

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav epidemiologie



Tereza Poláková

Horečka dengue

Dengue fever

Bakalářská práce

Praha, 2016

Autor práce: Tereza Poláková

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Veřejné zdravotnictví

Vedoucí práce: **doc. MUDr. Daniela Janovská, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie (12-EPID)**

Předpokládaný termín obhajoby: 8.6.2016

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3.LF UK jsou totožné.

V Praze dne 9.5.2016

Tereza Poláková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí své bakalářské práce paní doc. MUDr. Daniele Janovské, CSc, za cenné rady a čas, který mi věnovala.

Dále bych chtěla poděkovat své rodině za podporu během mého studia a v neposlední řadě také mému příteli, který mi byl oporou.

Úvod

Horečku dengue jsem si vybrala jako téma své bakalářské práce z toho důvodu, že i přesto, že se nejedná o masově rozšířené onemocnění, je to jedna z nejčastějších exotických viróz u českých cestovatelů. Každoročně postihne 50 až 100 miliónů osob a způsobí 25 tisíc úmrtí a je nejčastější příčinou vážného onemocnění a úmrtí mezi dětmi v některých asijských a latinskoamerických zemích. Navíc výskyt horečky dengue v poslední době velmi narůstá a to i v oblastech, kde dříve zaznamenávána nebyla, včetně jižní Evropy.

Moje práce je rozdělena na dvě části a to na část teoretickou, kde shrnuji teoretické informace týkající se horečky dengue a na část praktickou, kde jsem porovnála sedm různých kazuistik pacientů s prokázaným onemocněním horečky dengue.

Obsah

Úvod.....	5
Obsah.....	6
1. Co je horečka dengue.....	8
1.1 Epidemiologie.....	9
1.1.1 Arboviry.....	9
1.1.2 Flaviviridae.....	9
1.2.1 Přenos nákazy	11
1.2.2 Aedes aegypti.....	11
1.2.3 Replikace a přenos viru dengue	12
1.3.1 Klinický obraz.....	14
1.2.1.2 Benigní dengue.....	15
1.2.1.3 Hemoragická forma.....	15
1.2.1.4 Šokový syndrom dengue	16
1.4.1 Vnímavost a imunita.....	18
1.2 Jednotlivé sérotypy a jejich hlášení.....	19
1.2.1 DENV1	19
1.2.2 DENV2	20
1.2.3 DENV3	20
1.2.4 DENV4	21
1.2.5 DENV5	21
1.3 Diagnóza	22
1.4 Terapie	24
1.5 Vývoj vakcíny.....	25
1.6 Prevence	26

1.7	Výskyt	27
1.7.1	Výskyt v Evropě a v České republice	28
1.8	Epidemie ve světě	29
1.8.1	Epidemie v roce 2012	29
1.8.2	Epidemie v roce 2013	29
1.8.3	Epidemie v roce 2014	30
1.8.4	Epidemie v roce 2015	30
1.9	Cíl a metodika práce.....	31
2.	Praktická část	32
2.1	Kazuistika č. 1.....	33
2.2	Kazuistika č. 2.....	35
2.3	Kazuistika č. 3.....	37
2.4	Kazuistika č. 4.....	39
2.5	Kazuistika č. 5.....	41
2.6	Kazuistika č. 6.....	43
2.7	Kazuistika č. 7.....	44
3.	Diskuse.....	46
4.	Závěr	48
5.	Souhrn	49
6.	Summary	50
7.	Seznam zkratk.....	51
8.	Seznam použité literatury	52
9.	Seznam obrázků	54
9.1	Seznam příloh.....	54
10.	Přílohy	55

1. Co je horečka dengue

První výskyt horečky dengue byl nejspíše zaznamenán v roce 1779 na Jávě. Na konci devatenáctého století byly epidemie popsány v Austrálii, na Nové Kaledonii a na Fidži. Tuto chorobu popsal jako první americký lékař Benjamin Ruch a pro úpornou bolest končetin ji nazval „kosti lámající horečka“ (breakbone fever). (1)

Původ slova „dengue“ je do dneška nejasný. Existuje mnoho teorií, mezi nimiž jsou nejvíce používány dvě. Podle první teorie znamená „dengue“ náhlý křečový záchvat způsobený zlým duchem (odvozeno ze svahilského obratu ka dinga pepo). Druhou teorií je domněnka, že slovo pochází ze španělského výrazu dengüero (afektovaný, vybíravý), což by měla být narážka na ztuhlost, jíž byly oběti postihovány. (1)

Jedna se o akutní infekční onemocnění vyvolané arboviry skupiny B. Patří mezi nejčastější exotické virózy u českých cestovatelů.

Virus dengue přenáší komáři (pouze samičky) rodu *Aedes*, jako *A. aegypti* a v některých oblastech východoindického souostroví *A. albopictus*, *A. scutellarius* a *A. hebrideus*. (2) Ve srovnání s *Aedes aegypti*, který je vektorem celé řady jiných nemocí (např. žlutá zimnice, virus zika), jsou ostatní uvedené druhy komárů mnohem méně výkonnými přenašeči. Infekce viry horečky dengue je ve světě zjišťována stále častěji a patří k nejdůležitějším nově se šířícím infekcím.

Velmi často dochází k tomu, že horečka dengue proběhne inaparentně a tím pádem není u pacientů diagnostikována.

Opakované nákaza jiným sérotypem viru dengue může vést ke vzniku hemoragické horečky dengue (HHD) a syndromu šoku dengue (SSD). (3)

1.1 Epidemiologie

Virus horečky dengue patří mezi rod arbovirů (**Arthropod-borne virus**), čeleď flaviviridae. Tento virus je přenášen především dvěma druhy komárů a to druhem *Aedes aegypti* a *Aedes albopictus*.

1.1.1 Arboviry

K arbovirům patří viry různých čeledí, pro které platí, že jsou přenášeny členovci. Označení má ekologický význam, protože zákonitosti šíření a cirkulace nákazy v přírodě jsou u většiny arbovirů podobné. Arbovirózy patří mezi nejdůležitější infekční nemoci. Vyskytují se na všech kontinentech s výjimkou Antarktidy.

Mezi členovce, kteří tyto viry šíří a přenášejí na člověka, ale i jiné savce a další druhy zvířat, patří hematofágní členovci, jako jsou komáři, pakomáři, klíšťata, roztoči aj. Porozumění mechanismu invaze a virulence i sledování historie těchto virů je klíčové k určité kontrole nad šířením, zejména k vytvoření efektivní prevence, vakcinace a léčby. (4)

Arboviry jsou skupina mnoha virů spadající do různých čeledí, které spojuje podobný způsob šíření onemocnění. Mezi viry přenášené členovci patří 7 čeledí: Bunyaviridae (rody *Nairovirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* a *Tospovirus*), Reoviridae (rod *Orbivirus*), Flaviviridae (rod *Flavivirus*), Rhabdoviridae (rod *Vesiculovirus*), Togaviridae (rod *Alphavirus*), Orthomyxoviridae (rod *Thogotovirus*) a Asfarviridae (rod *Asfarvirus*). (4)

1.1.2 Flaviviridae

Čeleď flaviviridae zahrnuje 3 rody: *Flavivirus*, *Pestivirus* a *Hepacivirus*, skupinu virů hepatitidy C. Genom čeledi flaviviridae tvoří jedna molekula jednovláknové RNA s pozitivní polaritou. Viriony obsahují tři strukturální

proteiny a to obalový glykoprotein, dřevový protein a membránový protein. Replikují se v cytoplazmě a lipidový obal získávají pučením do cytoplazmatických vezikulů. Jsou labilní a citlivé na éter. Je možné je sérologicky rozlišit.

Dengue virus (DEN) je malý, jednořetězcový RNA virus obsahující pět různých sérotypů (DEN-1-5).

