

Neurologické komplikace dengue – možné nebezpečí pro střední Evropu

Neurological Complications of Dengue – a Potential Threat for Central Europe

Souhrn

Dengue, akutní virové onemocnění přenášené komáry rodu *Aedes*, je známo jako endemické onemocnění tropických a subtropických oblastí. Donedávna se dengue v Evropě objevovala typicky jako importovaná nákaza. Tento obraz se ale v poslední době mění. Ať už jde o jednotlivé případy autochtonního výskytu například ve Francii a Chorvatsku v roce 2010 nebo epidemii dengue v roce 2012 na Madeiře. Stejně tak nárůstají četnost a druhy neurologických komplikací. Postižena jsou obě pohlaví napříč věkovým spektrem, i když nejčastěji vidíme neurologické potíže u dětí. Správné diagnózy jsou v našich zeměpisných šířkách problém. Je to dáno jednak minimální zkušeností, jednak atypickými průběhy tohoto virového onemocnění u našich pacientů na rozdíl od symptomů popisovaných u domorodého obyvatelstva v místech původního výskytu nemoci. Díky postupnému šíření výskytu vektoru z původních oblastí směrem na sever se ovšem toto onemocnění může stát problémem i u nás a v takovém případě je nezbytná včasná a správná diagnostika.

Abstract

Dengue is an acute viral infection transmitted by *Aedes* mosquitoes. The disease is endemic in tropical and subtropical countries and, until recently, was considered to be exclusively an imported infection in Europe. However, this picture is changing, as there have been cases of autochthonous dengue reported in France and Croatia in 2010 and on Madeira in 2012. In addition, neurological complications are seen more frequently and in an increasing number of forms. Although this disease affects both sexes and people from all age groups, neurological complications are the most frequently diagnosed in children. Correct diagnosis can pose a problem in our geographical area due to a lack of experience with the disease on one hand and atypical disease symptomatology in our patients compared to those observed in patients from the original endemic areas on the other. Dengue can become a serious problem in our region, mainly due to gradual spread of the vector from the original areas northwards; rapid and correct diagnosis of such cases is of great importance.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**M. Salavec¹, V. Boštíková²,
Z. Blechová³, R. Sleha²,
S. Plíšek⁴, P. Boštík^{4,5}**

¹ Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

² Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

³ Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴ Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové

⁵ Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové



doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského
zdravotnictví UO
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: vbostik@pmfhk.cz

Přijato k recenzi: 22. 1. 2013

Přijato do tisku: 29. 4. 2013

Klíčová slova

horečka dengue – hemoragická forma horečky dengue – šokový syndrom dengue

Key words

dengue fever – dengue hemorrhagic fever – dengue shock syndrome

Podpořeno grantem MO FVZ 0000502.

Úvod

Epidemie horečnatých onemocnění na Filipínách a v Thajsku v 50. letech minulého století přivolała pozornost k viru dengue z rodu Flavivirus, který se vyskytuje ve čtyřech sérotypech (DEN-1, DEN-2, DEN-3 a DEN-4) a patří do skupiny arbovirů [1,2]. Zdárné překonání infekce jedním sérotypem neznamena celoživotní ochranu proti všem čtyřem sérotypům. Dengue lze prodělat opakovaně, pokud dojde k reinfekci odlišným sérotypem tohoto viru. Navíc charakter průběhu infekce je předurčen tím, v jakém pořadí k infekci příslušnými sérotypy dochází po sobě. Postihuje jak starší děti, tak dospělé [3]. Může se projevit jen mírným horečnatým onemocněním nebo klasickou horečkou, ale i životu nebezpečnou horečkou hemoragickou [4,5]. Neurologické komplikace, široce typově zastoupené, jsou podstatně častější, než se dříve předpokládalo [6]. Sérotypy DEN-2 a DEN-3 jsou považovány za neurotropní [7]. Virus je přenášen komáry rodu *Aedes*, původními v tropech a subtropích. Stoupající výskyt neimportovaných nákaz dengue mimo tyto oblasti se stal důvodem monitorování jejich výskytu [8,9]. Hmyz byl v nedávné době nalezen například v deltě Dunaje, v Rumunsku, Albánii, na Sicílii a Sardinii, stejně jako na ostrově Korsika, v Řecku, na

Madeiře, Monaku, ve sklenicích Holandska, v San Marinu a ve Vatikánu [10–13]. Hranice výskytu se tudíž posunuje na sever a je alarmující, že vektor byl zachycen i na jižní Moravě [14]. V České republice je horečka dengue nejčastější prokazovaná arbovirová nákaza s narůstající tendencí [15]. Další expanze vektoru se očekává, a lze tudíž předpokládat, že s tím se objeví i nemoci vektorem přenášené. Proto je důležité, aby naši lékaři znali příznaky a komplikace také u onemocnění dříve spíše exotických, která se ale mohou začít vyskytovat i u nás. Shrnutí problematiky dengue se zaměřením na neurologické komplikace tohoto onemocnění je cílem tohoto článku.

Klinický obraz

Rozlišujeme čtyři klinické formy horečky dengue: inaparentní horečku dengue, klasickou horečku dengue, hemoragickou formu horečky dengue a šokový syndrom dengue (obr. 1) [16].

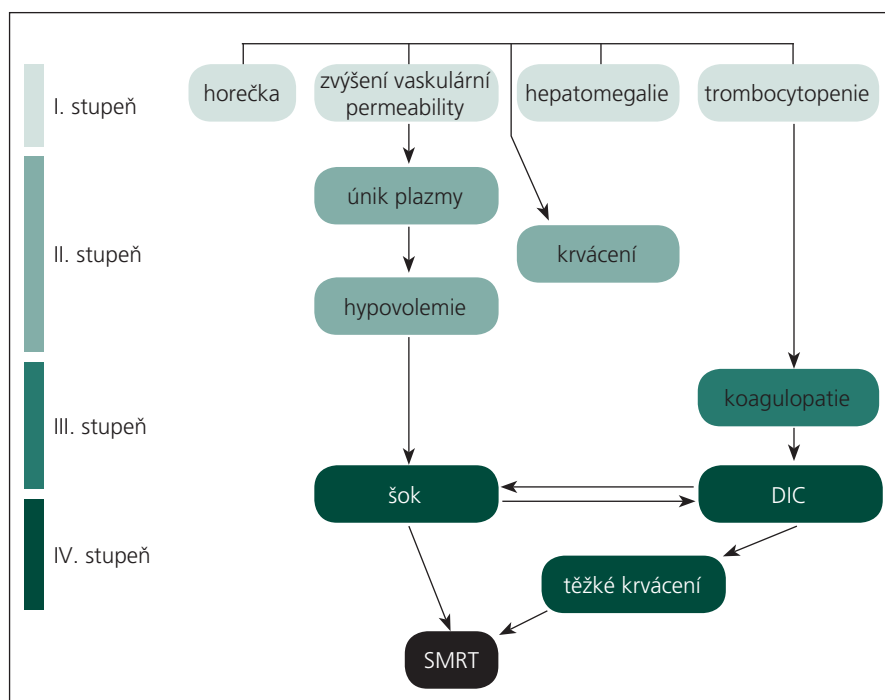
První forma, tj. inaparentní dengue, je zřejmě nejčastější typ onemocnění. Je popisována hlavně u dětské populace v endemických oblastech a pacienti mají minimální nebo vůbec žádné příznaky choroby. Usuzuje se, že takto chorobu prodělá zhruba 80 % dětí žijících v postižených oblastech.

Druhá forma, tj. klasická horečka dengue, je charakterizována febrilním stavem (38–41 °C) s bolestmi hlavy, svalstva, kloubů, zad a zvracením. Tyto příznaky se objevují třetí až sedmý den po infekci. Může se objevit i fotofobie. V následujících 24 hod může dojít k poklesu teploty a poté vývinu typického makulopapulózního, petechiálního nebo erytematózního exantému. Ten se objevuje převážně na trupu a naopak jej nenacházíme na dlaních a ploskách nohou. Nástup je typický pro druhou fázi nemoci, kdy se objevují i drobné známky krvácení (kožní léze, hematurie). Bývá popisována i změna chuti, hlavně kovová pachutí v ústech. Často se setkáváme s jaterními lézemi a mohou být přítomny neurologické symptomy. Exantém vymizí zhruba za tři až čtyři dny po ústupu teplot. Jako možné komplikace bývají popisovány myokarditidy, selhání ledvin a jater, může dojít k poškození nervové soustavy. I u mírného průběhu onemocnění bývá rekonvalescence dlouhodobá (několik týdnů) a je spojena s nechutenstvím, únavou a depresi.

Třetí forma je hemoragická forma horečky dengue, kterou lze mimo již výše popsané symptomy charakterizovat čtyřmi základními kritérii – teplotou, krvácivými projevy, snížením počtu trombocytů pod 100 000/mm³ a únikem plazmy mimo krevní řečiště. Počáteční příznaky se neliší od klasické horečky dengue. K rozvoji závažného stavu dochází během dvou až sedmi dnů od nástupu teplot a často se tato forma onemocnění rozvine až po ústupu teplot. Pacienti často trpí neklidem, stěžují si na bolesti břicha a zvrací. I u této formy se objevují neurologické komplikace. Může dojít k hypotenzi, hypovolemii, šoku a onemocnění může skončit smrtí pacienta.

Riziko rozvoje této formy onemocnění je vyšší u pacientů, kteří mají protilátky proti dengue, získané při předcházející infekci nebo transplacentárně. Po primární infekci virem cirkulují v lidském organismu preexistující protilátky IgG, které však nejsou schopny neutralizovat jiný sérotyp. Ty pak tvoří imunokomplexy s viriony heterologního sérotypu, což vede k potenciaci tvorby cytokinů jak v monocyttech, tak v makrofázích.

Poslední, čtvrtá forma je šokový syndrom dengue. Může se projevit jako iniciální šok se známkami oběhového se-



Obr. 1. Schematické rozdělení onemocnění do čtyř stupňů (I.–IV.) podle klinických symptomů.

lhání, event. přejít do rozvinutého šoku s nehmátným pulzem a neměřitelným krevním tlakem [16–18].

Průběh onemocnění je ovlivněn genetickými faktory i věkem pacienta. Běloši mají větší riziko rozvoje závažnějších forem nemoci než černoši. Do rizikové skupiny patří astmatici, diabetici a osoby trpící srpkovitou anémií. V oblastech s hyperendemickým výskytem, tj. výskytem dvou či více sérotypů dengue současně, je riziko rozvoje hemoragické horečky dengue vyšší. Špatnou prognózu mají pacienti, u nichž se vyskytnou komplikace. U těhotných žen infikovaných dengue se předpokládá vyšší výskyt malformací plodu. Při onemocnění matky dengue krátce před porodem se dítě může narodit s dengue nebo infekci získat v průběhu porodu [19].

Neurologické komplikace

Virus dengue řadíme mezi rizikové patogeny, které mohou vyvolat virovou infekci CNS. Odhady incidence neurologických komplikací souhrnně se velmi různí (1–25 %). Přesnější data jsou známa pro incidenci encefalopatií a encefalitid (nejčastějších neurologických komplikací dengue), pohybují se v rozmezí 0,5–6,5 % [20]. Wichmann et al analyzovali skupinu 465 Evropanů a migrantů do Evropy nemocných dengue mezi lety 1999 a 2002. Ve 12 případech, tj. u 3 % pacientů, se vyskytly neurologické potíže [21].

Přítomnost dengue viru byla opakovaně zjištěna post mortem v mozkových tkáních zemřelých pacientů. Věkový interval pacientů se pohybuje od šesti měsíců po 60 let, jedná se jak o muže, tak o ženy, ale nejčastěji jsou neurologicky postiženy děti [22].

Na patogenezi neurologických změn existují dva různé názory. Jeden považuje virus jako takový za neurotropní, druhý se pak domnívá, že virus sám neurony neinfikuje, ale že neurologické změny jsou důsledkem změn metabolických vyvolaných infekcí jiných než nervových buněk [23].

Kterýkoli ze čtyř sérotypů může vyvolat neurologické komplikace, sérotypy DEN-2 a DEN-3 jsou s těmito problémy spojovány nejčastěji, a jsou proto považovány za neurotropní. Bylo zjištěno, že oba dva jmenované sérotypy mohou vyvolat encefalitidu jak při primární, tak při sekundární infekci [24].

Donedávna měly evropské země včetně České republiky zkušenosti výhradně s importovanými nákazami. Např. Norsko zachytilo v období let 2008–2010 osm importů z Eritreje, Thajska a Indonésie. Čtyři byly vyvolány sérotypem DEN-1, jeden sérotypem DEN-2 a tři sérotypem DEN-3. Sedm pacientů prodělalo horečku dengue, jeden pacient zemřel na následky šokového syndromu [25]. Švédsko a Francie zachytily importy ze Zanzibaru a Komodorských ostrovů (v období únor–duben 2010). Infekce byla vyvolána sérotypem DEN-3. Všechna onemocnění měla formu horečky dengue, v jednom případě se jednalo o hemoragickou horečku [26]. Česká republika dosud zaznamenala pouze importovaná onemocnění, převážně z Thajska, Indonésie, Indie, Tchaj-wanu. Monitorovací systém Státního zdravotního ústavu EpiDat udává 52 infekcí za poslední tři roky (2010–2012). Stojí za povšimnutí, že od roku 2003 do roku 2012 se podle tohoto systému výskyt dengue v České republice zvýšil čtyřikrát [25]. Nicméně situace v Evropě se díky novému faktu – přítomnosti přenašeče – mění. V roce 2010 byly zachyceny první dvě domácí infekce v jižní Francii, sérotyp DEN-2 se objevil u 15 pacientů s autochtonním onemocněním v Chorvatsku a portugalská Madeira byla stižena ve druhé polovině roku 2012 první autochtonní epidemií dengue v Evropě od dob řecké epidemie z let 1927–1928. Na Madeiru bylo infikováno 1 891 lidí, z toho 777 mužů a 1 114 žen. Celkem 111 osob muselo být hospitalizováno, nikdo nezemřel. Sedmnáct pacientů byli turisté z Velké Británie, Německa, Francie a dalších zemí [8,9,11,12,26]. Česká republika zatím žádné autochtonní onemocnění nezaznamenala, nicméně potvrdila přítomnost vektoru na jižní Moravě [14].

Širokou škálu neurologických komplikací můžeme rozdělit dle jejich manifestace do tří skupin. První skupinu tvoří nespecifické symptomy. Mezi ně řadíme bolesti hlavy, závratě, delirium, ospalost, či naopak nespavost a neklid. Do druhé skupiny spadají těžké syndromy senzorické deprese, jež zahrnují letargii, zmatenost, křeče, meningismus, obrny a kóma, které je někdy klinicky obtížné rozeznat od encefalitidy. Třetí skupina je charakterizována opožděnými syndromy, jako jsou ochrnutí horních nebo dolních končetin, popřípadě hrtanu, křeče, ztráta

paměti, vjemová ztráta, manická psychóza, deprese, demence a syndrom Guillainův-Barrého [24].

Encefalopatie je jedna z nejběžnějších neurologických manifestací infekce dengue. Může vyústit do hypotenze, mozkového edému, mikrovaskulárního a celkového krvácení, hyponatremie a nakonec i fulminantního selhání, které může být součástí Reyeova syndromu. Opakovaně nebyl u některých pacientů s těmito příznaky virus zachycen při vyšetření likvoru.

U pacientů, u nichž se neurologická symptomatologie vyvine, mohou i po odeznění onemocnění přetrvávat následky, jako jsou spastické obrny, myelopatie následkem transversální myelitidy, reziduální spasticita, dlouhodobá únava a ospalost, reziduální paralýzy a Parkinsonův syndrom [27].

Diagnostika

Jak vyplývá z charakteru nemoci, suspektní jsou v první řadě pacienti, kteří navštívili tropické či subtropické oblasti. Nejprve je třeba odlišit dengue od malárie a dalších horečnatých onemocnění s artritidami. Laboratorně lze dengue diagnostikovat detekcí virové nukleové kyseliny pomocí PCR a sérologickými testy (ELISA) na přítomnost specifických protilátek IgG a IgM v séru a cerebrospinálním moku. Obecně lze říci, že diagnostika je závislá na fázi infekce.

Viremie koreluje s obdobími zvýšených teplot. Nápadná je leukopenie, trombopenie a často až středně zvýšená aktivita sérových aminotransferáz AST a ALT [12,13,15,16].

Léčba

Léčba je dosud jen symptomatická, zaměřená na podpůrná opatření. Je nutné pacienta hydratovat, sledovat průběžně pulz, krevní tlak a hematokrit, aby byl včas zjištěn rozvoj šoku. Osvědčilo se podávání antipyretik, plazmy, krevní transfuze a protišoková opatření. Kauterální léčba, tedy účinné antivirotikum, neexistuje a očkovací látka je ve vývoji.

Důležitá je tudíž prevence zaměřená na minimalizaci možné expozice infikovaným komárům – tj. používání insekticidů, moskytiér, vysoušení kaluží a likvidace stojatých vod a mokřin, které jsou ideální pro rozmnožování komárů. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) doporučuje v Evropě ve zvýšené míře

kontrolovat a likvidovat skládky nepotřebných pneumatik, jež působí jako rezervoáry komárů zejména po deštích. Zajímavé doporučení pak je kontrolovat holandské skleníky, které tím, že zajišťují květinový obchod pro celou Evropu, mohou distribucí rostlin dovezených z oblastí výskytu komárů (například z Asie) sloužit současně jako distributor hmyzu s rostlinami dovezeného [12,13,16].

Závěr

Horečka dengue se vyskytuje ve více než sto zemích světa. WHO udává, že pro 40 % lidské populace představuje hrozbu. Epidemie probíhají ve všech zemích tropického pásu. V těchto oblastech se jedná o jednu z nejčastějších diagnóz u hospitalizovaných dětských pacientů, stejně jako o velmi častou příčinu úmrtí. Evropa, donedávna kontinent, kde se toto onemocnění vyskytovalo téměř výhradně jako importované infekce, začíná řešit, jak se bránit infekcím na domácí půdě, v důsledku rozšiřujícího se výskytu vektorů. Potvrzené nálezy vektorů na Moravě jsou varováním i pro Českou republiku.

Diagnostický problém je různorodost a multisystémová prezentace této infekce. Literatura popisuje mnoho případů atypických muskuloskeletálních, kardiovaskulárních, renálních a respiračních manifestací. Vzhledem k malým zkušenostem s tímto onemocněním, jeho va-

riabilitou a komplikacemi, které mohou nastat, jakož i možností pouze podpůrné a symptomatické léčby je třeba věnovat této problematice v lékařské praxi pozornost.

Literatura

1. Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(1): 33–42.
2. Ranjit S, Kisoorn N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(1): 90–100.
3. Kumaria R. Correlation of disease spectrum among four dengue serotypes: a five years hospital based study from India. *Braz J Infect Dis* 2010; 14(2): 141–146.
4. Jelinek T. Dengue fever in international travelers. *Clin Infect Dis* 2000; 31(1): 144–147.
5. Kitron U. Risk maps: Transmission and burden of vector borne diseases. *Parasitology Today* 2000; 16(8): 324–325.
6. Channa R, Wasay M. Central nervous system involvement in dengue viral infection. *Pak J Neurol Sci* 2006; 1(2): 84–88.
7. Kankirawatana P, Chokephaibulkit K, Puthavathana P, Yoksan S, Apitanapong S, Pongthapisit V. Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. *J Child Neurol* 2000; 15(8): 544–547.
8. Jelinek T. Trends in the epidemiology of dengue fever and their relevance for importation to Europe. *Euro Surveill* 2009; 14(25): 19250.
9. Lambrechts L, Scott TW, Gubler DJ. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(5): e646.
10. Sousa CA, Clairouin M, Seixas G, Viveiros B, Novo MT, Silva AC et al. Ongoing outbreak of dengue type 1 in the autonomous region of Madeira, Portugal: preliminary report. *Euro Surveill* 2012; 17(49): 20333.
11. Marí RB, Peydró RJ. Re-emergence of malaria and dengue in Europe. *Curr Trop Med Int Health* 2012; 12(9): 483–512.
12. Centers for Disease Control and Prevention. gov [on-line]. Available from URL: www.cdc.gov.
13. World Health Organization.int [on-line]. Available from URL: www.who.int.
14. Sebesta O, Rudolf I, Betasova L, Pesko J, Hubalek Z. An invasive mosquito species *Aedes albopictus* found in the Czech republic. *Euro Surveill* 2012; 17(43): 20301.
15. Zelena H. Importované arbovirové infekce. *Zprávy Centra klinických laboratorí* 2009; 1(5): 4–5.
16. Brede HD. Dengue-Fieber. *Munch Med Wschr* 1995; 137: 821–822.
17. Miagostovich MP, Ramos RG, Nicol AF, Nogueira RM, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV et al. Retrospective study on dengue fatal cases. *Clin Neuropathology* 1997; 16(4): 204–208.
18. Gubler DJ. Dengue and Dengue hemorrhagic fever. Willingford, UK: CAB International 1997: 1–22.
19. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue hemorrhagic fever. *South Asian J Tropical Med Pub Health* 1987; 18(3): 392–397.
20. Kulkarni ML, Kumar S. Involvement of the central nervous system in dengue fever and its outcome. *Dengue Bull* 2011; 35: 52–64.
21. Wichmann O, Mühlberger N, Jelinek T. Dengue – the underestimated risk in travellers. *Dengue Bull* 2003; 27: 126–132.
22. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestation of dengue. *Trop Med Int Health* 2007; 12(9): 1087–1095.
23. Misra UK, Kalita J, Syam UK, Dhoke TN. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000; 355(9255): 1053–1059.
24. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B et al. Neurologic manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000; 355(9209): 1053–1059.
25. Státní zdravotní ústav.cz [on-line]. Available from URL: www.szu.cz.
26. Lexová P, Králová R, Tkadlecová H, Písková I. Horečka Dengue – výskyt autochtonního onemocnění ve Francii. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie* 2010; 19(8): 24–28.
27. Soares CN, Faria LC, Peralta JM, Freitas MRG, Puccioni-Sohler M. Dengue infection: neurological manifestation and cerebrospinal fluid analysis. *J Neurol Sci* 2006; 249(1): 19–24.

www.vnitrnilekarstvi.cz