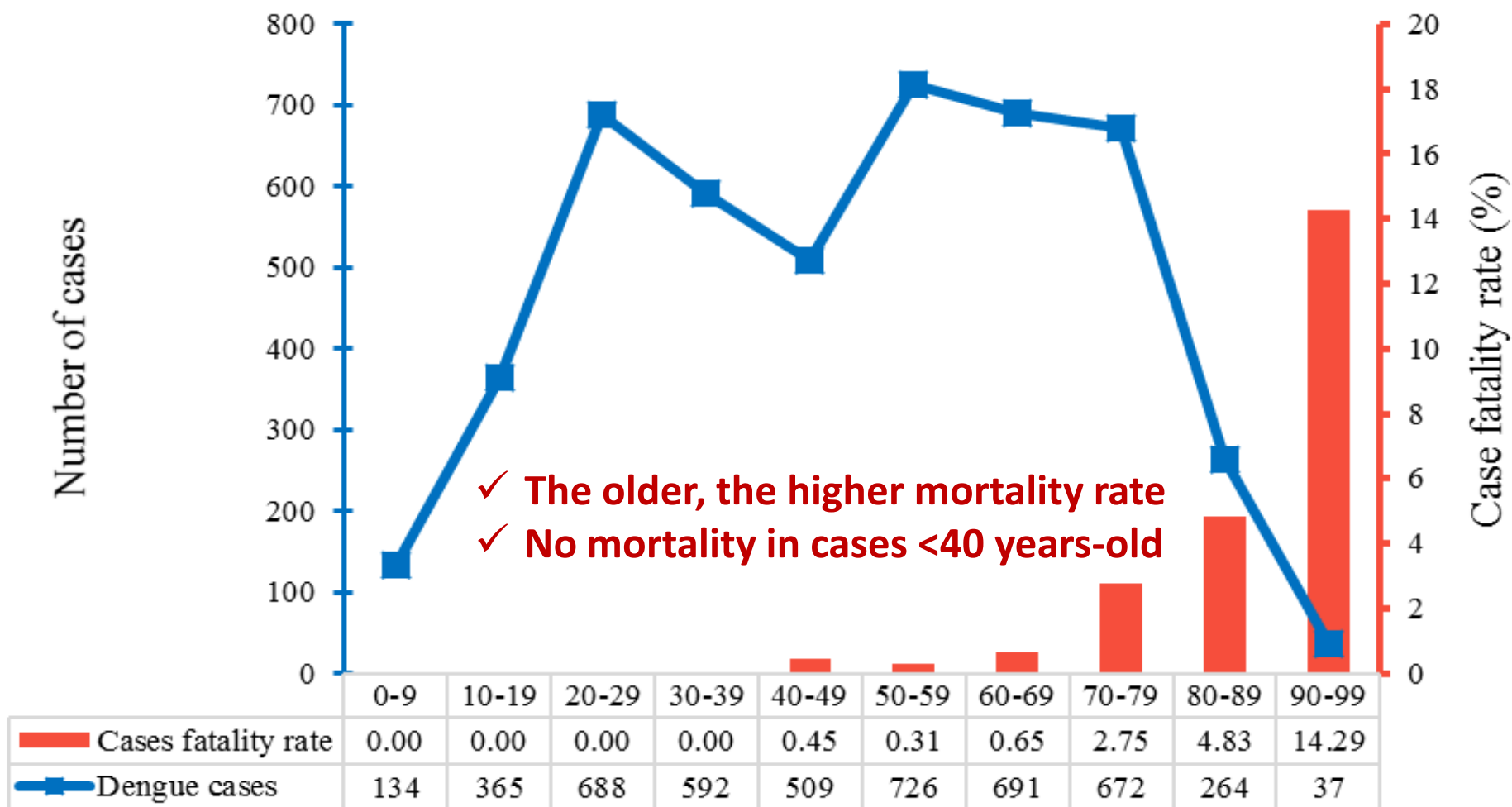
感染者潛伏期
4-7天

Dengue Outbreak in Tainan, 2015

- Dengue serotype 2 in Taiwan: 43,419 cases & 228 deaths
- During the epidemic, 4,229 dengue-confirmed adults visited NCKUH
 - Group A (may be sent home): 1,396 patients
 - Group B (referred for in-hospital care): 2,833 patients



Age & fatality rates for 4,678 dengue patients, 2015



登革熱典型症狀



DENGUE SYMPTOMS



High fever
發燒



Severe headache
頭痛



Pain behind eyes
眼窩痛



Skin rashes
出疹



Muscle and joint pains
肌肉關節痛



Vomiting
嘔吐

Dengue can be difficult to recognize because the early symptoms of fever, headache and body aches are not specific to the disease. Dengue may be misdiagnosed as other illnesses: such as influenza, typhoid, zika or malaria. A dengue infection does not protect you from future infection because there are four dengue viruses. In many cases, the second time you get dengue, the symptoms are more severe.

75% of dengue infections are asymptomatic

20% of dengue infections are mild-to-moderate

5% of cases are severe dengue. 500,000 people with severe dengue require hospitalization each year and are at increased risk of death.