1.2.1 Přenos nákazy

V endemických oblastech je cyklus člověk-komár – člověk, městská forma infekce, kde zdrojem nákazy je člověk a přenašeč synantropní druh komára – *Aedes aegypti*, u tzv. lesní (džunglové) formy jsou rezervoárem opice (zejména v jihovýchodní Asii a západní Africe) a v přenosu se uplatňují exoantropní *Aedes albopictus* a *Aedes scutellaris*. (2)

1.2.2 *Aedes aegypti*

Komár *Aedes aegypti* je v porovnání s jinými komáry velmi malý, měří okolo tří až čtyř milimetrů a má dlouhé nohy. Je zcela černý s výjimkou bílých skvrn na hlavě a bílých proužků na nohou. Na hrudníku je bílá skvrna a dva žluté proužky. Jeho křídla jsou průsvitná. (5)

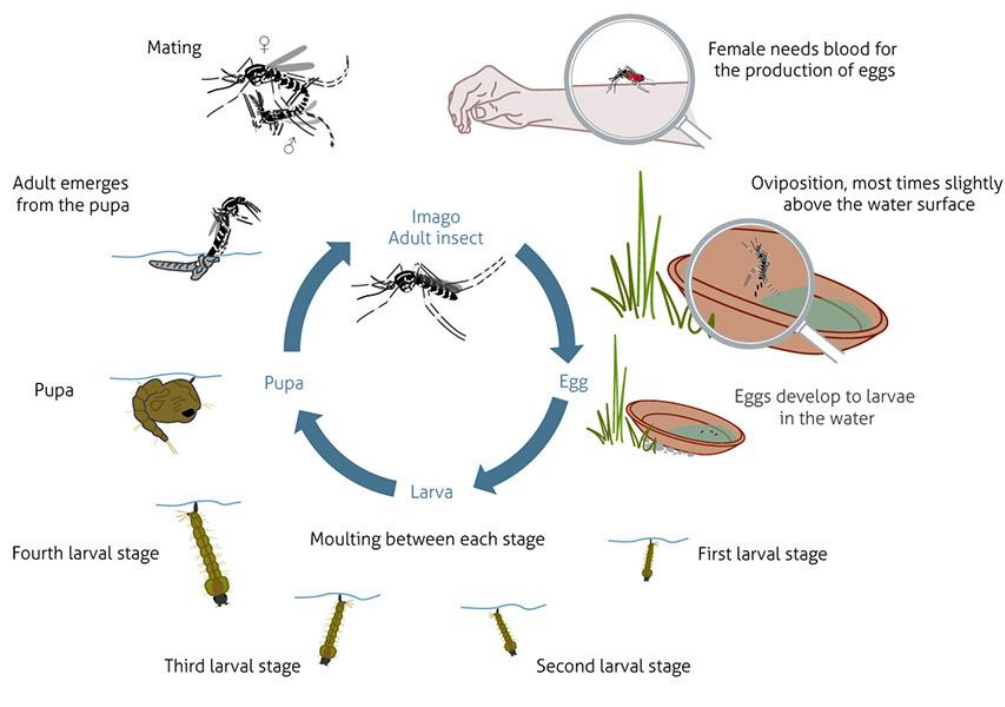
Krev, kterou potřebují pro dozrání svých vajíček, sají pouze samičky. Samečci všech druhů komárů krev nesají. V jedné snůšce samička naklade až 200 vajíček a celkem za život mohou vajíčka naklást až 5x. Vajíčka jsou kladena na vodní hladiny a to i velmi malých zdrojů vody, jako jsou například sudy, bubny, kelímky, vázy, nádrže či pneumatiky. Samička klade vajíčka na větší plochy, pokud má možnost, což značně zvyšuje jejich šanci na přežití.

Vajíčka *Aedes aegypti* jsou hladká, dlouhá a mají vejčitý tvar. Ihned po naklazení jsou bílá, ale během několika málo minut zčernají. (5) V teplém podnebí se vyvíjí asi dva dny, zatímco v chladnějším podnebí může vývoj trvat až jeden týden. Nakladená vajíčka mohou přežít v suchém stavu i déle než jeden rok. (5) Ovšem pokud jsou ponořena ve vodě, vylíhnout se hned. Larva i vajíčka jsou poměrně odolná.

Po vylíhnutí se živí organickými částicemi ve vodě, jako jsou například řasy. Larvální vývoj je závislý na teplotě. Larvy procházejí čtyřmi vývojovými stádii. První tři stádia probíhají rychle, čtvrté stádium pak trvá až tři dny. Samečci se zakuklují dříve než samičky a jejich vývoj je rychlejší.

Po vylíhnutí z kukly mohou komáři žít až několik měsíců.

Obrázek 1: Vývojový cyklus komára *Aedes aegypti*



© Biogents, I. Schiepl

Zdroj: <http://www.biogents.com>

1.2.3 Replikace a přenos viru dengue

Virus se přenáší z člověka na člověka pomocí komára. Zdá se, že virus nepůsobí nakaženým komárům žádné zvláštní potíže – zůstávají přenašeči viru do konce života. Popsány jsou i případy tzv. letištní a přístavní dengue, kdy komár přicestoval letadlem nebo lodí z endemické oblasti.

Pokud jde o přenos krví, jsou případy přenosu viru dengue krevní transfúzí vzácně hlášeny z endemických oblastí. Jsou však těžko zjistitelné, neboť velká část populace má protilátky proti tomuto viru. Vzhledem k tomu, že 40–80% infikovaných osob prodělá infekci buď asymptomaticky nebo s mírným průběhem, riziko přenosu viru pomocí krve zde existuje. Asymptomatictí dárči mohou být zdrojem infekce, pokud darují krev v období virémie. (Je však možné, že délka trvání virémie je u mírných nebo

asymptomatických případů kratší a titr protilátek nižší, než je tomu u symptomatických osob.) (6)

Kromě šíření krví a krevními deriváty se virus dengue může přenášet i prostřednictvím darovaných orgánů.

Cyklus, který probíhá v komárovi (7):

1. Komár nasaje krev obsahující virus
2. Virus se replikuje ve střevě, vaječnicích, nervové tkáni a v tuku komára. Odtud se pak dostává do slinných žláz
3. Skrze kontaminované sliny komára se pak virus po štípnutí člověka šíří v lidském organismu.

Cyklus, který probíhá v lidském těle (7) se dá rozdělit na 4 části:

1. Virus se inokuluje do člověka přes sliny komára.
2. Virus se po té replikuje a lokalizuje v různých cílových orgánech, například v lokálních lymfatických uzlinách a játrech.
3. Virus se potom uvolní z těchto tkání a šíří se krví, kde infikuje bílé krvinky a další lymfatické tkáně.
4. Virus se potom uvolní z těchto tkání a cirkuluje v krvi – viremická fáze.

1.3.1 Klinický obraz

Horečka dengue má podobné příznaky jako chřipka. Mezi nejčastější příznaky patří vysoká horečka (40°C) v doprovodu se silnými bolestmi hlavy, bolestí za očima, svalů a kloubů, nevolnost, zvracení nebo otok žláz. Výjimkou není ani makulopapulární vyrážka nebo drobné krvácení v podobě petechií či purpury nebo pozitivita turniketového testu pro lámavost kapilár. Může se objevit také krvácení z dásní, nosu, dělohy a gastrointestinálního traktu.

Inkubační doba horečky dengue je 3-14 dní, většinou 4-7 dní. (8)

Průběh samotné nemoci obvykle nepřesahuje deset dní, rekonvalescence trvá pro slabost a deprese i několik týdnů. U 40-80% případů probíhá infekce asymptomaticky, případně s mírným průběhem horečky. (6)

Rozlišují se tři, respektive čtyři klinické formy horečky dengue. Inaparentní (nepoznaná) horečka dengue, klasická horečka dengue, hemoragická forma horečky dengue a její závažnější forma - šokový syndrom dengue (DSS). (9)

U těhotných s dengue se předpokládá větší výskyt malformací plodu, při onemocnění dengue krátce před porodem se dítě může s dengue narodit nebo ji získat v průběhu porodu. (10)

Děti infikované virem dengue mezi 6. a 12. měsícem života a děti matek, které byly infikované během těhotenství mají vyšší riziko pro vážnější formu dengue. (8)

1.3.1.1 Inaparentní dengue

Inaparentní (nepoznaná) dengue je zřejmě nejčastějším typem onemocnění. Je popisována především u dětské populace v endemických oblastech. Pacienti s inaparentní formou mají minimální nebo vůbec žádné příznaky choroby. Usuzuje se, že takto chorobu prodělá zhruba 80 procent dětí žijících v postižených oblastech. (10)

1.3.1.2 Benigní dengue

Klasická horečka dengue, neboli benigní dengue, je charakterizována febrilním stavem s bolestmi hlavy, svalstva, zvracením, dále pak typickým makulopapulózním, petechiálním nebo erytematózním exantémem (viz. obr. 3). Ten se však objevuje až ve druhé fázi nemoci. Objevují se i drobné známky krvácení (kožní léze, hematurie). Bývá popisována i změna chuti, hlavně kovová pachuč v ústech. Často se setkáme s jaterní lézí, občas jsou přítomny neurologické symptomy. Exantém vymizí zhruba za tři až čtyři dny po ústupu teplot.

