

Gorączki niewiadomego pochodzenia u powracających z podróży

Fevers of unknown origin in returning travellers

STRESZCZENIA

Gorączki niewiadomego pochodzenia, obok zaburzeń żołądkowo-jelitowych, infekcji dróg oddechowych oraz chorób skóry, należą do najczęstszych problemów zdrowotnych diagnozowanych wśród podróżnych powracających z krajów tropikalnych i subtropikalnych. Mogą być one objawem różnych chorób, najczęściej o etiologii infekcyjnej lub inwazyjnej. W jednym na trzy przypadki przyczyną gorączki niewiadomego pochodzenia wśród osób powracających z rejonów gorącej strefy klimatycznej jest malaria, dlatego postępowanie diagnostyczne powinno w pierwszej kolejności zmierzać do wykluczenia tej jednostki chorobowej. Do innych schorzeń z utrzymującą się gorączką należą denga, dur brzuszny, wirusowe zapalenie wątroby typu A, biegunki bakteryjne i rikietsjozy. Gorączka może być również objawem chorób kosmopolitycznych, występujących powszechnie w strefie klimatu umiarkowanego, na przykład infekcji układu oddechowego lub moczowego. Może także towarzyszyć innym schorzeniom lub obrażeniom ciała (wysypki skórne, oparzenia).

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 6, 213–223

Słowa kluczowe: gorączki niewiadomego pochodzenia, podróżni, medycyna podróży

ABSTRACT

Fevers of unknown origin (FUO), apart from gastrointestinal disorders, respiratory tract infections and dermatoses, are one of the most common health problems in travellers returning from tropical and subtropical countries. FUO are manifestations of various diseases, typically of infectious or invasive etiology. In one out of three cases, the cause of a fever in travellers returning from the hot climate zone is malaria, and therefore diagnostic tests should first aim at ruling out this specific disease entity. Other illnesses with persistent fever include dengue, enteric fever, viral hepatitis A, bacterial diarrheas and rickettsioses. Fever may also occur in travellers suffering from diseases of non-tropical origin, e.g. cosmopolitan respiratory tract or urinary tract infections, also, fever may coexist with other illnesses or injuries (skin rashes, burns).

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, vol 12, no 6, 213–223

Key words: fever of unknown origin, travellers, travel medicine

Krzysztof Korzeniewski

kierownik Zakładu Epidemiologii i Medycyny
Tropikalnej Wojskowego Instytutu Medycznego

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski
Wojskowy Instytut Medyczny
Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej
ul. Grudzińskiego 4, 81–103 Gdynia
tel.: +48 665 707 396
e-mail: kkorzeniewski@wim.mil.pl

WSTĘP

Gorączki niewiadomego pochodzenia (FUO, *fevers of unknown origin*) — obok zaburzeń żołądkowo-jelitowych, infekcji dróg oddechowych oraz chorób skóry — stanowią jeden z najczęstszych problemów zdrowotnych diagnozowanych wśród podróżnych powracających z krajów tropikalnych i subtropikalnych. Mogą być one objawem różnych chorób, najczęściej o etiologii infekcyjnej lub inwazyjnej [1]. W jednym na trzy przypadki przyczyną gorączki niewiadomego pochodzenia wśród osób powracających z rejonów gorącej strefy klimatycznej jest malaria, dlatego postępowanie diagnostyczne powinno w pierwszej kolejności zmierzać do wykluczenia tej jednostki chorobowej. Do innych schorzeń z utrzymującą się gorączką należą denga, dur brzuszny, wirusowe zapalenie wątroby typu A, biegunki bakteryjne i riketsjozy. Gorączka może być również objawem chorób kosmopolitycznych, występujących powszechnie w strefie klimatu umiarkowanego, na przykład infekcji układu oddechowego lub moczowego. Może także towarzyszyć innym schorzeniom lub obrażeniom ciała (wysypki skórne, oparzenia) [2].

Definicja FUO została opracowana przez Petersdorfa i Beesona. Jest to gorączka $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się przez co najmniej trzy tygodnie, której przyczyny nie udaje się ustalić mimo przeprowadzenia diagnostyki w warunkach szpitalnych przez okres minimum jednego tygodnia. Gorączka niewiadomego pochodzenia jest również określana jako gorączka, która nie ustępuje samoistnie w terminie przewidzianym dla chorób samoograniczających się, a której przyczyny nie daje się ustalić pomimo prowadzenia szerokiej diagnostyki [3]. Przyczyn FUO może być wiele. Według Cunha [4] najczęściej są one spowodowane chorobami infekcyjnymi lub inwazyjnymi, ale również zmianami zapalnymi/reumatycznymi.

EPIDEMIOLOGIA

Dane platformy GeoSentinel Surveillance Network zebrane w latach 1997–2006, dotyczące

problemów zdrowotnych niespełna 25 tysięcy podróżnych, wykazały że 28% spośród nich zgłosiło się po pomoc medyczną z powodu wystąpienia gorączki. Stany gorączkowe pojawiły się u 90% pacjentów, u których rozpoznano malarię, 82% pacjentów zakażonych wirusem denga, 87% pacjentów z grypą, 96% z leptospirozą, 87% z durem brzuszny, 100% z odra i 72% z riketsjozą [5]. Badania Bottieu i wsp. [6] wykazały, że w 36% przypadków przyczyną gorączki były choroby tropikalne, wśród których dominowała malaria, rzadziej riketsjozy, denga, ostra schistosomatoza, dur brzuszny oraz ameboza. Choroby kosmopolityczne diagnozowane były równie często i stanowiły 34% wszystkich przypadków chorób przebiegających z gorączką. W tej grupie zachorowań najczęściej rozpoznawane były infekcje układu oddechowego, bakteryjne zapalenie jelit, zespół mononukleozopodobny, zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz zakażenia dróg moczowych. W grupie 631 francuskich pacjentów hospitalizowanych z powodu stanów gorączkowych po powrocie z podróży najczęściej rozpoznawano malarię (75,2%), na drugim miejscu występowały infekcje układu pokarmowego, między innymi dur brzuszny i szigelozę, natomiast na trzecim — infekcje układu oddechowego. W kilkunastu przypadkach przyczyną gorączki okazała się denga [7].

Badania przeprowadzone przez Herbingera i wsp. [8] na grupie 774 niemieckich podróżnych wykazały, że stany gorączkowe wystąpiły u 27,9% badanych i były drugim najczęściej zgłaszanym objawem chorobowym po ostrej bieguncie. W ww. grupie pacjentów z FUO najczęściej diagnozowano malarię, mononukleozę zakaźną oraz dengę. W 89 przypadkach gorączce towarzyszyła również ostra biegunka, głównie wywołana przez *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. i *Entamoeba* spp. [8].

Badania Stienlaufa i wsp. [9] wykazały, że choroby przebiegające z gorączką stanowiły przyczynę 77% wszystkich opisanych hospitalizacji pacjentów i zostały podzielone na trzy główne grupy: malarię, FUO oraz dengę.

Według analiz przeprowadzonych na podstawie danych wygenerowanych przez GeoSentinel Surveillance Network u 20% podróżnych nie udało się określić przyczyny gorączki [5]. W badaniach Bottieu i wsp. [6] nie ustalono ostatecznej diagnozy w przypadkach FUO u 24% pacjentów powracających z podróży. Badania Parola i wsp. [7], przeprowadzone wśród 631 podróżnych z Francji, u których wystąpiła gorączka, w 50 przypadkach nie pozwoliły na postawienie jednoznacznego rozpoznania. W badaniach Stienlaufa i wsp. FUO stanowiły 21% chorób gorączkowych wśród podróżnych [9]. Bottieu i wsp. [6] wykazali, że najwyższy odsetek FUO obserwowano u pacjentów wracających z Afryki Północnej i Bliskiego Wschodu, u których prawie 40% zachorowań pozostało nierozpoznanych.

W ankietach opracowywanych przez GeoSentinel Surveillance Network [5] wyodrębniono 10 głównych regionów geograficznych odwiedzanych przez podróżujących. Okazało się, że miejsce podróży/pobytu, w którym doszło do wystąpienia objawów chorobowych, jest ważną informacją w procesie diagnostycznym. U osób, które podróżowały do Afryki Subsaharyjskiej lub w rejony Oceanii, u których głównym objawem chorobowym była gorączka, najczęściej rozpoznawano malarię. Podróżni wracający z Azji Południowo-Wschodniej i Karaibów najczęściej chorowali na dengę. Z kolei wśród pacjentów, którzy odbyli podróż do Azji Południowo-Środkowej, najczęściej diagnozowany był dur brzuszny [10]. Chikungunya była częściej spotykana wśród pacjentów powracających z Wysp Oceanu Indyjskiego. Osoby, u których zdiagnozowano riketsjozy (dominowały te przenoszone przez kleszcze), zazwyczaj podróżowały do Afryki Południowej.

Według badań GeoSentinel dotyczących chorób infekcyjnych raportowanych u podróżnych zgłaszających się po poradę w krajach europejskich, schorzenia ogólnoustrojowe przebiegające z gorączką najczęściej

były zawlekane z Afryki Subsaharyjskiej, wysp Oceanu Indyjskiego i Oceanii. Malaria wywołana przez *Plasmodium falciparum* była częściej obserwowana u pacjentów wracających z Afryki Subsaharyjskiej, podczas gdy malaria wywołana przez *P. vivax* występowała częściej u pacjentów podróżujących do wysp Oceanii, Oceanu Indyjskiego i Ameryki Południowej. U podróżnych powracających z Azji Południowo-Wschodniej często wykrywano dengę, podczas gdy ryzyko zachorowania na riketsjozy było wyższe wśród osób podróżujących do Afryki Subsaharyjskiej [11]. W innych badaniach platformy GeoSentinel również wykazano, że riketsjozy są często raportowane u podróżnych powracających z Afryki Subsaharyjskiej [12]. Badania Bottieu i wsp. [6] wykazały, że malarię spowodowaną *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, riketsjozy i ostrą schistosomatozę rozpoznawano głównie u pacjentów, którzy wrócili z Afryki, podczas gdy malaria wywołana przez *P. vivax*, denga oraz dur brzuszny były najczęstszą przyczyną stanów gorączkowych u podróżnych powracających z Azji. U pacjentów podróżujących do Ameryki Łacińskiej gorączka zwykle nie była spowodowana chorobą tropikalną, w rzadkich przypadkach rozpoznawano malarię wywołaną przez *P. vivax* oraz dengę. W innych badaniach przeprowadzonych przez Bottieu i wsp. [13] wykazano, że malarię wywołaną przez *P. falciparum*, riketsjozy i ostrą schistosomatozę rozpoznawano niemal wyłącznie u pacjentów podróżujących do Afryki Subsaharyjskiej, podczas gdy większość przypadków dengi i duru brzusznego stwierdzono u podróżnych powracających z Azji Południowej oraz regionu Pacyfiku. Denga była również najczęstszą przyczyną stanów gorączkowych u pacjentów podróżujących do Ameryki Łacińskiej.

