

Pacient s klasickou horečkou dengue

MUDr. Ing. Robin Šín, MBA^{1,2}, MUDr. Natálie Krajčíková³, doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.¹

¹Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Fakultní nemocnice Plzeň

²Zdravotnická záchranná služba Plzeňského kraje, příspěvková organizace, Plzeň

³I. interní klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Fakultní nemocnice Plzeň

Horečka dengue je endemické akutní infekční onemocnění v tropických a subtropických oblastech způsobené jedním z pěti sérotypů virů dengue. Viry jsou přenášeny komáry *Aedes albopictus* a *Aedes aegypti*. Infekce virem dengue má za následek různé stupně onemocnění, a to od mírné horečky dengue, přes těžkou hemoragickou horečku, až po vystupňování do syndromu dengue šoku, který může být příčinou úmrtí. Uvedená kazuistika 25letého muže popisuje typický průběh nekomplikované horečky dengue po návratu z Thajska. U pacienta bylo možné pozorovat klasické příznaky jako horečku, exantém, bolesti svalů a kloubů a v krevním obraze leukopenii a trombocytopenii. Léčba spočívala především v podávání balancovaných krystaloidních roztoků, snižování horečky antipyretiky a podpůrné terapii. Virus byl prokázán laboratorně stanovením specifických protilátek metodou ELISA. Při primoinfekci probíhá onemocnění v naprosté většině případů nekomplikovaně, tak jako v představené kazuistice. Při příští infekci jiným sérotypem viru dengue hrozí rozvoj hemoragické horečky a šokového stavu, kdy je pacient přímo ohrožen na životě.

Klíčová slova: horečka dengue, flavivirus, leukopenie, trombocytopenie, varovné příznaky.

Patient with classical dengue fever

Dengue fever is an endemic acute infectious disease in tropical and subtropical regions caused by one of five dengue virus serotypes. The viruses are transmitted by the *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* mosquitoes. Dengue infection results in varying degrees of disease, ranging from mild dengue fever through severe hemorrhagic fever, to escalation of dengue shock syndrome, which may cause death. This case report of a 25-year-old man describes a typical course of uncomplicated dengue after returning from Thailand. Classical symptoms such as fever, rash, muscle and joint pain, and leukopenia and thrombocytopenia were seen in the patient. The treatment consisted mainly of the administration of balanced crystalloid solutions, reduction of fever by antipyretics and supportive therapy. The virus was detected by laboratory determination of specific antibodies by ELISA. In the primary infection, the vast majority of cases are uncomplicated, as in the case report above. The next infection with another dengue virus serotype threatens to develop hemorrhagic fever and shock, when the patient is directly at risk of life.

Key words: dengue fever, flavivirus, leukopenia, thrombocytopenia, warning signs.

Úvod

Horečka dengue je akutní infekční onemocnění způsobené jedním z 5 sérotypů virů dengue (DENV), které jsou přenášeny komáry *Aedes albopictus* a *Aedes aegypti* (1). DENV patří do rodu flavivirů z čeledi arbovirů. Přibližně jedna třetina světové populace je vystavena horečce dengue, která je endemicky rozšířená v tropických a subtropických oblastech, zejména v ji-

hovýchodní Asii, západním Pacifiku a v Latinské Americe včetně Karibské oblasti (2). Virus dengue je zodpovědný za vzrůstající počet febrilních onemocnění souvisejících s cestováním v důsledku populačního růstu, klimatických změn a globální migrace, a to včetně turismu (3). Výskyt dengue se v posledních pěti desetiletích zvýšil třicetkrát (4).

Infekce DENV má za následek různé stupně onemocnění, a to od mírné horečky, přes

těžkou hemoragickou horečku, až po vystupňování do syndromu dengue šoku, který může být příčinou úmrtí (5). Možný je i zcela asymptomatický průběh infekce. Klasická hemoragická horečka je charakteristická náhlým nástupem horečky, která může být doprovázena zimnicí, bolestí hlavy a zad, myalgiami, artralgiemi, nevolností a zvracením, průjemem a generalizovanou makulopapulózni vyrážkou.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Ing. Robin Šín, MBA, sinr@fnplzen.cz
Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň
Edvarda Beneše 1 128/13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(5): 336–338
Článek přijat redakcí: 29. 4. 2019
Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2019