Pacienti s HD mohou mít známky krvácivosti v podobě petechií, purpury nebo positivity turniketového testu pro lámavost kapilár. Někdy se objeví také krvácení z dásní, z nosu, z dělohy a z gastrointestinálního traktu. K velmi vzácným komplikacím HD patří myokarditida, hepatitida a neurologické abnormality, jako encefalopatie a neuropatie. Laboratorně bývá zpravidla přítomna trombocytopenie, leukopenie s lymfopenií, malé až středně vysoké zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz a laktát dehydrogenázy, také hyponatrémie. (3)

Typická HD, i když spontánně ustoupí a jen zřídka je smrtelná, může být pro cestovatele překážkou dalšího pobytu, může vést k hospitalizaci až k nucenému návratu domů. V jedné studii z Izraele se 30% turistů s HD vrátilo domů a 66% muselo být hospitalizováno. Rekonvalescence po HD trvá pro slabost a deprese dlouho, zpravidla více týdnů. (3)

1.3.1.3 Hemoragická forma

U cca 5% nemocných, nejčastěji dětí a dospívajících, se vyvíjí hemoragická (též známá jako těžká) forma horečky dengue (DHF), s krvácením do tkání a orgánů a šokový syndrom, což může vést až k úmrtí nemocného. Riziko vzniku této formy onemocnění se zvyšuje po opakované nákaze odlišným typem viru. Případy úmrtí se odhadují na 0-5% všech hlášených onemocnění. Hemoragická forma horečky dengue byla poprvé

diagnostikována v roce 1950. V současnosti se nejvíce vyskytuje v Asii, 17 zemích Střední a Jižní Ameriky, Karibiku a Pacifiku, v oblastech mezi 30. stupněm severní a 40. stupněm jižní šířky.

Mezi první varovné známky patří bolest břicha a zvracení, poruchy vědomí a pokles horečky. Častý je výrazný úbytek počtu krevních destiček. Diagnóza HDD se zakládá na přítomnosti alespoň třech z následujících projevů a to: krvácivosti, počtu trombocytů menším než 100 000/mm³, laboratorním průkazem úniku plasmy, nebo na klinických známkách v podobě pleurálního výpotku či ascitu. Krvácivost bez zvýšené propustnosti kapilár není známkou HDD. Definice SZO klinického obrazu HDD obsahuje i pozitivní turniketový test, ale tato definice jen nepřesně odlišuje HD od HDD a je málo specifická. Letalita HDD dosahuje 10 – 20%, ale v nemocnicích s personálem, majícím zkušenosti s HDD bývá jen 0,2%. (3)

1.3.1.4 Šokový syndrom dengue

Šokový syndrom dengue (**Dengue Shock Syndrome**) je jednotka označující třetí a čtvrtý stupeň hemoragické horečky dengue. Za třetí stupeň onemocnění je považován počínající šok se známkami oběhového selhání, za čtvrtý pak rozvinutý šok s nehmatným pulsem a neměřitelným krevním tlakem.

Šokový syndrom se projevuje zvýšenou propustností krevních cév, takže dochází k masivnímu úniku tekutin mimo krevní řečiště a následnému šokovému stavu z nedostatku cirkulujícího objemu. Typickým příznakem tohoto syndromu je přítomnost výpotku v hrudní a břišní dutině, který nazýváme ascites.

Většina pacientů s DHF nedospěje do šokové fáze. Mortalita DHF, respektive DSS se v rozvojových zemích pohybuje kolem 50%, při léčbě ve specializovaných centrech nedosahuje ani jednoho procenta. Se špatnou prognózou jsou spojovány komplikace nemoci, jako jsou ledvinné nebo jaterní selhání, krvácení do CNS, protražovaný šok atp. Při kvalitní intenzivní

péči můžeme očekávat zlepšení během dvou tří dnů a úplné uzdravení pak do sedmi až deseti dnů. (10)

Přesto, že mechanismy způsobující těžkou krvácivost nejsou zcela objasněny, za hlavní příčinu vzniku hemoragické horečky dengue (HHD) a syndromu šoku dengue (SSD) se považuje opakovaná infekce jiným sérotypem viru dengue.

Podle evropského systému Hlášení importovaných přenosných nemocí bylo ze 483 případů HD hlášeno jen 2,7% případů HHD. Riziko HHD bylo 4,3x větší u přistěhovalců, osob navštěvujících rodinu a známé v endemických oblastech HD, než u ostatních cestovatelů. Šokový syndrom dengue je u cestovatelů neobvyklý, podobně jako úmrtí na HD. V USA byla v letech 1993-2000 hlášena z 200 případů importované HD jen dvě úmrtí. (3)

1.4.1 Vnímavost a imunita

Vnímavost k danému onemocnění je všeobecná, děti mívají mírnější průběh onemocnění než dospělí.

Donedávna byly známy čtyři sérologicky odlišné sérotypy: DEN-1, DEN-2, DEN-3 a DEN-4. Pátý sérotyp DEN-5, byl objeven ve vzorcích získaných během epidemie v Malajsii v roce 2009. (11) K jejich odlišení slouží komplement fixační a neutralizační testy. Prožití nákazy jedním sérotypem navodí dlouhodobou imunitu jen proti tomuto sérotypu, takže stejná osoba může prožít pět infekcí virem dengue. Při opakované nákaze jiným sérotypem viru dengue může dojít ke vzniku hemoragické horečky dengue (HHD) a syndromu šoku dengue (SSD).

1.2 Jednotlivé sérotypy a jejich hlášení

Dengue virus zahrnuje pět různých sérotypů (DENV 1-5).

DENV sérotypy mohou být dále vymezeny do genotypů podle odlišnosti v sekvenci genů obalu. (8)

První sérotyp dengue byl izolován v roce 1943, pátý sérotyp, který je doposud poslední objevený, byl izolován v roce 2013. Ačkoli onemocnění, která se klinicky manifestovala jako horečka dengue byla hlášena po celá století, první sérotyp byl izolován až v roce 1943 v Japonsku a byl pojmenován DENV1 a druhý v roce 1945 na Havaji, který byl pojmenován DENV2. Po té byly hlášeny epidemie dengue v Indii i na tichomořských ostrovech. V druhé polovině 20. století došlo k šíření hlavního vektoru, což je komár *Aedes aegypti*. (12)

Velmi důležitou roli ve sledování vývoje horečky dengue, hraje její důkladné mapování po celém světě. Díky kontinuálnímu mapování výskytu jednotlivých sérotypů, můžeme lépe porozumět jejich globálnímu rozptýlení a předvídat změny dopředu. (12)

1.2.1 DENV1

DENV1 byl poprvé zaznamenán v roce 1943 ve Francouzské Polynésii a Japonsku, následně v roce 1944 a 1945 na Havaji. V Africe byl DENV1 poprvé zaznamenán v roce 1984 v Súdánu, V Americe nebyl DENV 1 hlášen až do roku 1977, kdy byl zaznamenán na Barbadosu, na Kubě, francouzských Antilách, Grenadě, Paraguayi a Portoriku. Po těchto prvních případech se výrazně zlepšilo mapování výskytu dengue v Brazílii, Mexiku a Portoriku. Vykazování DENV1 vyvrcholilo mezi lety 2005-2006 díky tomu, že se virus vyskytl v Severní a Jižní Americe. (12)

1.2.2 DENV2

DENV2 byl poprvé zaznamenán v roce 1944 v Papui-Nové Guineji a Indonésii. Následné pak na Filipínách v roce 1954 a 1956. Malajsie a Thajsko hlásilo mnoho po sobě jdoucích let výskyt DENV2 od počátku roku 1960. Od roku 1970 hlásila výskyt Indonésie, Čína, Indie, Filipíny, Srí Lanka a v roce 1980 Singapur. V Africe byl DENV2 zaznamenán v Nigérii několikrát mezi lety 1964 a 1968. Nejnovější zprávy o výskytu jsou z Gabonu z roku 2010 a z Keni z roku 2013. DENV2 byl zaznamenán v Severní a Jižní Americe již v roce 1953 v Trinidadu a Tobagu, ale kontinuální zpravodajství v oblasti chybělo až do roku 1960. Od roku 1970 začalo DENV2 vykazovat stále více a více zemí Latinské Ameriky, s průběžným vykazováním v Brazílii. V roce 1990 došlo k nárůstu počtu případů závažnější hemoragické formy horečky dengue, za což může být zodpovědný právě zvýšený výskyt DENV2. (12)

1.2.3 DENV3

DENV3 byl poprvé zaznamenán v roce 1953 na Filipínách v Thajsku a byl hlášen v Asii od roku 1962 každý rok. V Thajsku bylo nejvíce případů výskytu DENV3 hlášeno každý rok mezi lety 1973 a 2010, přičemž zcela nejrozsáhlejší hlášení bylo v letech 1999 a 2002. Malajsie a Indonésie hlásila častý výskyt od 1970 a Srí Lanka od počátku roku 1980. Záznamy o výskytu DENV3 v Číně, Vietnamu, Kambodži a Singapuru byly poměrně důsledné od poloviny 90. let. První zprávy o výskytu DENV3 v Americe jsou z Portorika z roku 1963. Většina ostatních zemí v Severní a Jižní Americe začala výskyt hlásit až od roku 1980. V Africe byl DENV3 prvně hlášen mezi lety 1984-1985 v Mosambiku. Vyšší výskyt onemocnění virem DENV3 byl hlášen v Saudské Arábii v letech 1994 až 2009. (12)

1.2.4 DENV4

DENV4 byl poprvé zaznamenán v roce 1953 na Filipínách a v Thajsku. Od tohoto roku region hlásil výskyt DENV4 každoročně, nejčastěji v Thajsku, kde byl nejrozšířenější mezi lety 1999 a 2002. Srí Lanka hlásí DENV4 od roku 1978 téměř každý rok. Ačkoliv hlášení nebylo tak důsledné jako u ostatních typů DENV, došlo k častějšímu hlášení z oblasti Indočíny, Indonésie, Indie, Myanmar a Francouzské Polynésie. V Americe nebyl DENV4 hlášen až do roku 1981, kdy byl hlášen výskyt v Brazílii, na Kubě, v Dominikánské republice, Portoriku a na Panenských ostrovech. Od tohoto roku došlo k hlášení každoročně z celé oblasti, zejména s častým hlášením z Portorika od roku 1980 do roku 1990, ve Venezuele a Kolumbii od roku 1990 a Nikaragui, Brazílii a Peru od konce devadesátých let. (12)

1.2.5 DENV5

Pátý sérotyp dengue byl objeven v říjnu 2013 během screeningových testů na virových vzorcích, které byly nashromážděny během epidemie, která vypukla v Malajsii v roce 2007. Nálezy byly prezentovány doktorem Nikosem Vasilakisem, který je vedoucím autorem studie a virologem na Texaské univerzitě v Galvestonu.

Testy na opicích ukázaly, že virus podněcuje tvorbu jiných protilátek, než u ostatních čtyř subtypů. (13)

Doktor Vasilakis uvedl, že nový sérotyp by mohl cirkulovat u makaků žijících v lesích. Nález 5. Sérotypu dengue komplikuje vývoj očkovací látky.

Podle doktora Scotta B. Halsteda, který se zabývá výzkumem horečky dengue, 5. sérotyp cirkuloval v džunglích Malajsie a Indonésie desítky tisíc, možná stovky tisíc let bez toho, aby zasahoval do městského cyklu přenosu.

Přesná příčina vzniku DENV5 není zcela jasná. Nový sérotyp byl objeven v lesích v Sarawaku. (11)

1.3 Diagnóza

K průkazu diagnózy se používá kultivace viru, polymerázová řetězová reakce (PCR), nebo sérologické testy. Každá metoda má své hranice použitelnosti. Metoda PCR je v řadě případů nedostupná, vyžaduje odběr akutní a rekonvalescentní krve. Polymerázová řetězová reakce (PCR) je metoda rychlého a snadného namnožení úseku DNA, která je založená na principu replikace nukleových kyselin. Úseky DNA, které se mají namnožit, musí být ohraničeny na začátku a na konci primery (krátkým oligonukleotidy DNA).

Za pozitivní výsledek se považuje čtyř a vícenásobný vzestup IgG protilátek, zjištěný až v rekonvalescenci. Zkřížené reakce s jinými flaviviry komplikují sérologické testy, zejména ELISA IgG, takže interpretace výsledků vyšetření cestovatelů, exponovaných jiným flavivirovým infekcím, včetně výsledků u očkovaných proti žluté zimnici nebo japonské encefalitidě, je obtížná. K diagnóze HD se nejčastěji užívá IgM capture ELISA, která je však na počátku nemoci negativní.

ELISA je jednou z nejpoužívanějších imunologických metod sloužících k detekci protilátek. Metoda funguje na bázi imunoenzymatické reakce a lze s ní rovněž detekovat i antigen.

Pozitivita se objeví až po 4-5 dnech trvání nemoci a vede jen k podezření na HD. IgM capture testy na HD a jiné flavivirózy mohou být falešně pozitivní následkem přítomnosti revmatického faktoru.

Primoinfekce virem dengue je charakterizovaná vzestupe specifických IgM protilátek za 4-5 dnů po začátku horečky a vzestupem IgG protilátek již za 7-10 dnů. IgM protilátky jsou detekovatelné po dobu 3-6 měsíců, zatímco IgG protilátky lze prokázat po celý život. Při opakované infekci je hladina IgM protilátek nižší než při primoinfekci, někdy mohou tyto protilátky dokonce chybět, kdežto hladina IgG protilátek rychle stoupá již v akutní fázi nemoci. Kritériem opakované infekce je proto nález vysokých titrů IgG protilátek již krátce po začátku nemoci. (3)

V době hospitalizace nemocného je často nemožné laboratorně prokázat přítomnost HD, proto je zpočátku klinická diagnóza založena na projevech nemoci, na nálezech nespecifických laboratorních testů a na postupném vylučování jiných potenciálně nebezpečných infekcí jako je například malárie. Významná je anamnéza pobytu a cestování pacienta. Protože inkubace HD je kratší než dva týdny, je možné tuto diagnózu vyloučit v případě, že potíže začaly za více než 14 dnů po opuštění endemické oblasti. Také horečky trvající déle jak 10 dnů obvykle vylučují HD. (3)

1.4 Terapie

Specifická terapie HD není známá. Nebyl prokázán pozitivní vliv terapie kortikosteroidy, carbazochromem (lék snižující permeabilitu kapilár), ani antivirotyky. In vitro však byla zjištěna určitá antivirová aktivita ribavirinu, interferonu alfa a 6-azauridinu. Předpokládá se, že okamžitá, přiměřená náhrada ztráty tekutin sníží úmrtnost HD i HHD. Terapie je proto symptomatická a podpůrná, zaměřená na záchranu života. Lehké nebo klasické formy HD je léčí antipyretiky jako je acetaminofen, klidem na lůžku a náhradou tekutin (zpravidla podávaných perorálně, jen zřídka parenterálně). Většina těchto případů je léčena ambulantně. Aspirinu a nesteroidním protizánětlivým preparátům je lépe se vyhýbat, protože mohou zvyšovat krvácivost. Neaplikují se intramuskulární injekce, protože mohou vést k velkým hematomům. Aby bylo možné brzo poznat nástup HHD je třeba každých 24 hodin stanovovat počet trombocytů a hodnotu hematokritu. (3)

1.5 Vývoj vakcíny

Doposud nebyla vynalezena vakcína, která by se dala spolehlivě použít proti viru dengue. Vývoj vakcíny značně zkomplikoval nálezný 5. sérotyp dengue. Nejlepší možná vakcína by měla splňovat několik požadavků. Jednak by měla být bezpečná, měla by fungovat po jedné či dvou injekcích a měla by chránit proti všem pěti sérotypům dengue. Důležité je také, aby bylo snadné vakcínu přenášet a uchovávat a její výroba byla ekonomická. Několik vakcín bylo testováno již v roce 2009.

První dengue vakcína, Dengvaxia (CYD-TDV) společnosti Sanofi Pasteur, byla poprvé zaregistrována v Mexiku v prosinci 2015. CYD-TDV je živá rekombinantní tetraivalentní vakcína dengue, která je určena k podání ve třech dávkách a to v 0/6/12 měsících, plán je ve III. fázi klinických studií. Registrováno bylo použití u jedinců ve věku 9-45 let v endemických oblastech. (14)

Výsledky testů na dětech ve věku 2-14 let ukázaly, že vakcína je účinná v endemických oblastech v Asii a má dobrý bezpečnostní profil. Očkování může snížit výskyt symptomatické infekce a potřebu hospitalizace a má potenciál být důležitým přínosem pro veřejné zdraví. (15)

Skupina odborníků na imunizaci ze Světové zdravotnické organizace doporučila zavedení vakcín v zemích s vysokou endemicitou. Konkrétní doporučení bude WHO navrhovat v červenci 2016. (14)

Kromě této vakcíny existuje dalších pět jiných vakcín, které jsou ve fázi klinických studií a to včetně živých oslabených, subjednotkových a usmrcených vakcín. (14)

Vzhledem k rostoucí globální epidemii horečky dengue je naléhavě nutné najít bezpečnou a účinnou vakcínu.

1.6 Prevence

Vzhledem k tomu, že zatím není dostupná vakcinace, spočívá prevence především v ochraně před komáry pomocí repelentů, moskytiér a vhodným oblečením (dlouhé rukávy a nohavice). Chránit se je nejdůležitější hlavně v době jejich největší aktivity, což je brzy ráno a večer. Použití repelentů u těhotných žen a dětí je nutné konzultovat se svým lékařem. V endemických oblastech se prevence zaměřuje na eliminaci lícnišť komárů (různé nádoby na uchovávání vody, předměty, ve kterých může být zadržována voda po deštích - láhve, pneumatiky, některé květiny...).

Dospělí komáři přežívají uvnitř domů nebo na stinných místech a jsou nejvíce aktivní v ranních a v pozdních odpoledních hodinách. V endemických oblastech se infikovaný komár vyskytuje průměrně v jednom z dvaceti domů.

WHO navrhla program prevence proti horečce dengue (16) (nazvaný „Integrated Vector Management“), který sestává z pěti odlišných částí:

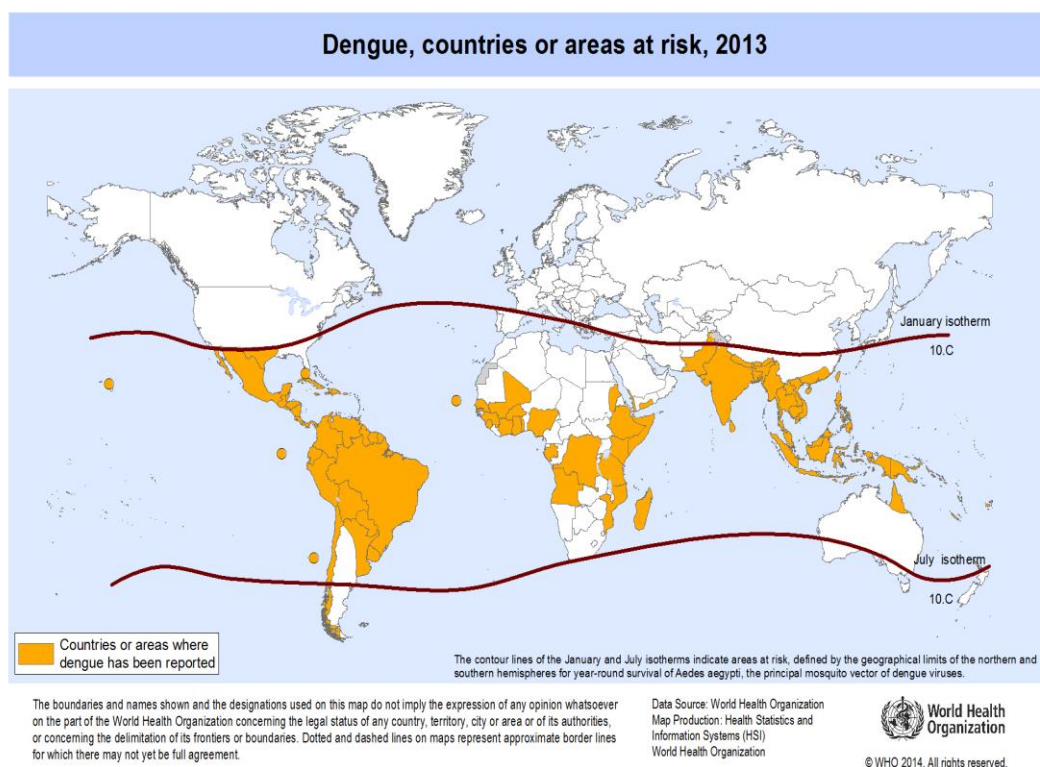
- Prosazování důležitých opatření, sociální mobilizace a legislativa, které by měly vést k posílení zdravotnických organizací a komunit.
- Všechny složky společnosti by měly spolupracovat. To zahrnuje veřejný sektor (např. vládu), soukromý sektor (např. podniky) a sektor zdravotnické péče.
- Všechny způsoby regulace nemoci by měly být integrovány tak, aby dostupné zdroje měly co největší účinek.
- Rozhodnutí by měla být činěna na základě prokazatelných faktů, aby byl boj s horečkou dengue účinný.
- Postiženým oblastem by měla být poskytnuta pomoc, aby byly schopny na potíže související s nemocí reagovat samy.

1.7 Výskyt

S horečkou dengue se můžeme setkat ve všech subtropických a tropických oblastech, ale historicky je oblastí s nejvyšším epidemickým výskytem Asie, především pak Thajsko.

Před rokem 1970 zažilo epidemii horečky dengue pouze devět zemí. Nyní je toto onemocnění endemické ve více než 100 zemích světa a to v oblasti Afriky, Severní i Jižní Ameriky, východního Středomoří, jihovýchodní Asii a západního Pacifiku. Amerika, jihovýchodní Asie a západní Tichomoří jsou pak zasaženy nejvíce.

Obrázek 2: Výskyt horečky dengue



Zdroj: <http://www.who.int/ith/en/>

1.7.1 Výskyt v Evropě a v České republice

Pokud jde o výskyt horečky dengue v Evropě, byly popsány první případy autochtonních onemocnění v roce 2010 ve Francii. Dále se epidemie horečky dengue čítající několik tisíc případů objevila i v Itálii, Chorvatsku nebo Portugalsku. Nedá se říci, že by se jednalo o něco zcela neočekávaného, vzhledem k tomu, že se ve Francii i v dalších evropských zemích vyskytují druhy komárů, které v jiných částech světa flavivirus přenášejí. Například epidemie horečky Chikungunya, která propukla v Itálii v roce 2007 ukazuje, že jiné arboviry mohou být přenášeny i v kontinentální Evropě, pokud tam byly zavlečeny.

Přestože Jižní Morava patří mezi hraniční území, na kterém je komár *Aedes albopictus* schopen z klimatického hlediska ještě přežít, v České republice nebyl doposud hlášen žádný případ autochtonního onemocnění horečkou dengue, vždy se jednalo pouze o importované případy. Nicméně počet importovaných nálezů horečkou dengue v posledních 15 letech rostl. (viz. obrázek č. 1) V roce 2004 byly nahlášeny pouze 3 případy, v roce 2013 se již jednalo o 81 případů. Většinou se jednalo o turisty, kdy nejvíce případů bylo importováno z Thajska, Malediv a Indie. Věk nemocných se pohyboval od 7 do 65 let.

1.8 Epidemie ve světě

Epidemie vznikají v endemických oblastech především v období dešťů, z toho důvodu, že samičky komára *Aedes aegypti* kladou svá vajíčka do stojaté vody. Nicméně jsou i případy, kdy epidemie horečky dengue vypukla ještě před obdobím dešťů, jako tomu bylo například na Filipínách v roce 2013. Za touto skutečností mohlo stát možné měnící se chování komárů a také to, že místní lidé skladují vodu nesprávným způsobem.

1.8.1 Epidemie v roce 2012

Ve většině oblastí Thajska došlo v roce 2012 k výraznému nárůstu případů horečky dengue. Celkově bylo hlášeno více než 59 tisíc případů. (17)

Zvýšení výskytu horečky dengue zaznamenali i v Indii, zejména ve federálních státech a oblastech: Delhi, Assam, Gujarat, Punjab a ve státě Bihar, a rovněž ve Východní Malajsii (Sibu, Sarawak).

V Kambodži zaznamenali v porovnání s rokem 2011 nárůst případů dengue o 163%. Celkem za prvních 10 měsíců roku 2012 hlásili v této zemi 39.290 případů nákazy, infekce podlehl 170 dětí. (17)

1.8.2 Epidemie v roce 2013

V roce 2013 zažil nejhorší epidemii horečky dengue jihoamerický stát Paraguay. Nakaženo bylo více než 70 tisíc obyvatel a počet nakažených byl čtyřnásobně vyšší než v roce 2012. (18)

V tomto roce onemocnělo v Brazílii 1,4 milionu obyvatel.

Více než 40 tisíc nakažených si vyžádala nezvykle silná epidemie horečky dengue ve Střední Americe. Zajímavá byla na tomto faktu skutečnost, že se nemoc rozšířila během období nezvykle suchého počasí, protože obvykle se šíří až později během období dešťů.

Počet hlášených případů v Severní a Jižní Americe, jihovýchodní Asii a v západním Tichomoří přesáhl více než 3 miliony.

1.8.3 Epidemie v roce 2014

Epidemie horečky dengue v Malajsii v roce 2014 byla údajně nejhorší v dějinách této země. Onemocnělo více než 47 tisíc lidí, což bylo 2,5x více, než v roce 2013 za stejné období.

V turisticky oblíbené Dominikánské republice se nakazilo téměř 6 tisíc osob a 58 z nich infekci podlehl.

1.8.4 Epidemie v roce 2015

Rok 2015 byl charakterizován velkými ohnisky dengue po celém světě. Na Filipínách bylo hlášeno více než 169 000 případů, což je nárůst o 59,5% oproti roku 2014 a v Malajsii více než 111 000 podezření na horečku dengue, což představuje nárůst o 16% oproti roku 2014.

Brazílie hlásila v roce 2015 více než 1,5 milionu případů, což byl přibližně 3x vyšší výskyt než v roce 2014. Také Indie zaznamenala nejhorší propuknutí horečky dengue od roku 2006 s více než 15 tisíci případy.