75%登革熱患者
無症狀

20%登革熱患者
症狀輕至中度

5%登革熱患者進展至重症
全球每年約50萬人因此住院

登革熱典型症狀

- 前驅症狀: 發燒前數小時, 頭痛, 厭食, 背痛, 臉部潮紅
- 發燒併惡寒: 持續五-六天或有雙峰型發燒
- 疼痛: 頭、四肢、關節、肌肉、背部、眼窩 - 斷骨熱
- 紅疹: 第三-四日, 胸部、軀體出現紅斑; 或第六天, 手腳掌變紅, 手背、手臂、足背、小腿有紅色癢疹, 持續四-五天
 - 皮疹常於退燒前幾天出現, 有時伴隨著脫屑及搔癢
 - 出現皮疹比例: 第三型>第一型>第二型>第四型
- 肺部症狀: 發病約四天後出現肺浸潤、肋膜積水, 亦有肺出血案例
- 眼部症狀: 少見, 機轉不明, 有黃斑病變、眼底出血案例
 - 與血小板下降程度有關; 黃斑水腫可在1-5天內恢復



Skin rash of dengue

(isles of white in a sea of red)

登革熱的其他症狀

- 腸胃症狀: 厭食、腹痛、嘔吐、腹瀉
 - 患者可能以急性腹痛, 包括急性膽囊炎、急性胰臟炎、急性闌尾炎等疾病表現, 影像甚至可發現膽囊水腫, 須謹慎評估避免不必要手術
- 肝臟腫大、淋巴腺腫大
- 心搏相對遲緩(relative bradycardia)
- 瘀血點
- 鑑別診斷
 - 流感、急性腸胃炎、斑疹、傷寒、德國麻疹、腸病毒
 - 瘧疾、鉤端螺旋體感染、藥物過敏
- 患者已離開疫區二周後才發病, 或發燒已持續十天以上, 登革熱幾不考慮。

登革熱患者的檢驗數據

• 白血球減少

- 嗜中性白血球減少，單核血球減少，非典型淋巴球增加。
- 發病第三天開始下降，第五六天達最低點。
- 白血球降低和登革熱疾病嚴重度並不成正比。相反地大部份重症或死亡病例，出現白血球增多狀況。

• 血小板減少

- 較白血球下降晚一天，可降至二萬以下，併發出血現象。
- 減少原因，主要為骨髓抑制和週邊血小板破壞 (自體抗體和活化補體反應)。
- 減少程度和登革熱疾病嚴重度有相關。