MOTYWY PODRÓŻY

Na podstawie badań przeprowadzonych przez Wilsona i wsp. [5] wyodrębniono 5 głównych motywów podróży, wśród nich

znalazły się: turystyka, działalność biznesowa, praca naukowa/edukacja, praca misyjna/wolontariat, odwiedziny przyjaciół i krewnych (VFR, *visiting friends/relatives*). W odniesieniu do chorób gorączkowych, szczególnie narażeni na zachorowanie są podróżni odwiedzający przyjaciół i krewnych (VFR), zwłaszcza podróżujący w rejon Afryki Subsaharyjskiej, Azji Południowo-Środkowej, wysp Oceanu Indyjskiego, Oceanii i Ameryki Łacińskiej. Wśród VFR znacznie częściej rozpoznawana jest malaria i dur brzuszny, a z kolei ostre biegunki częściej występują wśród turystów [10]. Malaria wywołana przez *P. falciparum* częściej jest rozpoznawana u VFR, natomiast *P. vivax* częściej diagnozuje się u osób zajmujących się pracą misyjną i imigrantów. Podróżni VFR powracający z Afryki i wysp Oceanu Indyjskiego częściej zapadają na malarię wywołaną przez *P. falciparum* w porównaniu z podróżnymi spoza Europy [11]. Gruźlica oraz AIDS przebiegające z gorączką zdecydowanie częściej występują u podróżnych VFR, cudzoziemców i imigrantów [6].

CZYNNIKI DEMOGRAFICZNE

Badania GeoSentinel przeprowadzone w latach 1997–2006 wykazały, że choroby gorączkowe częściej występują u mężczyzn niż u kobiet. W badanych grupach podróżnych ze stanami gorączkowymi 37% pacjentów stanowili mężczyźni, podczas gdy kobiety — 24% [5]. Według Schlagenhauf i wsp. [14] kobiety są mniej podatne na choroby transmisyjne, takie jak malaria czy rikietsjozy. Z kolei wśród podróżnych z gorączką nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy ze względu na wiek [5]. Według analiz GeoSentinel Surveillance Network, wśród pacjentów pediatrycznych, u których wystąpiły ogólnoustrojowe choroby gorączkowe związane z podróżą, najczęściej rozpoznawana była malaria, następnie zakażenia wirusowe (28%), gorączki o nieustalonej etiologii (11%), denga (6%) oraz dur brzuszny (6%) [15]. Badania Herbingera

i wsp. [8] wykazały, że przyczyną gorączki w przedziale wiekowym 0–19 lat były głównie malaria, mononukleozą zakaźną i denga, które występowały z różną częstością w zależności od przedziału wiekowego: u małych dzieci częściej występowała malaria, w wieku 10–14 lat częściej diagnozowano dengę, natomiast w przedziale 15–19 lat — mononukleozę zakaźną.

PORADA LEKARSKA PRZED PODRÓŻĄ

Badania Wilsona i wsp. [5] wykazały, że tylko 27% planujących wyjazd zgłosiło się po poradę lekarską przed podróżą. Badania Shlagenhauf i wsp. [14] wykazały, że osoby, które konsultowały się z lekarzem przed podróżą, zdecydowanie rzadziej chorowały na malarię wywołaną przez *P. falciparum*. Ponadto, u osób tych rzadziej rozpoznawano poważne problemy zdrowotne. Bottieu i wsp. [6] wykazali, że jedynie 33% podróżnych z krajów zachodnich stosowało chemioprophylaktykę przeciwmalaryczną, odsetek ten był jeszcze niższy wśród podróżnych odwiedzających przyjaciół i krewnych (19%). W innych badaniach udowodniono, że ryzyko wystąpienia choroby gorączkowej, której można uniknąć dzięki szczepieniom ochronnym, jest dwukrotnie wyższe wśród VFR w porównaniu z innymi grupami podróżnych, co wynika z faktu, że VFR zdecydowanie rzadziej konsultują się z lekarzem przed podróżą [5]. Według danych uzyskanych w latach 1997–2007, kobiety częściej niż mężczyźni szukają informacji na temat profilaktyki zdrowotnej przed podróżą. Również kobiety częściej od mężczyzn zgłaszają wystąpienie zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leków, na przykład stosowanych w chemioprophylaktyce malarii [14]. W badaniach przeprowadzonych przez Wilsona i wsp. [5] choroby, którym można zapobiegać dzięki immunoprophylaktyce, stanowiły 3% wszystkich przypadków chorób gorączkowych rozpoznawanych u podróżnych. Wśród nich najczęściej diagnozowano dur brzuszny oraz WZW typu A.

NAJCZĘSTSZE JEDNOSTKI CHOROBY PRZEBIEGAJĄCE Z GORĄCZKA U PODRÓŻUJĄCYCH

Utrzymująca się gorączka stanowi jeden z głównych objawów chorobowych u podróżnych powracających z rejonów tropikalnych. Ponieważ przyczyny choroby u osób powracających z tropików są różne, a gorączka jest objawem niespecyficznym, w pierwszym etapie postępowania diagnostycznego trudno przypisać ją konkretnej chorobie. Dlatego tak ważny przed badaniem pacjenta jest dobrze zebrany wywiad chorobowy (miejsce, czas, długość pobytu), wsparty danymi z platformy GeoSentinel Surveillance, największej bazy danych dotyczącej prewalencji chorób związanych z podróżą. Platforma została utworzona w 1995 r., aby zbierać informacje oraz monitorować problemy zdrowotne występujące u osób odbywających międzynarodowe podróże [15]. Badania przeprowadzone w latach 1997–2006 z udziałem 24 290 osób, u których wystąpiły problemy zdrowotne po powrocie z podróży, wykazały, że w 28% przypadków głównym objawem chorobowym była gorączka. Choroby gorączkowe u podróżnych miały różne objawy współistniejące, na których podstawie łatwiejsze było postawienie prawidłowej diagnozy. W grupie chorych z gorączką w 15% przypadków stwierdzono chorobę biegunkową, w 14% — infekcję układu oddechowego. Z mniejszą częstością u gorączkujących rozpoznawano również choroby skóry, zakażenia układu moczowo-płciowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe niezwiązane z chorobą biegunkową. W 22% przypadków nie udało się ustalić rozpoznania, a dolegliwości gorączkowe zostały określone jako choroba gorączkowa niewiadomego pochodzenia [5].