Ostrov Havaj hlásil 181 případů horečky dengue. (19)

V tomto roce bylo hlášeno 2,35 milionů případů jen v Severní a Jižní Americe, z toho 10 200 případů bylo diagnostikováno jako těžká forma horečky dengue, která způsobila 1181 úmrtí.

1.9 Cíl a metodika práce

Ve své práci jsem se pokusila o shrnutí dosavadních poznatků o horečce dengue, mimo jiné o jejím výskytu, diagnostice, léčbě a epidemiologii.

V posledních letech celosvětově stoupá počet případů horečky dengue a s ním i počet závažných a smrtelných průběhů tohoto onemocnění.

Jako metodiku pro praktickou část své bakalářské práce jsem si zvolila několik kazuistik. Kazuistika patří mezi výzkumné metody a zabývá se popisem jednotlivých případů, např. vznikem, průběhem a vyléčením určité choroby. Slouží jako pomoc a srovnání pro jednotlivé případy. Materiály těchto kazuistik, jsem získala při praxi na Hygienické stanici hlavního města Prahy, počty hlášených případů pak pomocí Epi-Datu.

Epi-Dat je program, který byl vypracován v letech 1990-1992 v hygienické službě k zajištění kontroly výskytu infekcí a je celostátně používán na všech odděleních epidemiologie a protiepidemických oborech hygienických stanic resp. OOVZ (Orgány ochrany veřejného zdraví) od roku 1993. Data jsou průběžně sledována na Krajských hygienických stanicích, celostátně v Národním referenčním centru pro analýzu epidemiologických dat Oddělení biostatistiky a informatiky SZÚ a jsou publikována na webových stránkách SZÚ a v časopise „Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie“ (20)

2. Praktická část

V praktické části své bakalářské práce uvádím sedm kazuistik pacientů s prokázanou horečkou dengue, kteří navštívili některou z endemických oblastí a byli následně hospitalizováni pro různé obtíže, nejčastěji pro febrilní stav.

Dva z pacientů se nakazili při pobytu v Indii, další dva z Thajska, jeden z Brazílie, jeden z Malediv a dále jeden z Bali, což odpovídá oblastem s endemickým výskytem horečky dengue.

2.1 Kazuistika č. 1

Muž, 28 let

Anamnéza

EA: Pobyt na Maledivách, krátce v Moskvě, jinak necestoval, dietní chybu neguje, tam ale místní voda nebalená, dle pacienta v ní byli prvoci a nečistoty, podobné obtíže měli i další lidé, jinak nyní nemá nikdo v okolí, kontakt s infekcí O, očkovan před odjezdem nebyl, tam poštípán hmyzem.

QA: Toho času celkem zdravý, vážněji nestonal, sledován jen u praktického lékaře, operace srdce ve 4 letech pro VVV, úraz O

RA: Bezvýznamná, bez zátěže, sledovaná onemocnění v rodině 0

NO: Pacient přichází na vyšetření pro déletrvající potíže, 2.1. letěl na Maledivy, ale již den před odletem mu nebylo dobře, měl rýmu, kašel, po příletu na Maledivy začal mít febrilní teplotu, zimnici, třesavku. Byl vyšetřen v tamější nemocnici, kde mu nasadili ATB – Cefexime, Omeprazol a Paralen. Potíže ovšem měl po celou dobu pobytu, se zhoršením stavu od 3.2. – Teplota 39°C max., zimnice, třesavka, sušší kašel, nauzea, zvracení, průjem – stolice řídká, vodnatá do 10x/den, nyní je trochu lepší. Uvádí bolesti hlavy při teplotě a slabost končetin – DK, hůř chodí.

Status: V době přijetí afebrilní, krevní tlak v normě, komunikuje normálně, neurologicky v normě, hůř chodí. Dýchání čisté, sklípkovité, břicho měkké, nebolestivé, hůř chodí.

Průběh: Přijat k hospitalizaci pro febrilní stav s řídkými stolicemi po návratu z Malediv k vyloučení importované nákazy. Po přijetí bez teplot, po infusní terapii hydratace zlepšena. Laboratorně hepatopatie, vyloučena infekční hepatitida A, B, C. Mikroskopické vyšetření vyloučilo malárii, virus chřipky A+B nepotvrzen.

Diagnosy: K vyloučení importované nákazy po návratu z Malediv, susp. nekomplikovaný průběh horečky Dengue.

Závěr: V testech sérologicky potvrzena horečka dengue, NS1 antigen pozitivní, IgM pozitivní. Pacient byl hospitalizován od 5.2.2015 do 9.2.2015.

2.2 Kazuistika č. 2

Muž, 40 let

Anamnéza

No: Pacient byl na turistickém pobytu v Indonésii- 3 týdny. Již tam měl problém s LDK (otok, zánět) – vyšetřen tam – dostal ATB – snad infekce po poštípání hmyzem – od 23.2. užívá Cefuroxim 500 mg 2x denně, předtím užíval Doxycyklin jako antimalarickou profylaxi, ta vysazena. Očkován na tetanus snad jen v dětství, před cestou, naposledy asi před 2-3 lety hepatitidy, žlutá zimnice, snad i břišní tyfus v roce 1999. Nyní před cestou nebyl v očkovacím centru. Od 25.2. teploty – do letadla si vzal Ibuprofen, dnes ráno ve 4 hod. teplota 39°C, antipyretika si dnes nevezal, DK – mírné zlepšení, ale trvá otok LDK.

Status: V době přijetí teplota 39,8°C, krevní tlak v normě, orientován, hydratace lehce snížena, mírně huhňá – rýma, bez dušnosti, kůže DK – krusty po poštípání hmyzem. LDK oteklá, nos zahleněn, hrdlo klidné, sliznice sušší, tonzily nezvětšeny, bez povlaků, dýchání čisté, sklípkovité, břicho měkké, nebolestivé.

Průběh: Pacient s výše uvedenou anamnézou byl přijat pro febrilie a otok LDK po návratu z Indonésie. Laboratorní výsledky nesvědčí pro bakteriální infekci. Vzhledem k flegmonózním projevům na levém bérci (UTZ vyloučena trombóza), přeléčen empiricky Clindamycinem. Po ATB terapii přechodně průjmovitá stolice, kultivačně Clostridia negativní, na symptomatické terapii se stolice upravily k normě. Pacient po dobu celé hospitalizace kompenzovaný, bez krvácivých projevů. Teploty po přijetí 39°C, v dalším průběhu subfebrilní, poslední dny již bez teploty. Laboratorně přechodně leukopenie a mírná trombocytopenie při základním onemocnění, kontrolní

krvní obraz v normě. Po přijetí vzhledem k anamnéze přeočkován proti tetanu. Propuštěn v dobrém celkovém stavu do domácí péče.

Diagnóza: Mikroskopicky vyloučena malárie, potvrzena diagnóza horečky dengue – ELISA pozitivní antigen NS1.

Závěr: Průkaz anti dengue IgM ELISA byl negativní, průkaz anti dengue IgG ELISA byl také negativní. Pozitivní byl průkaz antigenu NS1. Pacient byl hospitalizován od 26.2.2015 do 5.3.2015.

2.3 Kazuistika č. 3

Muž, 36 let

Anamnéza:

EA: od 1.1.2015 do do 23.2.2015 pobyt v Jižní Americe - Chile, Paraguay, Argentina, Uruguay, Brazílie i v tropických pralesích, kde je výskyt dengue a byl poštípán komár, stravoval se na cestách, spal v hotelích. Očkován proti žluté zimnici, tyfu a snad před 6 lety 1x vakcínou proti VHA.

NO: 23.2. návrat z Brazílie, od rána se necítí dobře, po návratu domů z práce spal, po probuzení teplota 39,3°C zimnici neměl, nezvracel, GIT potíže a dysurii nejuje. Nekašle, myalgií, artralgií nejuje. Bolest v krku nemá. Bolest hlavy.

Status: Dobré výživy, hydratace dobrá, kůže zpocená, opálená, v dekoltu a na zádech diskrétní drobné vyrážky, svědící, dle pacienta měl občas vyrážku i v Brazílii. Krvácivé projevy nemá. Orientován, bez známek neuroinfekce. Hrdlo mírně nastříklé, tonzily nezvětšeny. Dýchání bez vedlejších fenoménů. Břicho klidné.

Průběh: 35 letý muž přijatý pro febrilní stav a makulopapulózní exantém po návratu z Jižní Ameriky. Dle epidemiologické anamnézy suspektně horečka dengue. Malárie vyloučena. V průběhu hospitalizace ustoupily teploty, celkový stav pacienta se zlepšil. kontrolní laboratorní výsledky bez patologických změn, bez poklesu v krevním obraze. Pacient propuštěn domů v celkově dobrém stavu. O všem informován, souhlasí.

Závěr: Později diagnosticky potvrzena horečka dengue, díky pozitivnímu testu na antigen NS1. Průkaz IgG a IgM negativní. Pacient byl hospitalizován od 25.2.2015 do 27.2.2015.

2.4 Kazuistika č. 4

Žena, 39 let

Anamnéza:

EA: O kontaktu s infekční nemocí neví, do kontaktu se zvířaty nepřichází. Od 14.12. do 9.1.2015 pobývala v Indonésii, cestovala i v přírodě, bydlela v hotelích nižší kategorii, měla místní stravu, pila balenou vodu, opakovaně v posledních letech cestovala po Jihovýchodní Asii, několikrát poštipána nějakým hmyzem, neví jakým, klíště vloni 0. Během pobytu v Indonésii byla bez potíží. Antimalarickou profylaxi neměla.

OA: bez trvalé medikace, očkování základní + VHA, VHB, břišní tyfus, meningokok (blíže neví)

NO: 13.1. u nás vyšetřena poprvé pro febrilní stav trvající od 11.1. s úvodní cefaleou a zvracením, únavou a bolestmi kloubů, svalů. Provedeno laboratorní vyšetření, viz dokumentace, nálezy susp. z probíhající virózy, ponechána symptomatická léčba. Dnes kontrola, udává zhoršení stavu, únava progreduje, má bolesti v epigastriu, není schopná PO příjmu, trochu pije, nejí, vyčerpaná. Na teplotu občas Paralen, jinak bez medikace

Status: Unavená, anikterická, bez exantému, normální kontakt, opálená, spojivky dobře prokrvené, hrdlo klidné, sliznice vlhké, čisté, hmatné drobné měkké uzlinky krční. Krevní tlak v normě, břicho měkké, palp. citlivé v epigastriu. DK bez otoků a zánětu, šije volná.

Průběh: 39 letá pacientka přijatá pro febrilní stav, únavu, po návratu z cesty po Indonésii. Laboratorně nízké CRP, v KO leukopenie, monocytóza, mírně zvýšené jaterní testy vč. LDH. EKG v normě, UZ břicha s normálním nálezem, malárie neprokázána. Při febrilní špičce další odběry na malárii, které opět

negativní. Klinicky trvají subfebrilie, celkově zlepšena, nově exantém na HKk a DKk, v trvání 2 dny. Dodatečně udává, že byla počátkem 1/2015 pokousána opicí, nekrvavé poranění, ale ve velmi rizikové lokalitě, indikováno zahájení kompletní antirabické profylaxe, snáší dobře. Klinicky potíže ustoupily. Sérologie dengue negativní, ale pozitivní antigen, hodnotíme jako možnou počínající infekci, doplníme ambulantně párové sérum. Při propuštění afebrilní, lucidní, nártý DKk se zbytky exantému, jinak kůže čistá, neurologický nález v normě. Předána do péče PL a naší ambulance.

Diagnóza: U pacientky sérologie dengue: IgM negativní, IgG negativní, antigen NS1 pozitivní.

Závěr: U pacientky prokázán pozitivní antigen NS1, negativní sérologie. Pacientka byla hospitalizovaná od 15.1.2015 do 20.1.2015.

2.5 Kazuistika č. 5

Muž, 36 let

Anamnéza:

EA: Nyní cestoval Bali/JV Asie od 5.4. do 27.4. 2015. A infekčním onemocněním v kontaktu – poštípán komáry, antimalarika neměl, očkován VHA. Opakovaně pobyty v JV Asii 201č, Malajsie 2009, o prodělané dengue neví, malárii neměl, přítelkyně se necítí také dobře.

No: Pobyt v Jihovýchodní Asii, Bali do 26.4. Teploty od 26.4., po návratu, denně špičky febrilní nad 39°C, kontinuálně až 40°C, užíval Paralen, Coldrex každé 4 hodiny, suchý kaše od 26.4., dušnost neguje. Dnes pozoroval exantém v oblasti trupu. Také má nauzeu a zvracel 2x denně.

Status: Afebrilní, při vědomí, lucidní, plně orientovaný, spolupracující, psychický stav v normě, kontakt dobrý, hydratace v normě. Kůže solární hyperpigmentace, v oblasti dekoltu a trupu erytém (těžko hodnotit v terénu opálení), bez známek krvácení, anikterická, bez cyanózy. oči, uši, nos bez sekrece, jazyk růžový, vlhký, bělavě povleklý, plazí středem, hrdlo nastříklé, tonzily nezvětšeny, dýchání čisté, sklípkové, břicho měkké, volně prohmatné, nebolestivé.

Průběh: Pacient přijat pro febrilní stav, exantém, pobyt v Jihovýchodní Asii. Vstupně proveden rychlotest na malárii – ten negativní. Laboratorně vstupně hraniční hodnota trombocytů.

Diagnóza: Sérologie horečky dengue u pacienta potvrdila akutní infekci, IgM a NS1 antigen pozitivní. Sekundárně zjištěna trombocytopenie.

Závěr: U pacienta prokázán IgM a NS1 antigen pozitivní. Pacient byl hospitalizován od 30.4.2015 do 5.5.2015.

2.6 Kazuistika č. 6

Muž, 28 let

Anamnéza:

EA: Kontakt s infekčním onemocněním neguje – před 5 lety pobýval v USA a Kanadě, před 3,5 lety v Maroku, minulé dva měsíce v Thajsku, očkovan proti VHA+VHB, není očkovan proti tyfu ani vzteklině, antimalarika nebral.

NO: 25.4. byl na ostrově Ko Chang na výletě se slony, se kterými se i koupal ve vyschlé řece, ale vody se nenapil. Den nato jel klimatizovaným busem zpět do Bankoku, již během jízdy pociťoval, že na něj něco „leze“ jako kdyby se o něj pokoušela chřipka. Po příjezdu na hotel pociťoval horečku a potil se, ale třesavku ani zimnici neměl. Vzal si Paralen s efektem. Hned ten den letěl zpět do Prahy. Po návratu asi týden horečky s maximem 39.9°C, kdy měl i bolesti hlavy, ale Paralen nebral asi 4 dny, pak už si ho začal brát, též si vzal 2x i Ibalgin. také měl bolesti zad a mírné artralgie a myalgie, ale spíše palčivost. Má mírné svědění kůže, která je suchá, ale vyrážku neměl. Poslední 2 dny nemá horečku, ale potí se, až ho to i vzbudí ze spaní. Průjem ani zvracená neměl, ani dysurie, ale má svědění konečníku od návratu. Stolice je formovaná, bez příměsi krve hlenu či parazitů. Neměl kašel, dušnost, ani rýmu nebo bolest na hrudi, v krku ho nebolelo. Pociťuje únavu a slabost. Během pobytu poštipán hmyzem.

Diagnóza: U pacienta IgM pozitivní, antigen NS1 pozitivní.

Závěr: U pacienta prokázána již odeznívající horečka dengue po návratu z Thajska. Tento pacient byl ošetřen pouze ambulantně.

2.7 Kazuistika č. 7

Žena, 26 let

Anamnéza:

EA: Pobyt v Thajsku od 17.3. do 29.3.2015. Potíže začaly již tam, podobné potíže měla kolegyně, byla tam hospitalizovaná, jinak nikdo potíže nemá. Kontakt s infekcí 0, tam poštípána hmyzem.

NO: Pacientka vyšetřena včera na akutní ambulanci pro febrilní stav po návratu z Thajska. Obtíže trvají od 27.3., teplota 39,2°C, zimnice, třesavka, celková nevěle, schvácenost, bolesti celého těla. Bez dalších příznaků. Asi 8 dnů má na DK a na pravém rameni menší kožní defekty, vyšetřena na kožním. Dnes přichází pro zhoršení stavu, ráno teplota 40°C, bolí jí hlava, celé tělo. Výraznější respirační potíže nemá. včera také menší gynekologické špinění. Trpí nechutenstvím a nauzeou. Málo jí, snaží se pít. Vzhledem k celkovému stavu přijata k hospitalizaci.

Status: Teplota 36,7°C, tlak v normě, plně při vědomé, orientovaná, spolupracuje, lucidní, klidná, hydratace v normě, kůže opálená. Na levé DK erytém s lehce poškozeným kožním krytem, bez reakce okolí (dle slov pacientky měla před odletem 18 takových ložisek po těle), menší ložisko také na levém rameni, bez ikteru, cyanózy, krvácivých projevů a exantému, dýchání čisté, sklípkovité, břicho měkké, volně prohmatné, nebolestivé.

Průběh: Pacientka přijatá febrilní, schvácená, lehce nastříklé hrdlo, na kůži 2 mokvající ložiska, ale bez exantému. V dalším průběhu již bez teplot, klinicky velmi zlepšena. Laboratorně progreduje elevace jaterních testů, proto doplněn panel hepatitid s negativním nálezem. Kontrolní jaterní testy již s poklesem, počet trombocytů upraven.

Diagnóza: Pozitivní NS1 antigen.

Závěr: U pacientky prokázána horečka dengue. Pacientka byl hospitalizovaná od 1.4.2015 do 7.4.2015.

3. Diskuse

Klasická horečka dengue, neboli benigní dengue, je charakterizována febrilním stavem s bolestmi hlavy, svalstva, zvracením, dále pak typickým makulopapulózním, petechiálním nebo erytematózním exantémem. Ten se však objevuje až ve druhé fázi nemoci. Objevují se i drobné známky krvácení (kožní léze, hematurie). Často se setkáme s jaterní lézí, občas jsou přítomny neurologické symptomy. Exantém vymizí zhruba za tři až čtyři dny po ústupu teplot.

Dle těchto příznaků měli všichni pacienti uvedení v kazuistikách benigní horečku dengue.

Ze sedmi zde uvedených kazuistik, si horečku dengue nejčastěji přivezli pacienti z pobytu v Thajsku nebo Indii, což odpovídá endemickému výskytu horečky dengue.

Všichni zde uvedení pacienti byli v zemích, kde se nakazili v rámci turistického pobytu a jednalo se o dvě ženy a pět mužů.

Pokud jde o délku pobytu v zahraničí, byly to nejčastěji 2 až 3 týdny, kromě pacienta z kazuistiky č. 1, o kterém víme, že odjel na Maledivy 21.1.2015 a pro potíže byl vyšetřen 5.2.2015, ale nevíme, kdy přesně se vrátil zpět do České republiky.

Vzhledem k tomu, že inkubační doba horečky dengue se pohybuje nejčastěji v rozmezí 4–7 dní, byli někteří z pacientů vyšetřeni s již doznívající horečkou dengue.

Všichni z pacientů potvrdili, že byli poštípani hmyzem, nikdo z nich neměl krvácivé projevy. Všichni pacienti měli horečku a to až 40°C, dva pacienti měli i zimnici a třesavku. Čtyři pacienti pociťovali nauzeu a tři z nich i zvraceli. Pět pacientů mělo exantém nebo erytém, u jedné z pacientek se exantém objevil až po hospitalizaci, tři pacienti s exantémem měli trombocytopenii.

Tři pacienti měli bolesti hlavy, svalů nebo kloubů.

Co se týče rychlosti diagnostiky, tak nejrychleji byla horečka dengue diagnostikována do dvou dnů od přijetí pacienta k hospitalizaci, nejdéle do 8 dnů, v průměru to bylo 5 dní. Horečka dengue byla ve všech případech prokázána díky pozitivnímu testu na NS1 antigen. Testy na IgM protilátky vyšly ve třech případech negativně, což může být dáno doznívající infekcí.

Jeden pacient byl ošetřen pouze ambulantně s již doznívající horečkou dengue, ostatní byli hospitalizováni a to v průměru 5 dní.

4. Závěr

Výskyt horečky vzrostl za posledních 60 let 30x. Odhaduje se, že ročně je nakaženo 390 milionů lidí. Navíc do toho čísla nejsou započítána onemocnění, která proběhnou inaparentně. (21)

Pokud jde o Českou republiku i zde je patrný nárůst i přes to, že všechna hlášená onemocnění byla importovaná. V roce 2007 bylo na území České republiky hlášeno 7 případů, v roce 2009 to bylo 15 případů a v roce 2013 dokonce 81. Nicméně o rok později počet případů klesl na 35 a v loňském roce bylo hlášeno 40 případů.

Na spoustě míst světa se horečka dengue stala již endemickým onemocněním a to i přes různá preventivní opatření. Velmi důležitá je především informovanost turistů a obyvatel žijících v oblastech s výskytem horečky dengue. Horečka dengue se vyskytuje především v tropické a subtropické Asii a Africe, v Austrálii, ve střední a jižní Americe a na některých ostrovech v Tichém oceánu a Karibiku. Výskyt horečky dengue je vázán na období dešťů, ale díky epidemii na Filipínách z roku 2013 víme, že epidemie může vypuknout i mimo období dešťů.

Vzhledem ke stále rozšiřujícímu se území, kde je schopen komár *Aedes aegypti* přežívat, můžeme do budoucna počítat s čím dál častějším výskytem autochtonních onemocnění v Evropě.

Možným řešením pro snížení počtu onemocnění by mohla být vakcína, na jejímž vývoji se pracuje již několik let.

5. Souhrn

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou výskytu onemocnění horečkou dengue. Podává základní informace o historii, mikrobiologii, laboratorní diagnostice, mechanismech a cestách přenosu, klinických formách, rizik této infekce, epidemických výskytech ve světě, možnostech prevence a vývoji vakcíny.

Bakalářská práce popisuje 7 importovaných případů horečky dengue v České republice v roce 2015. Toto onemocnění získali pacienti při turistickém pobytu v endemických oblastech (Indie, Thajsko, Bali, Brazílie a Maledivy).

Tato práce ukazuje na vzrůstající trend importovaných případů horečky dengue během posledních 10 let. Proto je důležitá znalost epidemiologie, diagnostiky a klinických projevů této infekce.

6. Summary

This bachelor's work concerned with problematic of occurrence illness dengue fever. This work try to offer survey of the basic informations about the history, mikrobiology, laboratory diagnostics, mechanism and ways of transmission, clinical forms, risk of this infection, epidemic occurrence in the World, possibility of prevention and vaccine development.

Bachelor's work describes the occurrence seven importing cases of dengue fever in Czech republic in the year 2015. This disease patients acquired during a tourist stay in endemic regions (India, Thailand, Bali, Brasil and Maldives).

This bachelor's work confirmed increasing trend of imported cases dengue fever to Czech republic during last ten years. For that reason it is important knowledge of epidemiology, diagnosis and clinical features this infection.

7. Seznam zkratek

ATB	Antibiotika
CNS	Centrální nervová soustava
CRP	C-reaktivní protein
DENV, DEN	Dengue virus
DHF	Hemoragická forma dengue
DK	Dolní končetina
DKk	Dolní končetiny
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DSS	Šokový syndrom dengue
EKG	Elektrokardiografie
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
GIT	Gastrointestinální trakt
HD	Horečka dengue
HHD	Hemoragická horečka dengue
HKk	Horní končetiny
IgG	Imunoglobulin G
IgM	Imunoglobulin M
KO	Krevní obraz
LDH	Laktátdehydrogenáza
LDK	Levá dolní končetina
NS1	Nestrukturální protein/gen
PCR	Polymérazová řetězová reakce
PO	Perorálně
RNA	Ribonukleová kyselina
SSD	Šokový syndrom dengue
UZ, UTZ	Ultrazvuk
VHA, VHB	Virová hepatitida A, B
WHO	Světová zdravotnická organizace
VVV	Vrozené vývojové vady

8. Seznam použité literatury

1. Ústav vědeckých informací. *Web Ústav vědeckých informací*. [Online] 2. 11 2015. <http://knihovna.lf2.cuni.cz>.
2. **Raška, Karel**. *Epidemiológia*. místo neznámé : Osveta, 1959. stránky 490-491.
3. **Wilder-Smith A., Schwartz E.** Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě. *Web Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě*. [Online] 2006. <https://www.zuova.cz>.
4. WikiSkripta. *Web WikiSkripta*. [Online] 29. 1 2015. <http://www.wikiskripta.eu>. ISSN 1804-6517.
5. **Mortimer, Roland**. Microscopy-UK. *Web Microscopy-UK*. [Online] 19. Únor 2015. <http://www.microscopy-uk.org.uk>.
6. **Lexová, Pavla, a další, a další**. Horečka Dengue – výskyt autochtonních onemocnění ve Francii. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie*. 7. 10 2010, 8.
7. Dengue virus. *Web Dengue virus*. [Online] <https://denguemu.wordpress.com>.
8. **Heymann David L., MD, Editor**. *Control of communicable diseases*. Washington : Amer Public Health Assn, 2015. str. 147. 978-087553-018-5.
9. **Tousecký, Peter**. Vysokoškolské kvalifikační práce. *Web Vysokoškolské kvalifikační práce*. [Online] Květen 2010. <http://theses.cz/>.
10. **MUDr.Mand'áková, Zuzana**. Zdravotnictví a medicína. *Web Zdravotnictví a medicína*. [Online] 1. Červenec 2004. <http://zdravi.euro.cz>.
11. **Mustafa, M. S.** Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Medical Journal Armed Forces India*. 24. Listopad 2014, Sv. 71, 1.
12. **Messina, Jane P., a další, a další**. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends in Microbiology*. 2014, Sv. 22, 3.
13. **Schnirring, Lisa**. Center for Infectious Disease Research and Policy. *Web Center for Infectious Disease Research and Policy*. [Online] 23. