



Dengue-Virus-Antikörper/Antigen

Testparameter	Dengue-Virus-IgG Antikörper Dengue-Virus-IgM Antikörper Dengue-Virus-NS1 Antigen
Material	Serum, 1 mL
Entscheidungsgrenze	IgG/IgM/Antigen: N: < 0,8 Ratio Grauzone: < 1,1 Ratio
Methode	ELISA
Qualitätskontrolle	Zertifikat
Anforderungsschein	Download und Analysenposition
Meldepflicht	Namentlich meldepflichtiger Krankheitserreger
Auskünfte	Infektionsimmunologie

Erreger Der Dengue-Virus ist ein behülltes einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae, Genus Flavivirus. Es existieren vier Serotypen: DEN-1 bis DEN-4. Dengue-Viren gehören zu der heterogenen Gruppe der Arthropode borne viruses (Arboviren), deren Übertragung auf den Mensch durch einen blutsaugenden Arthropoden als Vektor erfolgt.

Epidemiologie Die jährliche Inzidenz der Dengue-Virus-Infektionen wird auf über 100 Millionen geschätzt. Epidemische und endemische Infektionen mit Dengue-Virus werden durch einen permanenten Mensch-Moskito-Mensch-Zyklus aufrecht erhalten. Der Hauptvektor der Dengue-Virus-Infektion ist die in tropischen und subtropischen Gebieten weit verbreitete Stechmücke *Aedes aegypti*, die sich bevorzugt in der Nähe von Häusern mit natürlichen und künstlichen Wasserreservoirien verbreitet. Die Hauptendemie-Gebiete sind Lateinamerika, Indien, Südostasien und Teile des Pazifik. Ein infiziertes Moskito kann den Dengue-Virus auf mehrere Personen übertragen, da der Biss häufig unbemerkt bleibt. Aufgrund der Tagesbisszeit und der kurzen Flugdistanz sind häufig Frauen und Kleinkinder betroffen, die tagsüber auf einem engen Areal erreichbar sind, besonders wenn Wasser in offenen Behältern im oder vor dem Haus gesammelt wird.

Pathogenese Die formale Pathogenese der Dengue-Virus-Infektion ist nicht vollkommen geklärt, da ein geeignetes Tiermodell fehlt und da die meisten Daten über die Virusverteilung *in vivo* von einer kleinen Anzahl Patienten mit schweren oder atypischen Verläufen stammen, sodass wenige Informationen über milde Verlaufsformen vorliegen, die den weitaus größten Anteil der Erkrankungen ausmachen. Nach Untersuchungen an Rhesusaffen verbleibt das Virus in den ersten 24 Stunden nach Biss lokal in der Subkutis der Bissstelle. Die primären Zielzellen sind Makrophagen, dendritische Zellen und / oder Langerhans-Zellen und Fibroblasten. Die Dengue-Viren binden sich mittels ihres Hüllglykoproteins (E) an Zellrezeptoren, möglicherweise Heparansulfat. Sofern schon Antikörper gegen einen der vier Serotypen existieren, kann das Virus infolge der Bildung von Virus-Antikörperkomplexen auch über zelluläre Immunglobulin (Fc)-Rezeptoren in die Zielzellen gelangen. Nach Endozytose wird die positiv orientierte Einzelstrang-RNA direkt in das Virus Polypeptid translatiert, das dann durch virusspezifische und zelluläre Enzyme in die einzelnen Struktur- und nicht-Struktur-Proteine gespalten wird. Die viruseigene RNA-abhängige Polymerase (NS5) bildet zu-



Dengue-Virus-Antikörper/Antigen

sammen mit verschiedenen Virus- und Wirtsproteinen einen Replikationskomplex, der die Virus-RNA in negativ-strängige RNA translatiert, die dann als Matrix für die Produktion neuer Virus-RNA dient. Nach 3 - 7 Tagen kommt es zu einer 3 - 6 Tage andauernden Virämie. In dieser Zeit kann das Virus auch in entfernten Lymphknoten nachgewiesen werden, seltener in Leber, Milz, Thymus, Lungen und Knochenmark. Am Ende der virämischen Phase findet sich das Virus auch in peripheren Blutzellen, diskutiert werden CD20 positive B-Lymphozyten und Monozyten. Etwa 5 - 7 Tage nach der Infektion können virusspezifische, gegen das E-Protein gerichtete Antikörper vom Isotyp IgM nachgewiesen werden. Die Antikörper-Antwort richtet sich primär gegen serotypspezifische Determinanten. Es findet sich jedoch auch eine nicht unbeträchtliche Fraktion Serotyp-kreuzreagierender Antikörper. Die Infektion mit einem der vier Dengue-Virus Typen führt zu lebenslanger Immunität gegen den selben Serotyp. Die Kreuzimmunität gegenüber den anderen Serotypen ist jedoch nur passager, sodass ein und dieselbe Person vier mal mit dem jeweiligen anderen Dengue-Virus Serotyp infiziert werden kann, sobald die neutralisierenden Antikörper unter einen kritischen Schwellenwert abfallen. Bei diesen sekundären Dengue-Virus-Infektionen kommt es zum paradoxen Symptom der Antikörper-abhängigen Infektionsverstärkung (ADE, antibody dependend enhancemend of infection). Dabei werden vermehrt antikörpergebundene Viren über zelluläre Immunglobulin-Rezeptoren aufgenommen. Eine ADE kann auftreten, wenn präexistente neutralisierende Antikörper unter einen kritischen Schwellenwert abfallen, bereits vor der Infektion vorhanden sind oder bei Sekundärinfektion eine schnelle anamnestische Antikörperproduktion bereits in der Virämiephase erfolgt.

Klinik

Die meisten Dengue-Virus-Infektionen führen zu Erkrankungen mit milden und unspezifischen Symptomen oder zu dem klassischen Dengue-Fieber. Schwere Erkrankungen wie das Dengue hämorrhagische Fieber (DHF) und das Dengue Schock Syndrom (DSS) treten bei weniger als 1 % der Infizierten auf. Bestimmte Virus- und Wirtsfaktoren erhöhen das Risiko für die Entwicklung des DHF und DSS. Obwohl ein Dengue hämorrhagisches Fieber nach Infektion mit allen Dengue-Serotypen beobachtet wurde, scheint das Risiko, eine schwerere Verlaufsform zu entwickeln, nach einer Serotyp 2-Infektion am höchsten. Hierbei sind offensichtlich bestimmte Virulenzfaktoren notwendig, deren molekulare Zusammensetzung noch nicht bekannt ist. Virulente Genotypen innerhalb eines Serotyps traten zuerst in Südostasien auf, sie sind heute jedoch weltweit verbreitet. Bei sekundärer Dengue-Virus-Infektion steigt das Risiko für eine schwere Erkrankung signifikant an, möglicherweise vermittelt durch die antikörperverstärkte Infektion (ADE). Besonders gefährdet sind Kinder unter dem 10. Lebensjahr und Kleinkinder zwischen 6 - 12 Monaten. Bei letzteren sinkt zu diesem Zeitpunkt der protektive mütterliche Antikörperspiegel unter den kritischen Schwellenwert ab. Paradoxe Weise werden schwere Verlaufsformen häufiger bei gutem Ernährungszustand als bei Malnutrition beobachtet. Möglicherweise bestimmen auch genetische Faktoren (HLA-Gene) den Schweregrad der Erkrankung. Das Risiko für die schwere Verlaufsform von DHF verringert sich mit zunehmenden Lebensalter.

- **Dengue Fieber:** Akute fieberhafte Erkrankung 3 - 7 Tage (längstens 14 Tage) nach Aufenthalt in Endemiegebieten. Eine spätere Erkrankung (mehr als 14 Tage nach Rückkehr aus einem Endemiegebiet) schließt eine Dengue-Virus-Infektion aus. Von der WHO wurden Kriterien für die Diagnose der Dengue-Virus-assoziierten Erkrankung aufgestellt. Die klinischen Symptome des Dengue-Fiebers sind hohes Fieber, Retroorbital- und Kopfschmerzen, starke Muskel- und Gelenkschmerzen



Dengue-Virus-Antikörper/Antigen

(break bone fever) die über 5 - 7 Tage andauern. Gelegentlich wird ein biphasischer Verlauf (5 - 6 %) mit einer zweiten, 1 - 2 Tage dauernden febrilen Phase beobachtet. In der Hälfte der Fälle tritt ein scarlatiformes bis makulopapulöses Exanthem auf, das den ganzen Körper außer dem Gesicht befällt. Gastrointestinale Syndrome mit Nausea, Erbrechen und Diarrhöen finden sich bei 30 - 50 %, Atemwegssymptome mit Husten, Heiserkeit und Rhinitis bei 30 % der Patienten. Seltener kommt es zu einer Lymphadenopathie und Hepatomegalie, einem positiven Tourniquet-Test, Melaena und Purpura. Labordiagnostisch findet sich eine auffällige Leukopenie und Thrombozytopenie mit mäßig gesteigerten Aktivitäten der Transaminasen. Differentialdiagnostisch sind Influenza, Entero-Virus-Infektionen und exanthematöse Infektionen wie Masern und Röteln auszuschließen.

- ▶ **hämorrhagisches Dengue Fieber:** Das Leitsymptom des Dengue hämorrhagischen Fiebers ist das plötzliche, meist am 5. - 7. Tag der febrilen Phase auftretende Plasma leakage Syndrom, das infolge einer erhöhten Permeabilität der Gefäße zu Hämokonzentration, Pleuraexsudaten und Ascites führt. Labordiagnostisch finden sich eine Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³), eine verstärkte Blutungsneigung und abnorme Leberfunktionsteste. Differentialdiagnostisch sind Leptospirose, Typhus und Malaria abzugrenzen.
- ▶ **Dengue Schock-Syndrom:** Das Dengue Schock Syndrom ist die Folge der erhöhten Gefäßpermeabilität, der Freisetzung von Zytokinen und vasoaktiven Substanzen durch Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystems. Die Blutungsneigung kann wechselnd ausgeprägt sein mit Purpura, Hämatemesis, Metrorrhagien und Melaena. Bei dem Dengue Schock Syndrom beträgt die Letalität 12 %.

Diagnostik

serologisch: IgM-Antikörper bei Erstinfektionen werden nach fünf bis sechs Tagen nachgewiesen. Bei sekundären Infektionen sind sehr hochtitrige IgG-Antikörper bereits in der virämischen Phase vorhanden, IgM-Antikörper können fehlen.

molekulargenetisch: Der molekulargenetische Nachweis von Dengue-Viren aus EDTA-Blut und Liquor mittels NAT ist eine verlässliche Methode für die Diagnosestellung im klinisch und therapeutisch relevanten Zeitrahmen (febrile Phase).

E. Müller, H.-P. Seelig