• 凝血系統活化

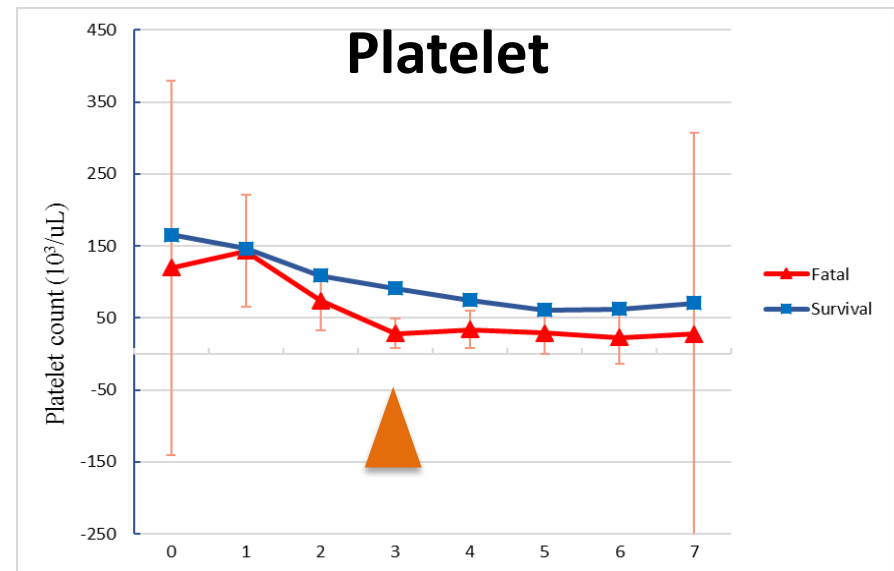
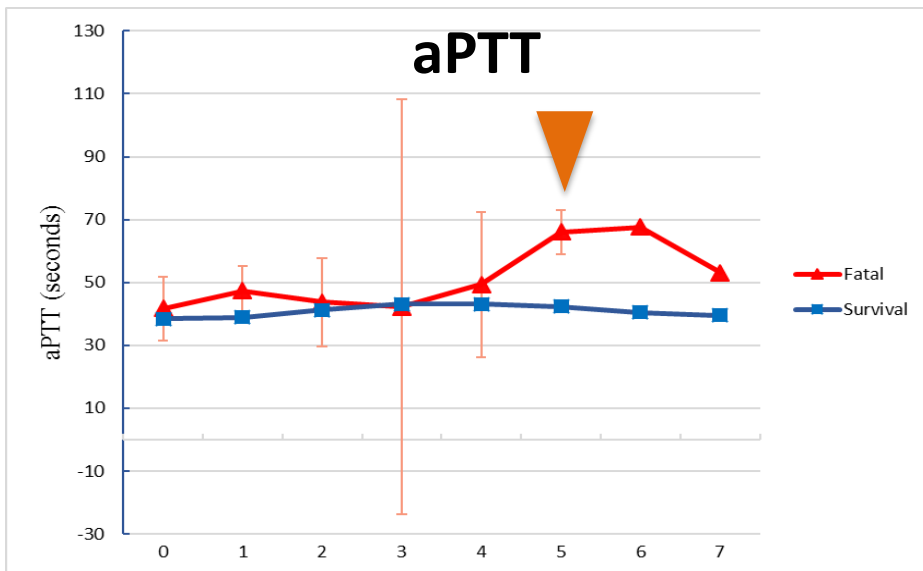
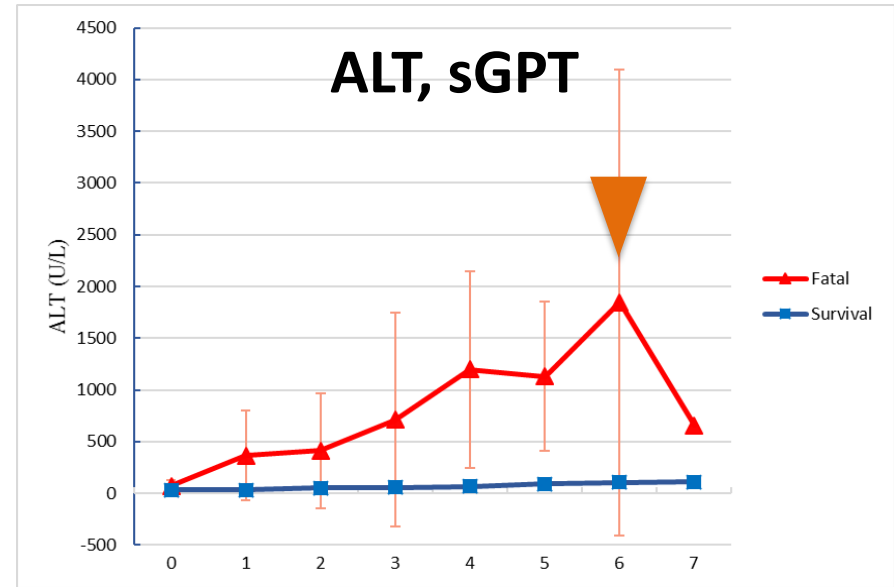
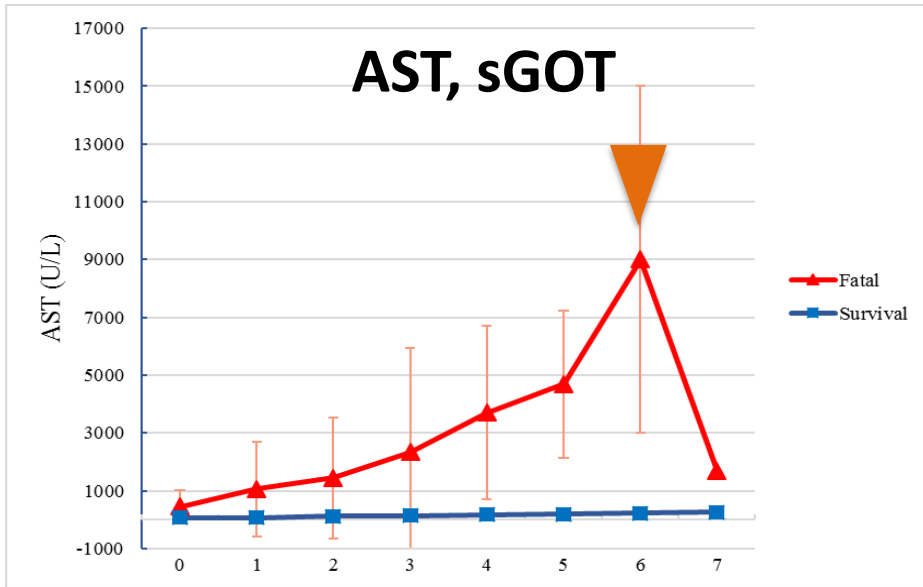
- 常見 aPTT 延長，但 PT 正常。
- 重症病患有時發生散播性血管內凝固症 (DIC), aPTT 和 PT 同時延長, fibrin degradation products (FDP) 和 D-Dimer 增加, fibrinogen 減少及嚴重血小板下降。

• 肝功能異常

- sGOT, sGPT (通常 sGOT > sGPT), LDH, Alk-p 上升。
- 黃疸少見，偶有急性肝衰竭，類似雷氏症候群之報告。

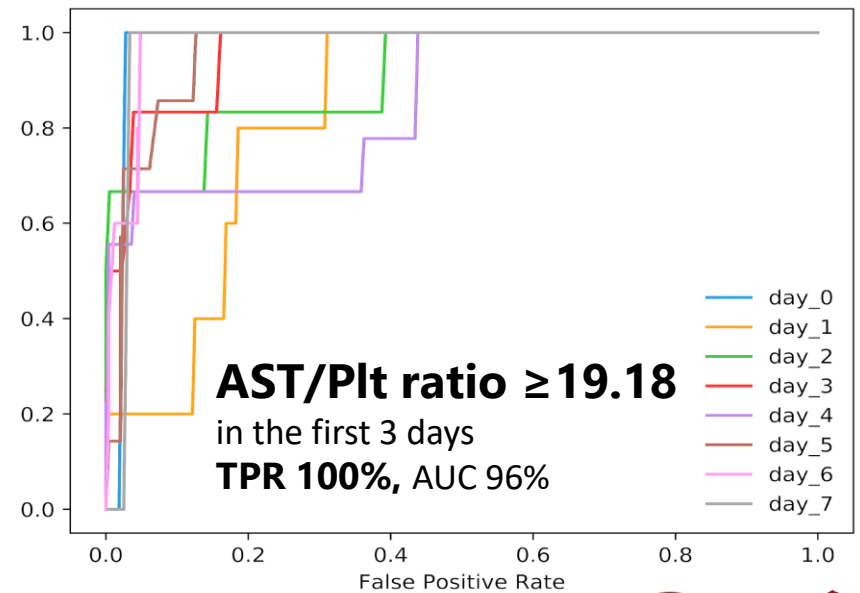
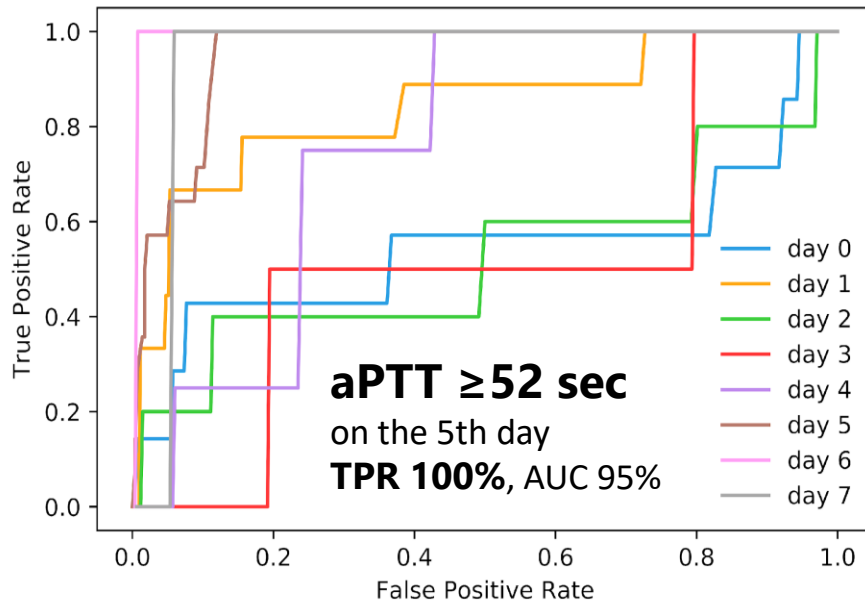
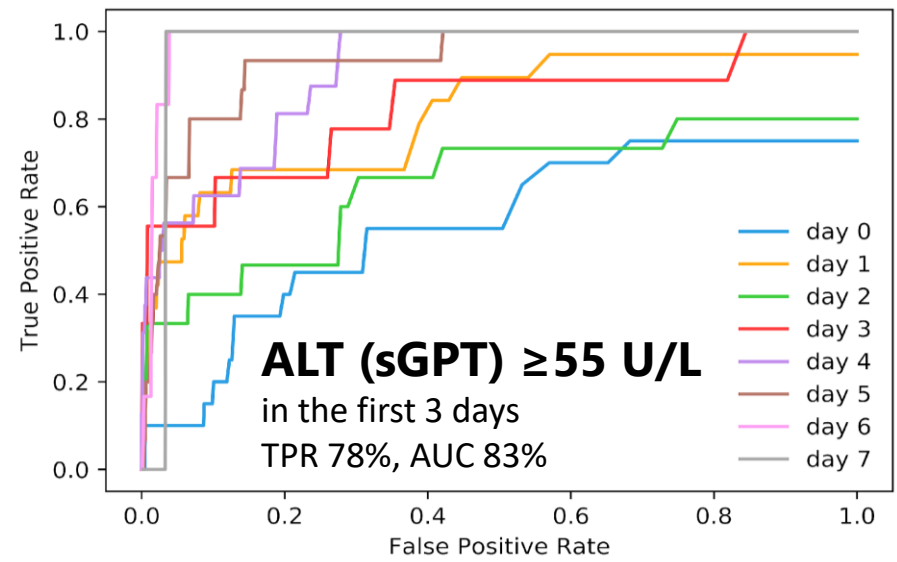
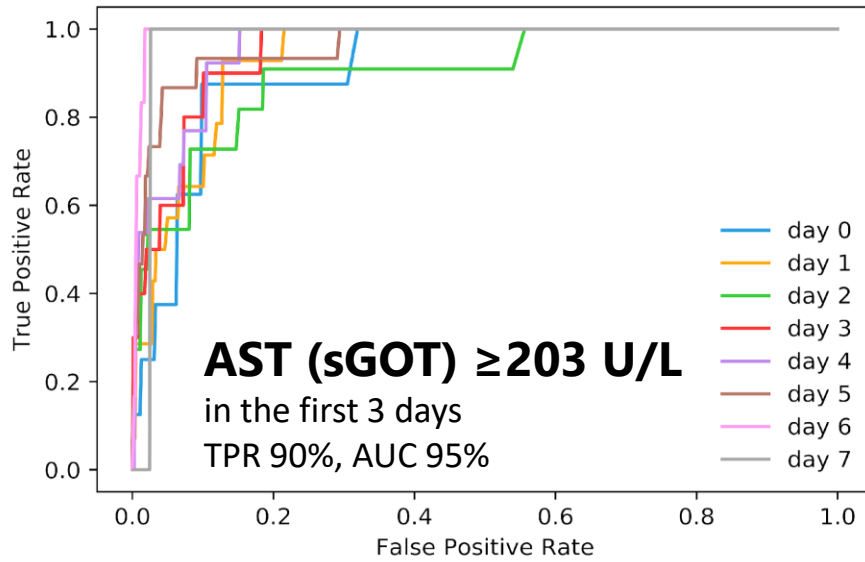
Comparison of labs from fatal and surviving dengue patients

(20,213 laboratory test results from 4,069 patients with DF at NCKUH, January~December 2015)

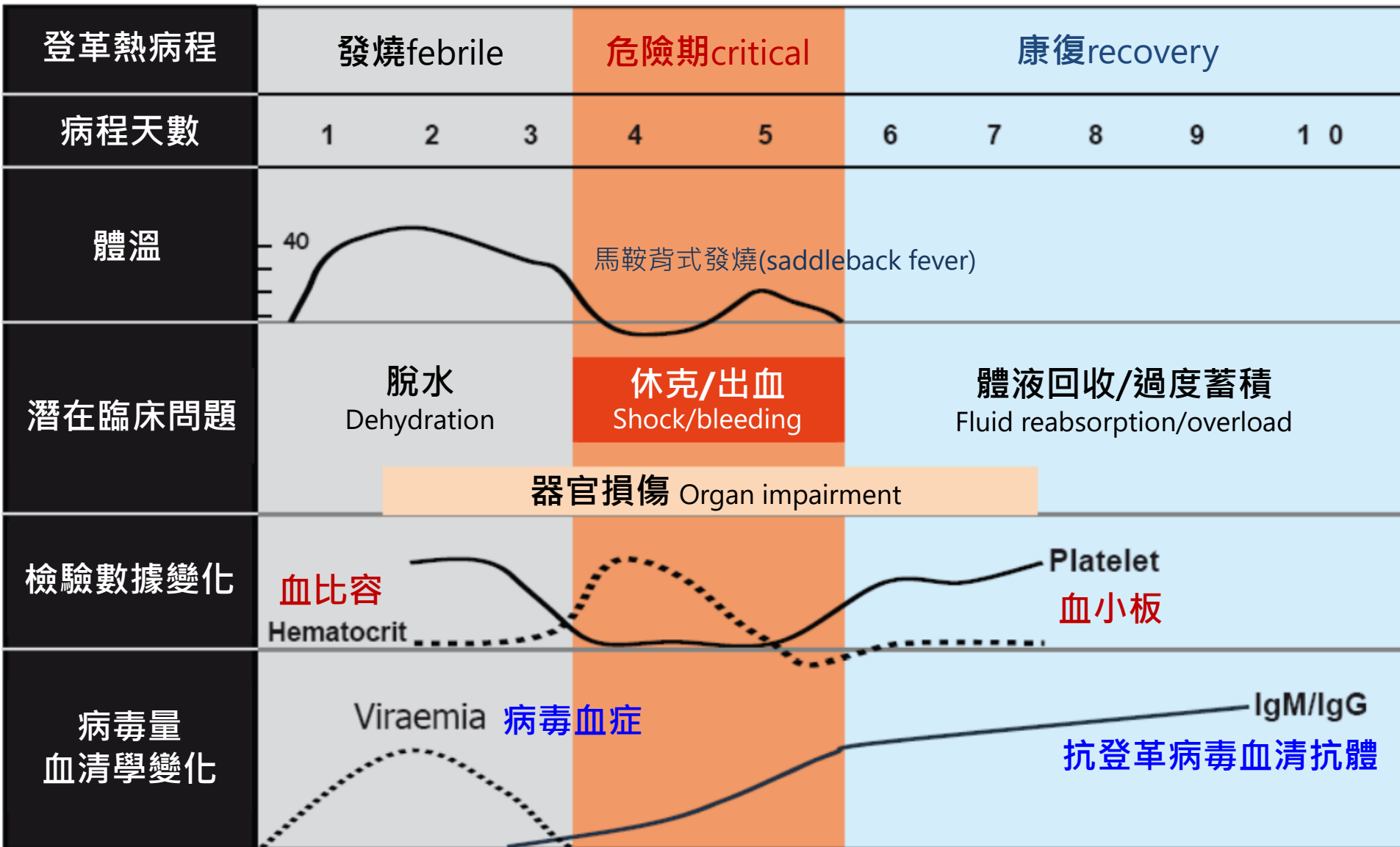


ROC curves of labs: to identify DF patients with risk of mortality

(20,213 laboratory test results from 4,069 patients with DF at NCKUH, January~December 2015)



Clinical course of dengue virus infection



Case classification & levels of severity

Dengue ± warning signs

Severe dengue



登革熱有無警示徵象的診斷條件

疑似登革熱

居住於或曾至登革熱流行區旅行，出現突發發燒並伴隨以下任二(含)項以上：

- 疼痛
- 出疹
- 白血球低下
- 噁心/嘔吐
- 血壓帶試驗陽性
- 任一警示徵象

實驗室確診登革熱

(在沒有血漿滲漏時特別重要)

警示徵象*

- 腹部疼痛及壓痛
- 持續性嘔吐
- 臨床上體液蓄積 (腹水、胸水...)
- 黏膜出血
- 嗜睡/躁動不安
- 肝臟腫大超出肋骨下緣2公分
- 實驗室檢查：血比容增加伴隨血小板急速下降

* 需嚴密監控及醫療介入

登革熱重症的診斷條件

1. 嚴重血漿滲漏導致
 - 休克 (登革休克症候群)
 - 體液蓄積及呼吸窘迫
2. 嚴重出血 (由臨床醫師評估認定)
3. 嚴重器官損傷
 - 肝臟 (GOT或GPT ≥ 1,000 IU/L)
 - 中樞神經系統：意識受損
 - 心臟衰竭
 - 其他

Group **A**

Group **B2**

Group **C**

B1: 糖尿病、腎衰竭、慢性溶血疾病、肥胖、孕婦、嬰兒、老人，或特定社經情況如獨居或偏遠地區居民

疾病管制署：登革熱臨床症狀、診斷與治療手冊第六版

Dengue guidelines, for diagnosis, treatment, prevention and control (WHO, April 2009)

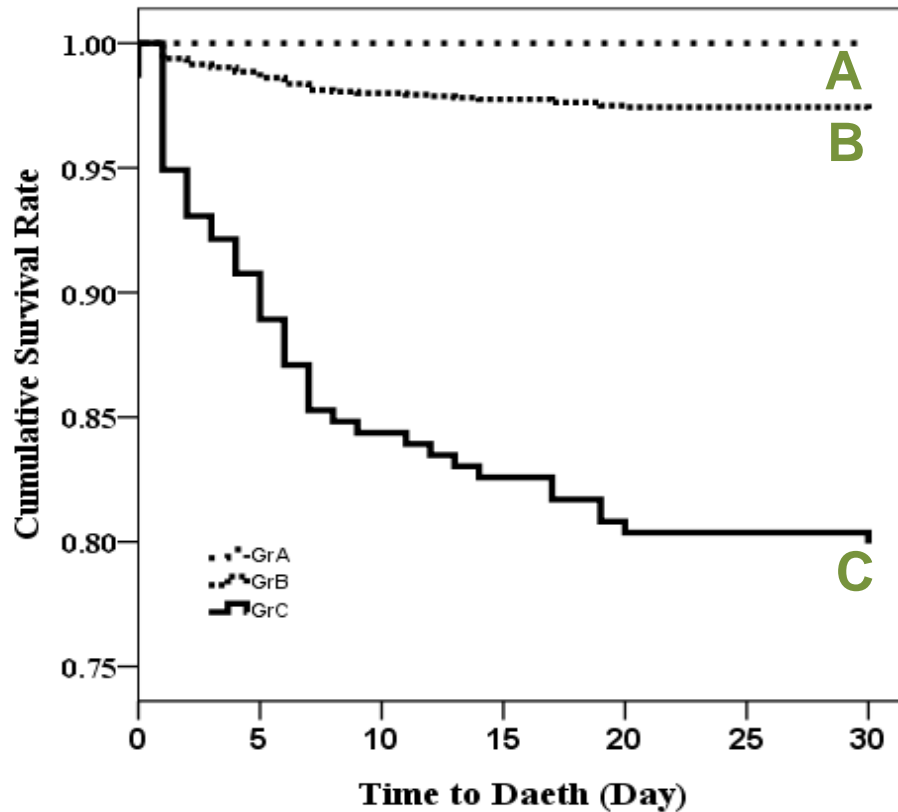
Secondary data from the Dengue Disease Reporting System (during 2015 with 22,777 laboratory-confirmed reported cases)

- **年紀越大，症狀較不典型，合併感染較多，危急症狀較明顯**
 - 隨著年紀越大，初始全身症狀較不明顯 (如發燒、肌肉痛、頭痛、關節骨頭痛、紅疹、後眼窩痛)
 - 初始警示或危急症狀較明顯 (如：體液蓄積、血小板減少、出血、呼吸窘迫、意識改變)
 - 尚須注意次發性細菌感染(如：菌血症)
 - **2023年尚須注意COVID-19疫情**
- **高重症照護需求:** 年紀大、男性、倦怠、出血、休克、呼吸窘迫、意識改變
- **高死亡風險:** 年紀大、血小板減少、休克、胸痛

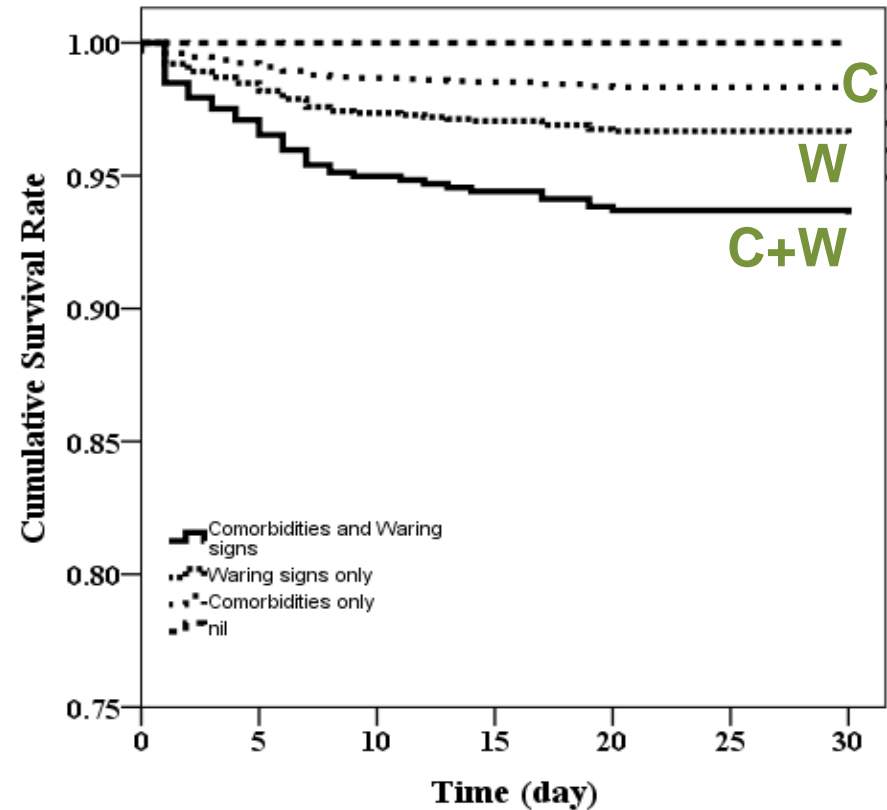
Survival analysis of hospitalized patients with DF

(4,069 patients with DF at NCKUH, January~December 2015)

WHO Classification at admission



Comorbidity or warning signs at admission (B1, B2)



log-rank test: $P < 0.001$

Typical primary dengue infection with timing of diagnostic tests

- **Stage I: fever**

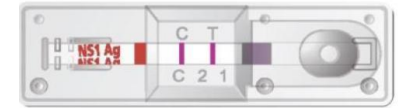
- Viremia accompanied by NS1 antigens in blood.
- Viremia coincides with fever; NS1 antigen may last longer.

- **Stage II: early post-febrile period**

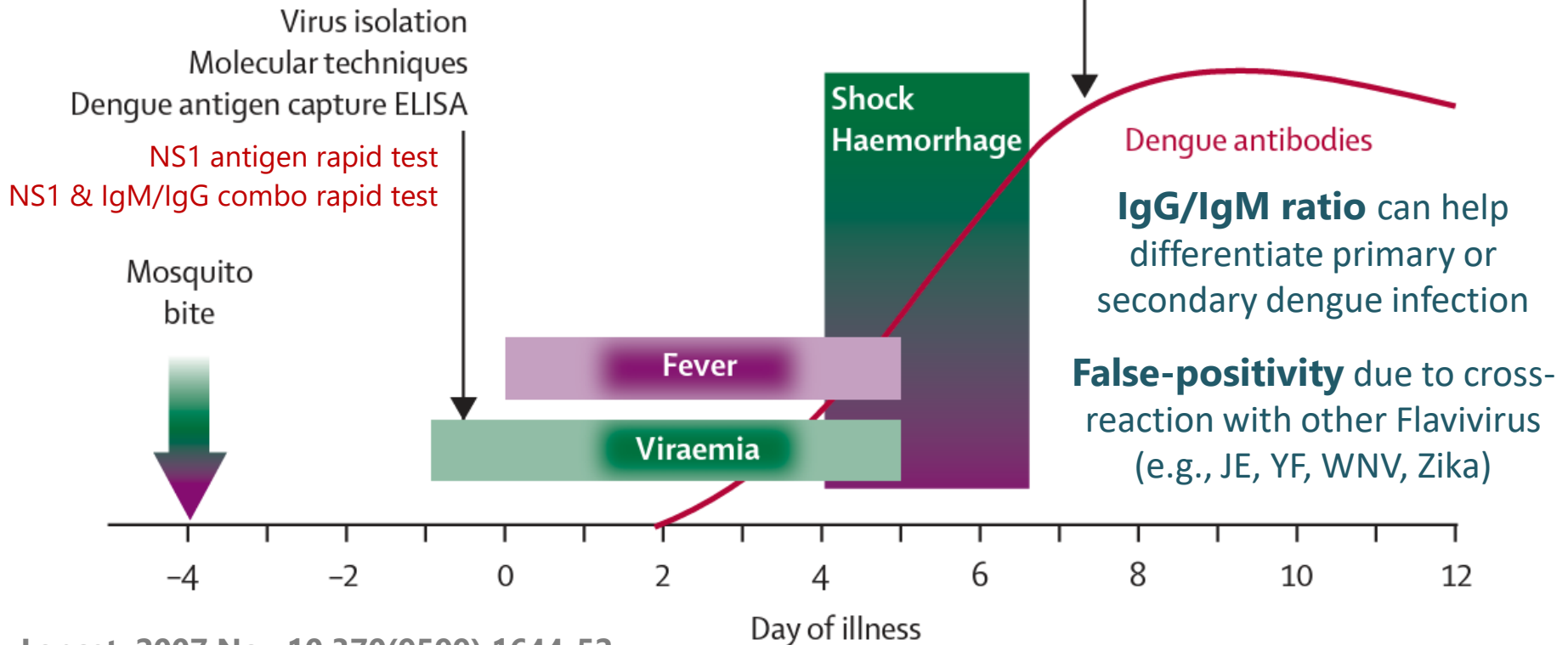
- Testing for virions, RNA, proteins could be negative.
- Lasting a few weeks when IgM & IgG are in excess.

NS1 Ag

篩檢急性感染期
(第1 ~ 5天)



Plaque reduction neutralisation test
Haemagglutination inhibition
IgM and IgG ELISA
Rapid tests



登革熱通報定義：臨床條件

疾病分類

- 依傳染病防治法，為第二類傳染病
- 應於24小時內通報當地衛生機關

登革熱

- 突發發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 伴隨下列二(含)種以上症狀
 - 頭痛/後眼窩痛/肌肉痛/關節痛/骨頭痛
 - 出疹
 - 白血球減少(leukopenia)
 - 噁心/嘔吐
 - 壓脈帶試驗陽性
 - 任一警示徵象(warning sign)

壓脈帶測試 tourniquet test



1. Midway between SBP & DBP
2. Keep pressure for 5 minutes
3. ≥ 20 petechiae in a 2.5×2.5 cm² square are observed on the forearm

登革熱通報定義：臨床條件

警示徵象(warning signs)

- 腹部疼痛及壓痛
- 持續性嘔吐
- 體液蓄積(腹水、胸水...)
- 黏膜出血
- 嗜睡/躁動不安
- 肝臟腫大超出肋骨下緣2cm
- 血比容增加伴隨血小板急速下降

重症條件(severe dengue)

- 嚴重血漿滲漏導致休克、體液蓄積、呼吸窘迫
- 嚴重出血(由醫師評估)
- 嚴重器官損傷
 - 肝臟GOT、GPT ≥ 1000 IU/L
 - 中樞神經受損
 - 心臟衰竭

若符合重症條件記得勾選

登革熱通報定義：檢驗條件

- 臨床檢體(血液)分離並鑑定出登革病毒
- 臨床檢體分子生物學核酸檢測陽性
- 非結構蛋白 (non-structural protein, NS1)檢測陽性
- 急性期(或初採)血清 IgM 或 IgG抗體為陽性
- 成對血清(恢復期及急性期)中 IgM 或 IgG(二者任一)有陽轉或 ≥ 4 倍上升。
- 舊版：抗登革熱病毒IgM或IgG抗體陽性且抗日本腦炎病毒IgM陰性

登革熱通報定義： 流行病學條件

具有下列任一個條件：

- 住家或活動範圍附近有登革熱陽性病例
- 有登革熱流行地區相關旅遊史

可能病例：臨床條件 + 流行病學條件

極可能病例：臨床條件 + 急性期抗體陽性

確定病例：NS1 or PCR or 病毒分離 or 恢復期抗體陽性

登革熱治療原則

• 臥床休息

- 活動、飲食、口腔與皮膚照護皆需謹慎
- 急性期發燒 = 病毒血症，應掛蚊帳預防傳染
- 女性若鄰近生理期，應評估是否給藥延後

• 解熱鎮痛

- 停用正在服用之抗血小板/抗凝血藥物
- 類固醇對病情沒有幫助，若正使用應考慮暫停
- 不可使用Aspirin / NSAID

• 足量輸液

- 若無法口服則給予靜脈輸液，視情況盡早改回口服

表5 世界衛生組織之逐步評估法

I. 整體評估	
I.1 病史詢問	包括相關症狀，過去病史及家族史
I.2 身體檢查	包括完整的身體及神智評估
I.3 實驗室檢驗	包括常規檢驗及登革熱檢驗
II. 診斷	評估疾病期及嚴重度
III. 通報及處理	
III.1 法定傳染病 通報	診斷後24小時內通報
III.2 處理之決策	依據臨床表現及其他狀況，安排病人處置： Group A（居家追蹤） Group B（安排住院） 包含B1 & B2 Group C（需緊急治療或轉院）

登革熱不是新興傳染病。患者動向依據臨床狀況判定，不需安排所有個案住院隔離。

靜脈輸液治療流程

警示徵象或脫水症徵

評估血比容 **hematocrit**

等張溶液*isotonic crystalloid靜脈灌注，逐步遞減
5-7 ml/kg/hr，1-2小時
3-5 ml/kg/hr，2-4小時

重新評估生命徵象(含脈搏壓#)與血比容

生命徵象穩定但血比容不變或輕微上升

等張溶液輸注2-3ml/kg/hr，2-4小時

生命徵象穩定，血比容下降(非出血)
尿量維持0.5 ml/kg/hr且可口服輸液

減少輸液，於28-48小時內停止輸液

生命徵象有變化或血比容明顯上升

等張溶液輸注5-10ml/kg/hr，1-2小時

重新評估生命徵象與血比容

*等張溶液：生理食鹽水或乳酸林格氏液
#血壓正常但脈搏壓明顯變窄：代償性休克

登革熱住院患者需監測項目

- 生命徵象(含脈搏壓)、進出量、警示徵象
- 白血球、血比容、血小板 ± CRP
- 血糖(若合併糖尿病)、肝腎功能
- **輸血原則**
 - 全血、血漿、濃厚紅血球：明顯出血或伴有因出血造成休克才需要，否則一般生理食鹽水或代用血漿即可
 - 常規預防性輸注血小板：無效且沒有必要
 - 血小板 $<20K$ ：除非血壓太高($SBP > 180$)、半年內有腦出血、頭部創傷、顱內手術、必須持續抗凝血劑、接受侵襲性治療，則可輸注血小板
 - 血小板 $20-50K$ ：除非侵襲性治療，否則不用輸注。

結語

- 疫情概況：台南、雲林兩區本土疫情
- 病毒簡介：登革熱病毒、病媒蚊、傳播循環
- 流行病學：以2014、2015台南高雄登革熱經驗為例
- 臨床診斷：登革熱的典型&非典型症狀、台南經驗
- 實驗診斷：各種檢驗與病程關聯
- 通報定義：熟悉法定傳染病各項定義
- 治療原則：適當評估與分流；輸液與輸血原則、住院監測重點

Thanks for your attention!