Tab. 1. Laboratorní parametry pacienta

Parametr (normální hodnoty a jednotky)	1. den H	4. den H	6. den H	13. den A
Erytrocyty ($4-5,8 \times 10^{12}/l$)	5,24	4,8	4,85	5,2
Hemoglobin (135–175 g/l)	161	149	150	150
Leukocyty ($4-10 \times 10^9/l$)	5,9	2,6	3,3	4
Neutrofilní tyčky (0–0,04)	0,25	0,15	0,05	0
Lymfocyty (0,2–0,45)	0,1	0,3	0,27	0,32
Trombocyty ($150-400 \times 10^9/l$)	99	83	83	137
CRP (0–8 mg/l)	57	14	5	1
Urea (< 8 mmol/l)	6,6	5,1	5,5	4,2
Kreatinin (62–106 μ mol/l)	155	112	91	77
Bilirubin (< 25 μ mol/l)	15	6	10	6
ALT (0–1 μ kat/l)	2,03	1,01	1,02	0,87
AST (0–0,8 μ kat/l)	1,44	0,65	0,65	0,65
Sodík (137–145 mmol/l)	135	139	140	139
Draslík (3,6–4,8 mmol/l)	3,7	4,5	4,3	4,2
Chloridy (98–109 mmol/l)	96	101	105	105
INR (jednotka)	1,3	1	1	1
APTT (22,6–36,0 s)	47,1	39,4	34,5	30,7
Protrombinový čas (80–120 %)	173	144	126	109

H – hospitalizace; A – ambulantní kontrola

V některých případech může být horečka dengue také doprovázena drobnějším krvácením, jako je epistaxe, krvácení z dásní, hematurie, u žen pak i menoragie. Antiagregační přípravky, antagonisté vitamínu K a nesteroidní protizánětlivé léky mohou zvyšovat sklon ke krvácení (6). Příznaky onemocnění nastupují nejčastěji za 3–7 dní, někdy ale až za 14 dní po přisátí infikovaného komára a obvykle trvají 2–7 dní.

Jelikož dosud není k dispozici specifické antivirotikum proti DENV, je léčba především symptomatická. U nekomplikovaných případů horečky dengue se většinou vystačí s léčbou symptomatickou (perorální rehydratace a podávání antipyretik – analgetik, např. paracetamol). Klinické příznaky, které signalizují progresi do závažného onemocnění, zahrnují abnormální hodnoty srdeční frekvence a krevního tlaku, studené končetiny, oligurii, slizniční krvácení a bolesti břicha. Hemoragická horečka je provázena vzrůstajícím hematokritem a klesajícím počtem trombocytů. Léčba pacientů s hemoragickou horečkou dengue je založena především na intravenózní infuzní terapii, další symptomatické léčbě a pečlivém sledování hodnot hematokritu, počtu trombocytů, srdeční frekvence, krevního tlaku, tělesné teploty a tekutinové bilance. Pacienti se obvykle zotavují během dvou dnů adekvátní terapie. Léčba šokového stavu spočívá v poskytování komplexní resuscitační péče.

Kazuistika

Dosud zdravý 25letý muž byl na začátku února 2019 přijat na oddělení izolace Kliniky infekčních nemocí a cestovní medicíny Fakultní nemocnice Plzeň s jeden den trvajícími vysokými horečkami, zimnicí a třesavkou, bolestmi svalů a kloubů, celkovou slabostí a nesvědící makulopapulózní vyrážkou a erytémem v obličeji, na trupu a horních končetinách. Den před nástupem zdravotních obtíží, tedy dva dny před přijetím k hospitalizaci, se vrátil z dovolené v Thajsku, kde se pohyboval pouze v přímořských oblastech po dobu 2 týdnů, nikoli v močálovitém nebo pralesním terénu. Již na konci pobytu v endemické destinaci měl příznaky kataru horních cest dýchacích.

Při příjmu k hospitalizaci je schválený, hraničně hydratovaný, s krevním tlakem 80/50 mmHg, tachykardií 110 pulzů za minutu, s horečkou 39,4 °C, makulopapulózním exantémem v obličeji, na trupu a horních končetinách, místy na trupu je též přítomen splývající erytém. V příjmové laboratoři v krevním obraze trombocytopenie s hodnotou $99 \times 10^9/l$, v diferenciálu výskyt většího množství neutrofilních tyčí, hodnota C reaktivního proteinu 57 mg/l a prokalcitoninu 0,61 μ g/l, elevace aminotrasféráz a kreatininu, mírná hyponatremie a hypochloremie (tabulka 1).

Při příjmu odebrány hemokultury, které jsou s odstupem negativní. Vyšetření moči je taktéž negativní. Na EKG záznamu kromě tachykardie nepozorována jiná patologie. V rámci diferen-

ciální diagnostiky s ohledem na klinický obraz a cestovatelskou anamnézu zvažována horečka dengue, proto provedeny náběry, které následně odeslány do Centra klinických laboratoří Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě, které se specializuje na vyšetření arbovirových infekcí. Výsledky po dobu hospitalizace pacienta nebyly dostupné. K dispozici byla pouze negativní virologická vyšetření zaměřená na původce běžných exantémových onemocnění a negativní bakteriologická vyšetření výtěrů z nosu a krku.

Na lůžkovém oddělení neprodleně zahájena rehydratační léčba intravenózním podáváním infuzí balancovaných krystaloidních roztoků, proti horečce podáván intravenózně paracetamol, a to denně opakovaně v jednotlivé dávce 1 g. Do vylovení možné bakteriální etiologie podáván ceftriaxon intravenózně v dávce 2 $\times$ 2 gramy denně.

Pomocí infuzní terapie se daří u pacienta dosáhnout pozitivní tekutinové bilance, již 2. den s normálním krevním tlakem a bez tachykardie. Od druhého dne též postupný ústup makulopapulózního exantému ve všech jeho lokalizacích. Třetí den hospitalizace již bez horečky, přechodně pouze subfebrilní. Celkově se cítí dobře, jen mírně unavený a slabý. V laboratoři se od třetího dne k dále mírně se prohlubující trombocytopenii nově přidává leukopenie s hodnotou $2,6 \times 10^9/l$. Klesá hodnota C reaktivního proteinu, upravují se vstupní nálezy jaterních testů, kreatininu i hodnoty sodíku a chloridů. Postupně také úprava hodnot vzešlých z hemokoagulačního vyšetření.

Pacient je z kliniky propouštěn 6. den hospitalizace v celkovém dobrém stavu. Přetrvává mírná leukopenie a trombocytopenie. S ohledem na anamnézu a klinický průběh onemocnění trvá pracovní diagnóza suspektní horečky dengue. Dva dny po dimisi nemocného jsme z Národní referenční laboratoře pro arboviry Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě obdrželi pozitivní výsledky protilátek proti viru dengue. Při kontrolním ambulantním vyšetření s týdenním odstupem po dimisi jsou pacientovi sděleny definitivní výsledky a diagnóza. Pacient je poučen lékařem o opatřeních při dalším cestování do endemických oblastí s výskytem komárů rodu *Aedes* a horečky dengue.

Diskuze

V popsané kazuistice bylo u pacienta správně již při vyšetření v příjmové ambulanci pomýšeno

na probíhající horečku dengue. Dengue by měla být zvažována v diferenciální diagnostice u všech pacientů, kteří pobývají nebo měli nedávnou cestu do endemické oblasti, u nichž současně probíhá horečnaté onemocnění bez dosud stanovené diagnózy (7). Toto onemocnění je nutné také zvažovat i v případech, kdy pacient udává pouze pobyt u moře, nikoli někde v terénu. Bylo prokázáno, že komáři *Aedes albopictus* a *Aedes aegypti* přenášejí různá infekční onemocnění včetně dengue i v městských oblastech, kde je zvýšený výskyt rezervoárů larválních stanovišť, především umělých vodních ploch, jakými jsou bazény a vodní nádrže, a dostatek lidských hostitelů (8). Vektor nákazy se množí v malých rezervoárech vznikajících po dešti, ve srážkovém období dochází v endemických oblastech k nárůstu počtu případů horečky dengue s vyšší pravděpodobností vzniku epidemií oproti suché sezóně.

Samotná diagnóza horečky dengue je po odběru cestovatelské anamnézy závislá na kvalitním vyšetření pacienta. Vhodné je spoléhat se na přítomnost horečky a dvou nebo více klinických symptomů, příznaků nebo základních laboratorních abnormalit, kterými jsou nauzea a/nebo zvracení, vyrážka, bolesti, leukopenie, pozitivní turniketový test (9). Zrádná může být diagnostika u seniorů, kde je často popisována pouze izolovaná horečka bez dalších příznaků (10).

Pacient v kazuistice pobýval v endemické oblasti, měl horečku, vyrážku a bolesti svalů a kloubů, splňoval tedy kritérium horečky a nejméně dvou dalších příznaků. Před příjmem a ani v průběhu hospitalizace netrpěl bolestí hlavy. Tou trpí přibližně pouze 49,1 % dospělých pacientů s danou diagnózou. Většina nemocných trpí nauzeou nebo zvracením, ve velkých studiích je tomu u 56,1 % dospělých pacientů (11), ale ani tento příznak se u našeho pacienta neobjevil. V průběhu hospitalizace se objevila leukopenie, trombocytopenie byla v krevním obraze již vstupně. Progresivní leukopenie i trombocytopenie jsou klasickou součástí průběhu onemocnění (12).

I přes vstupní horečku, hypotenzi a mírnou tachykardii a při diferenciálně diagnostickém zvažování horečky dengue nebylo nutné mladého pacienta s dosud němou osobní anamnézou umisťovat na lůžko intenzivní péče. Nebyl přítomen žádný z příznaků hrožící progresse do hemoragické horečky, mezi které patří bolesti břicha, protrahované zvracení, tekutinová retence, slizniční krvácení, letargie nebo psychomotorický neklid a hepatomegalie (13).

V průběhu hospitalizace byli správně v rámci diferenciální diagnostiky vylučováni možní další původci zdravotních obtíží pacienta. Vyloučeny byly jiné arboviróvé infekce, malárie, také chřipka a další původci respiračních onemocnění,

pomýšleno bylo též na běžně se vyskytující exantémová onemocnění. Virus dengue byl prokázán metodou ELISA průkazem specifických protilátek. U primární infekce virem dengue se vysoké titry protilátek IgM a IgG objevují po 3–5, respektive 6–10 dnech po nákaze. Přítomnost IgM je přechodná, vymizí během 2–3 měsíců, zatímco protilátky IgG pak přetrvávají po celý život, dlouhodobě jsou však protektivní jen proti sérotypu, který danou infekci způsobil (14).

Závěr

Horečka dengue je exotické virové onemocnění. S ohledem na zvýšenou cestovatelskou aktivitu obyvatel je nutné na ni myslet i na území České republiky, pokud se pacient navrátil z endemické oblasti, trpí horečkou a dalšími příznaky onemocnění. Virus se prokazuje stanovením specifických protilátek metodou ELISA v Národní referenční laboratoři pro arboviry při Zdravotním ústavu se sídlem v Ostravě. Při primoinfekci onemocnění probíhá v naprosté většině případů nekomplikovaně, při další infekci virem jiného sérotypu hrozí rozvoj hemoragické horečky a šokového stavu, kdy je pacient přímo ohrožen na životě. Proto je nutné pacienty po prodělané horečce dengue edukovat o nutných preventivních opatřeních v případě dalšího cestování do endemických oblastí.

LITERATURA

1. Wu JY, Lun ZR, James AA, Chen XG. Review: Dengue fever in mainland China. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 664–671.
2. Guo C, Zhou Z, Wen Z, et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990–2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 317.
3. Fabrizio C, Lepore L, Chironna M, et al. Dengue fever in travellers and risk of local spreading: case reports from Southern Italy and literature update. *New Microbiol* 2017; 40: 11–18.
4. World Health Organization, Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva 2009. Online: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
5. Murphy BR, Whitehead SS. Immune response to dengue virus and prospects for a vaccine. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 587–619.
6. Lum LHW, Chan M, Leo YS. Strategy in managing anticoagulation therapy following prosthetic heart valve replacement in a patient with dengue fever. *Int J Cardiol* 2015; 199: 432–434.
7. Lin RJ, Lee TH, Leo YS. Dengue in the elderly: a review, Expert Review of Anti-infective Therapy 2017; 15(8): 729–735.
8. Weaver SC, Charlier C, Vasilakis N, et al. Zika, chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. *Annu Rev Med* 2018; 69: 395–408.
9. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. *Spec Program Res Train Trop Dis*; 2009.
10. Lee CC, Hsu HC, Chang CM, et al. Atypical presentations of dengue disease in the elderly visiting the ED. *Am J Emerg Med*. 2013; 31: 783–787.
11. Rowe EK, Leo YS, Wong JGX, et al. Challenges in dengue fever in the elderly: atypical presentation and risk of severe dengue and hospital-acquired infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 4: e2886.
12. Huang SY, Lee IK, Wang L, et al. Use of simple clinical and laboratory predictors to differentiate influenza from dengue and other febrile illnesses in the emergency room. *BMC Infect Dis*; 2014; (14): 623.
13. Ahmad MH, Ibrahim MS, Mohamed Z, et al. The Sensitivity, Specificity and Accuracy of Warning Signs in Predicting Severe Dengue, the Severe Dengue Prevalence and Its Associated Factors. *Int J Environ Res Public Health*; 2018(15). Doi: 10.3390/ijerph15092018.
14. Guzman MG, Hermida L, Bernardo L, et al. Domain III of the envelope protein as a dengue vaccine target. *Expert Review of Vaccines*; 2010; (9): 137–147.