Najczęstszą przyczyną chorób ogólnoustrojowych, których głównym objawem była gorączka, okazała się malaria (21%), następnie denga (6%), dur brzuszny i paradury wywołane przez *Salmonella typhi* i *paratyphi*

(2%) oraz riketsjozy (2%). Zespoły mononukleozopodobne stanowiły 1,4% wszystkich przypadków pacjentów gorączkujących po powrocie z podróży, z których większość była wywołana wirusami EBV, CMV, HIV lub pierwotniakiem *Toxoplasma* [5]. Według Harveya i wsp. [17], ogólnoustrojowe choroby gorączkowe obejmowały 14% wszystkich problemów zdrowotnych u podróżnych, z czego 59% stanowiły: malaria wywołana przez *Plasmodium falciparum* (19%), zakażenia wirusowe bez zmian skórnych (17%), niepowikłana denga (11%), gorączka niewiadomego pochodzenia trwająca poniżej trzech tygodni (8%) oraz zakażenie wirusem EBV (4%). W latach 1996–2004 przeprowadzono badania na podstawie informacji wygenerowanych z platformy GeoSentinel. Z analizy 17 353 przypadków wynikało, że ogólnoustrojowe choroby gorączkowe były najczęstszym problemem zdrowotnym zgłaszanym przez podróżujących pacjentów. Wśród nich dominowały malaria, denga oraz riketsjozy oraz dur i paradury [1].

■ Malaria

Badania Wilsona i wsp. [7] wykazały, że najczęściej diagnozowaną chorobą gorączkową wśród turystów powracających z podróży była malaria (21%), z czego zarażenia wywołane przez *Plasmodium falciparum* stanowiły 14% wszystkich przypadków chorób gorączkowych u powracających z podróży oraz 66% wszystkich potwierdzonych przypadków malarii. Zarażenie *P. falciparum* najczęściej rozpoznawano u osób podróżujących do Afryki Subsaharyjskiej. Według Ledera i wsp. [18], w latach 1997–2002 do platformy GeoSentinel zgłoszono łącznie 1140 przypadków malarii. Większość z pacjentów konsultowanych w ośrodkach zdrowia prowadzonych przez GeoSentinel, u których rozpoznano malarię, zgłaszała stany gorączkowe: 93% pacjentów zarażonych *P. falciparum*, 95% *P. vivax*, 83% *P. ovale* oraz 95% *P. malariae*. 60% hospitalizowanych pacjentów było zarażonych

P. falciparum, 45% *P. vivax*, 30% *P. ovale* oraz 13% *P. malariae* (rozpoznawano zarażenia złożone). W 2,4% przypadków wywołanych przez *P. falciparum* stwierdzono malarię mózgową. Gatunek zarodźca malarii wykrywany u podróżnych był związany z odwiedzanym przez nich rejonem świata. Malaria wywołana przez *P. falciparum* była częściej obserwowana u pacjentów wracających z Afryki Subsaharyjskiej, podczas gdy *P. vivax* występowało częściej u podróżnych wracających z wysp Oceanii, Oceanu Indyjskiego i Ameryki Południowej [11, 19]. Do transmisji choroby rzadko dochodzi poza miejscami jej endemicznego występowania, chociaż nie jest to wykluczone (przypadki tzw. malarii lotniskowej i portowej, zarażenie w wyniku przetaczania zainfekowanej krwi lub podczas podawania leków dożylnych). W 2012 r. w USA zanotowano 1687 przypadków malarii, z których 1683 stanowiły przypadki importowane [20]. W Europie najczęściej zachorowań na malarię wśród podróżnych wracających z rejonów endemicznych notuje się we Francji. Kobiety w ciąży oraz pacjenci z obniżoną odpornością są bardziej narażeni na zachorowanie [21].

■ Denga

W badaniach Wilsona i wsp. [5] dengę rozpoznano u 6% podróżnych ze stanami gorączkowymi. Prawdopodobnie jednak nie wszystkie przypadki dengi u podróżnych zostały zgłoszone z uwagi na fakt, iż choroba charakteryzuje się krótkim okresem wylegania, jej przebieg jest często łagodny, a objawy niespecyficzne. Badania Gautreta i wsp. [11] wykazały, że denga była drugą po malarii najczęstszą przyczyną gorączki wśród podróżnych. Według danych Shlagenhauf i wsp. [16] zachorowalność na dengę wśród Europejczyków wzrosła z 22 przypadków w 2008 r. do 36 przypadków w roku 2012. Denga była najczęstszą przyczyną ogólnoustrojowej choroby przebiegającej z gorączką u podróżnych wracających z Azji Południowo-Wschodniej

[5]. Według analiz przeprowadzonych przez platformę GeoSentinel w Stanach Zjednoczonych w latach 1997–2011, dengę rozpoznano u 11% z ogólnej liczby 1802 podróżnych z gorączką [17]. Denga występuje endemicznie w ponad 100 krajach na świecie, głównie w Afryce, Azji Południowo-Wschodniej, obu Amerykach oraz we wschodnim rejonie basenu Morza Śródziemnego. W ostatnich 50 latach zaobserwowano trzydziestokrotny wzrost zapadalności na tę chorobę [22]. W piśmiennictwie światowym podaje się, że 14–87% infekcji przebiega objawowo [23]. Dlatego denga powinna zawsze być brana pod uwagę w przypadku wystąpienia gorączki u podróżnych powracających z rejonów endemicznych.

■ Dur brzuszny i paradury

W badaniach Wilsona i wsp. [5] zakażenie *Salmonella typhi* lub *S. paratyphi* występowało u 2% podróżnych z gorączką i najczęściej było diagnozowane u osób powracających z Azji Południowo-Środkowej. Chociaż najczęstszą przyczyną duru brzusznego na świecie jest *S. typhi*, wśród podróżnych częściej można obserwować zakażenia wywołane *S. paratyphi*, co można tłumaczyć rosnącą liczbą turystów szczepionych przeciwko durowi brzuszemu [24]. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym na podstawie dokumentacji medycznej zgromadzonej w szwedzkich bazach danych dotyczących chorób podlegających obowiązkowi zgłoszenia [25] wykazano, że największe ryzyko zakażenia dorem brzuszным i paradurami występuje w przypadku podróży do Indii i krajów sąsiadujących (41,7/100 000 osób w przypadku zakażenia *S. typhi* i 37,5/100 000 w przypadku *S. paratyphi*), na Bliski Wschód (odpowiednio 5,91/100 000 i 3,64/100 000) i do Afryki (3,33/100 000 w przypadku duru brzusznego i paradurów). Według Connora i Schwartza ryzyko zachorowania na dur brzuszny w przypadku podróży na Subkontynent Indyjski wzrasta aż osiemnastokrotnie [24].

■ Riketsjozy

Badania prowadzone przez Jenseniusa i wsp. [12] wykazały, że w okresie 1984–2004 wśród podróżnych zanotowano 450 przypadków riketsjoz. Według danych platformy GeoSentinel, w latach 1996–2008 raportowano 280 zachorowań na riketsjozy (w tym 231 przypadki gorączek płamistych oraz 16 duru zaroślowego). Z kolei w latach 2007–2011 wśród podróżnych rozpoznano 300 przypadków riketsjoz (267 gorączek płamistych, 17 duru endemicznego i 14 duru zaroślowego) [18]. W badaniach przeprowadzonych przez francuskich lekarzy w latach 2004–2013, ze wszystkich rodzajów gorączek płamistych u podróżnych najczęściej występowały: odkleszczowa gorączka afrykańska (ATBF) oraz gorączka płamista śródziemnomorska (MSF). Według tych samych danych, ATBF była drugą najczęściej diagnozowaną chorobą gorączkową u podróżnych powracających z Afryki Subsaharyjskiej. Z kolei MSF jest riketsjozą występującą endemicznie w rejonie Morza Śródziemnego, z zachorowaniami zgłaszanymi głównie przez osoby podróżujące w lipcu i sierpniu [26].

■ Mononukleozą zakaźną

Z badań przeprowadzonych przez platformę GeoSentinel w 2003 r. wynika, że objawy mononukleozy rozpoznano u 1,4% gorączkujących podróżnych [5]. Mononukleozą wywołaną jest wirusem *Epstein-Barr* (EBV), natomiast do czynników etiologicznych zespołów mononukleozopodobnych należy między innymi wirus cytomegalii (CMV), HIV oraz pierwotniak *Toxoplasma*. Badania Bottieu i wsp. [6] wykazały, że cztery jednostki chorobowe przebiegające klinicznie z objawami mononukleozy były odpowiedzialne za wywołanie 4% stanów gorączkowych wśród powracających z podróży oraz były trzecim najczęstszym rozpoznaniem po bakteryjnych zakażeniach żołądkowo-jelitowych oraz zakażeniach dróg oddechowych. Zespoły mononukleozopodobne najczęściej występowały

u podróżnych wracających z Azji (7%), Ameryki Północnej i Południowej (5%) oraz z Afryki (2,5%). Kolejne badania wykazały, że zespoły mononukleozopodobne u podróżnych były głównie spowodowane zakażeniem CMV, rzadziej EBV [6].

■ Zakażenia żołądkowo-jelitowe przebiegające z gorączką

U podróżnych powracających ze stanami gorączkowymi często występują objawy żołądkowo-jelitowe, głównie biegunka. W badaniach przeprowadzonych we Francji zanotowano przypadki chorób gorączkowych spowodowanych *durem brzuszny*, szigelozą, salmonelozą i amebozą [7].

■ Zakażenia układu oddechowego przebiegające z gorączką

Badania przeprowadzone przez Wilsona i wsp. [5] wykazały, że u pacjentów z chorobami układu oddechowego przebiegającymi z gorączką najczęściej występowały zakażenia górnych dróg oddechowych (58%), bakteryjne zapalenie płuc (11%), natomiast u 8% pacjentów rozwinęła się grypa lub infekcja grypopodobna. Wśród innych przyczyn wymieniono ostre zakażenia dróg oddechowych o nieustalonej etiologii, zapalenie oskrzeli, anginę oraz ostre zapalenie zatok obocznych nosa. Z badań ankietowych przeprowadzonych przez australijskich naukowców wynika, że infekcje dróg oddechowych były drugą najczęściej obserwowaną przyczyną gorączki u podróżnych. Najczęściej diagnozowano zakażenia górnych dróg oddechowych, które stanowiły 50% wszystkich rozpoznań. Kolejną przyczyną gorączki było bakteryjne zapalenie płuc (25% przypadków, najczęściej raportowane u pacjentów w wieku powyżej 40 r.ż.) oraz grypa rozpoznana u 20% podróżnych [27]. Infekcje dróg oddechowych mogą być spowodowane przez patogeny występujące endemicznie: w Europie i Ameryce Północnej — *Legionella pneumophila* (rejsy statkiem), w Ameryce

Łacińskiej — *Histoplasma*, w Afryce — *Schistosoma*, natomiast w Azji Południowo-Wschodniej — geohelminy. Najbardziej rozpowszechnionymi na świecie patogenami bakteryjnymi układu oddechowego są: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycobacterium tuberculosis*. Z kolei wirusowe infekcje dróg oddechowych najczęściej wywoływane są przez wirusa grypy [28]. Objawy ze strony układu oddechowego mogą także towarzyszyć chorobom ogólnoustrojowym, takim jak malaria, dur brzuszny, leptospiroza, co może utrudnić prawidłowe rozpoznanie [29].

■ **Choroby skóry przebiegające z gorączką**

Do chwili obecnej przeprowadzono niewiele badań dotyczących chorób skóry, którym towarzyszy gorączka. W analizie Hochedeza i wsp. [30] opisano 62 przypadki podróżnych, u których choroba gorączkowa przebiegała z wykwitami skórnymi. W 63% była to wysypka plamista, w 27% — grudkowo-plamista; u 13% pacjentów zaobserwowano wysypkę na błonach śluzowych jamy ustnej. W 92% przypadków udało się ustalić czynnik etiologiczny; najczęściej były to chikungunya (35%), denga (26%) oraz ATBF (10%). Badania Bottieu i wsp. [13] wykazały, że gorączka z towarzyszącymi wykwitami skórnymi występowała u podróżnych w takich chorobach, jak denga (wysypka) oraz riketsjozy (powiększone węzły chłonne, owrzodzenia skóry).

■ **Choroby kosmopolityczne przebiegające z gorączką**

Należy pamiętać, że istnieje cały szereg chorób występujących pod każdą szerokością geograficzną, które mogą być przyczyną gorączki u osób powracających z zagranicznych podróży. Do takich jednostek chorobowych należą między innymi zakażenia układu oddechowego i moczowo-płciowego, toksoplazmoza, gruźlica, AIDS, które powinny zostać uwzględnione w diagnostyce różnicowej gorączek niewiadomego pochodzenia [5].

RÓŻNICOWANIE MALARII Z INNYMI JEDNOSTKAMI CHOROBYMI

Najczęstszą przyczyną gorączki wśród osób podróżujących do rejonów charakteryzujących się uciążliwymi warunkami środowiskowymi są malaria, dur brzuszny oraz denga. Wyżej wymienione jednostki chorobowe charakteryzują się niespecyficznymi i często podobnymi do siebie objawami, stąd mogą pojawić się trudności w prawidłowym ich rozpoznaniu. Problemy diagnostyczne najlepiej obrazuje fakt, iż początkowo Woodward [31] (z powodu braku wiarygodnych metod różnicowania) połączył malarię oraz dur brzuszny w kliniczną jednostkę o angielskiej nazwie *typhomalaria*. Jednym z pierwszych badaczy, któremu udało się zróżnicować malarię z durrem brzuszny, był Osler. Według Oslera typowy obraz kliniczny malarii obejmuje napad malaryczny (pojawiające się w początkowej fazie dreszcze, następnie napad gorączki, a w fazie końcowej poty), dla którego charakterystyczna jest cykliczność występowania. Z kolei typowe objawy kliniczne duru brzuszego to bradykardia i gorączka, która narasta stopniowo przez okres jednego tygodnia od momentu jej wystąpienia [32]. Nie ma natomiast pewności, co do zmian dotyczących określonych parametrów laboratoryjnych zachodzących w czasie. Wiadomo, że w przypadku dengi leukopenia pojawia się dosyć wcześnie, nie ma jednak zgodności co do tego, kiedy występuje małopłytkowość [33]. Według Coopera i wsp. [33], wysypka najczęściej występuje w przebiegu dengi (zwykle pod postacią rozsianych, blednących wykwitów skórných), w przypadku duru brzuszego zmiany skórne mają najczęściej postać różowej wysypki, a w przypadku malarii nie są spotykane. Organomegalia jest typowym objawem malarii, może również występować w przypadku duru brzuszego, ale nie w przypadku dengi. U pacjentów chorujących na dengę charakterystyczna jest leukopenia przy prawidłowym poziomie CRP (należy jednak pamiętać, że podwyższony poziom CRP nie jest podstawą do wykluczenia

dengi). U niemal 1/3 pacjentów, u których rozpoznano dengę, badania laboratoryjne wykazały prawidłowy poziom CRP, a jednocześnie leukopenię oraz małopłytkowość, inaczej niż w przypadku osób chorujących na malarię lub dur brzuszny. Małopłytkowość (PLT < 100 x 10⁹/L) stwierdzono w 1/3 przypadków dengi i 1/2 przypadków malarii. U chorych na malarię w badaniach laboratoryjnych charakterystyczna jest kombinacja określonych parametrów, takich jak małopłytkowość, leukopenia oraz podwyższone stężenie CRP, LDH oraz bilirubiny. Ponadto stwierdzono, że w przypadku duru brzuszego typowym objawem jest podwyższone ALT. Według Bottieu i wsp. [13], w przypadku pacjentów z gorączką niewiadomego pochodzenia postępowanie diagnostyczne powinno być w pierwszej kolejności ukierunkowane na malarię. Typowe dla malarii objawy kliniczne obejmują gorączkę i splenomegalię, natomiast w badaniach laboratoryjnych małopłytkowość i podwyższone stężenie bilirubiny. Dopiero po wykluczeniu malarii postępowanie diagnostyczne może być ukierunkowane na inne jednostki chorobowe. Wysypka oraz owrzodzenia skóry zazwyczaj wskazują na riketsjozę, którą z kolei można wykluczyć, jeśli w badaniu laboratoryjnym stwierdzono leukocytozę. W przypadku dengi typowy obraz kliniczny obejmuje wysypkę skórną oraz małopłytkowość i leukopenię. Do eozynofilii dochodzi w przypadku ostrej schistosomatozy. Dolegliwości brzuszne, powiększona śledziona i podwyższony poziom enzymów wątrobowych wskazują na zakażenie durem brzuszny. Kutsuna i wsp. [34] zaproponowali algorytm diagnostyczny dla malarii, duru brzuszego i dengi, który łączy najbardziej charakterystyczne parametry badań laboratoryjnych z odwiedzanym rejonem świata: u osób podróżujących do Afryki najczęściej rozpoznaje się malarię; u podróżnych powracających z krajów leżących poza Afryką, u których CRP wynosi < 10 mg/L, prawdopodobne jest zakażenie dengą; z kolei pacjenci, którzy podróżowali do Azji

Południowej, u których CRP wynosi > 10 mg/L a PLT > 15/mm³, najprawdopodobniej chorują na dur brzuszny.

POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM Z GORĄCZKĄ NIEWIADOMEGO POCHODZENIA

Według Wilsona i wsp. [5] większość jednostek chorobowych ujawnia się w ciągu 30 dni po powrocie z podróży, istnieją jednak takie, których okres wylegania może być znacznie dłuższy, na przykład malaria wywołana przez *P. vivax*, wirusowe zapalenie wątroby czy gruźlica. Ci sami badacze wykazali, że pacjenci, u których rozpoznano dengę, na ogół konsultowali się z lekarzem w ciągu pierwszego tygodnia po powrocie z podróży; 65% pacjentów z malarią wywołaną przez *P. falciparum* i 27% pacjentów z malarią *P. vivax* szukało pomocy w placówkach służby zdrowia w trakcie pierwszych dwóch tygodni po powrocie. Jednakże wielu pacjentów konsultowało się z lekarzem po upływie znacznie dłuższego okresu (w ciągu 16 tygodni), w tym 45% pacjentów chorujących na malarię wywołaną przez *P. vivax* i 34% pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby (głównie WZW A). W grupie pacjentów, u których gorączka wystąpiła krótko po powrocie z podróży, w 41% przypadków przyczyną choroby były: malaria (w 92% przypadków spowodowana przez *P. falciparum*), denga, riketsjozy, ostra schistosomatoza oraz dur brzuszny [13].

W trakcie zbierania wywiadu od pacjenta lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na destynacje jego ostatnich podróży, ponieważ niektóre patogeny występują endemicznie w określonych regionach świata, a nawet w częściach danego kraju, na przykład na obszarach wiejskich. Należy również uzyskać informacje, czy pacjent miał skłonność do ryzykownych zachowań, czy chorował na choroby przenoszone drogą płciową, pokarmową lub choroby transmisyjne. Gorączka może być objawem różnych chorób, może również towarzyszyć obrażeniom ciała (ugryzienia, oparzenia). Trzeba pamiętać, że

gorączka u podróżujących pacjentów wcale nie musi być związana z podróżą, lecz może być objawem powszechnie występujących lokalnie chorób wywołanych przez patogeny kosmopolityczne, na przykład zakażeń układu moczowego czy stanów zapalnych górnych dróg oddechowych. Krótki okres wylegania choroby (mniej niż 21 dni) może

wskazywać na dengę, chikungunya, malarię, dur brzuszny/paradury, wirusowe gorączki krwotoczne lub rickettsjozy, natomiast dłuższy okres inkubacji (ponad 21 dni) może świadczyć o zachorowaniu na malarię, gruźlicę, wirusowe zapalenie wątroby typu A, amebozę (ropień pełzakowy wątroby) lub ostrą schistosomatozę [2].

PIŚMIENICTWO

1. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med*. 2006; 354(2): 119–130, doi: [10.1056/NEJMoa051331](https://doi.org/10.1056/NEJMoa051331), indexed in Pubmed: [16407507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407507/).
2. Korzeniewski K. *Medycyna podróży. Kompedium*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016: 313–316.
3. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet*. 1997; 350(9077): 575–580, doi: [10.1016/S0140-6736\(97\)07061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07061-X), indexed in Pubmed: [9284789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9284789/).
4. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am*. 2007; 21(4): 1137–87, xi, doi: [10.1016/j.idc.2007.09.004](https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.09.004), indexed in Pubmed: [18061092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061092/).
5. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(12): 1560–1568, doi: [10.1086/518173](https://doi.org/10.1086/518173), indexed in Pubmed: [17516399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17516399/).
6. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med*. 2006; 166(15): 1642–1648, doi: [10.1001/archinte.166.15.1642](https://doi.org/10.1001/archinte.166.15.1642), indexed in Pubmed: [16908798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908798/).
7. Parola P, Soula G, Gazin P, et al. Fever in travelers returning from tropical areas: prospective observational study of 613 cases hospitalised in Marseilles, France, 1999–2003. *Travel Med Infect Dis*. 2006; 4(2): 61–70, doi: [10.1016/j.tmaid.2005.01.002](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2005.01.002), indexed in Pubmed: [16887726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16887726/).
8. Herbringer KH, Drerup L, Alberer M, et al. Spectrum of imported infectious diseases among children and adolescents returning from the tropics and subtropics. *J Travel Med*. 2012; 19(3): 150–157, doi: [10.1111/j.1708-8305.2011.00589.x](https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2011.00589.x), indexed in Pubmed: [22530821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22530821/).
9. Stienlauf S, Segal G, Sidi Y, et al. Epidemiology of travel-related hospitalization. *J Travel Med*. 2005; 12(3): 136–141, indexed in Pubmed: [15996442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15996442/).
10. Boggild AK, Geduld J, Libman M, et al. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009–2011. *Open Med*. 2014; 8(1): e20–e32, indexed in Pubmed: [25009682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009682/).
11. Gautret P, Schlagenhauf P, Gaudart J, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Multicenter EuroTravNet/GeoSentinel study of travel-related infectious diseases in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(11): 1783–1790, doi: [10.3201/eid1511.091147](https://doi.org/10.3201/eid1511.091147), indexed in Pubmed: [19891866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891866/).
12. Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996–2008. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(11): 1791–1798, doi: [10.3201/eid1511.090677](https://doi.org/10.3201/eid1511.090677), indexed in Pubmed: [19891867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891867/).
13. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, et al. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86(1): 18–25, doi: [10.1097/MD.0b013e3180305c48](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3180305c48), indexed in Pubmed: [17220752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17220752/).
14. Schlagenhauf P, Chen LH, Wilson ME, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Sex and gender differences in travel-associated disease. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(6): 826–832, doi: [10.1086/650575](https://doi.org/10.1086/650575), indexed in Pubmed: [20156059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156059/).
15. Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics*. 2010; 125(5): e1072–e1080, doi: [10.1542/peds.2009-1951](https://doi.org/10.1542/peds.2009-1951), indexed in Pubmed: [20368323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368323/).
16. Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, et al. EuroTravNet. Travel-associated infection presenting in Europe (2008–12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(1): 55–64, doi: [10.1016/S1473-3099\(14\)71000-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71000-X), indexed in Pubmed: [25477022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477022/).
17. Harvey K, Esposito DH, Han P, et al. Surveillance for travel-related disease — GeoSentinel System, United States, 1997–2011. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ*. 2013; 62: 1–23.
18. Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. GeoSentinel Surveillance Network. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007–2011. *Ann Intern Med*. 2013; 158(6): 456–468, doi: [10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00005), indexed in Pubmed: [23552375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23552375/).

19. Norman FF, Monge-Maillo B, Martínez-Pérez Á, et al. Parasitic infections in travelers and immigrants: part I protozoa. *Future Microbiol.* 2015; 10(1): 69–86, doi: [10.2217/fmb.14.105](https://doi.org/10.2217/fmb.14.105), indexed in Pubmed: [25598338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598338/).
20. Cullen KA, Mace KE, Arguin PM, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance — United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 2014; 63(12): 1–22, indexed in Pubmed: [25474160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25474160/).
21. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, et al. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012; 11: 328, doi: [10.1186/1475-2875-11-328](https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-328), indexed in Pubmed: [22985344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22985344/).
22. World Health Organization. Dengue and severe dengue. Fact sheets No. 117/2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en>.
23. Jelinek T. Dengue Fever in International Travelers. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(1): 144–147, doi: [10.1086/313889](https://doi.org/10.1086/313889).
24. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(10): 623–628, doi: [10.1016/S1473-3099\(05\)70239-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70239-5), indexed in Pubmed: [16183516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16183516/).
25. Ekdahl K, de Jong B, Andersson Y. Risk of travel-associated typhoid and paratyphoid fevers in various regions. *J Travel Med.* 2005; 12(4): 197–204, indexed in Pubmed: [16086894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086894/).
26. Delord M, Socolovschi C, Parola P. Rickettsioses and Q fever in travelers (2004–2013). *Travel Med Infect Dis.* 2014; 12(5): 443–458, doi: [10.1016/j.tmaid.2014.08.006](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2014.08.006), indexed in Pubmed: [25262433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262433/).
27. O'Brien D, Tobin S, Brown GV, et al. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(5): 603–609, doi: [10.1086/322602](https://doi.org/10.1086/322602), indexed in Pubmed: [11486283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11486283/).
28. Korzeniewski K, Nitsch-Osuch A, Lass A, et al. Respiratory infections in travelers returning from the tropics. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 849: 75–82, doi: [10.1007/5584_2014_89](https://doi.org/10.1007/5584_2014_89), indexed in Pubmed: [25381557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25381557/).
29. Johnston V, Stockley JM, Dockrell D, et al. British Infection Society and the Hospital for Tropical Diseases. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. *J Infect.* 2009; 59(1): 1–18, doi: [10.1016/j.jinf.2009.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.05.005), indexed in Pubmed: [19595360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19595360/).
30. Hochedez P, Canestri A, Guihot A, et al. Management of travelers with fever and exanthema, notably dengue and chikungunya infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 78(5): 710–713, indexed in Pubmed: [18458301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458301/).
31. Bynum B. Typhomalaria. *The Lancet.* 2002; 360(9342): 1339, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11348-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11348-1).
32. Cunha BA, Gran A, Munoz-Gomez S. Typhoid fever vs. malaria in a febrile returning traveler: typhomalaria revisited--an Oslerian perspective. *Travel Med Infect Dis.* 2013; 11(1): 66–69, doi: [10.1016/j.tmaid.2012.09.003](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2012.09.003), indexed in Pubmed: [23084022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084022/).
33. Cooper EC, Ratnam I, Mohebbi M, et al. Laboratory features of common causes of fever in returned travelers. *J Travel Med.* 2014; 21(4): 235–239, doi: [10.1111/jtm.12122](https://doi.org/10.1111/jtm.12122), indexed in Pubmed: [24754384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24754384/).
34. Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, et al. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *J Infect Chemother.* 2015; 21(4): 272–276, doi: [10.1016/j.jiac.2014.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.12.004), indexed in Pubmed: [25592811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25592811/).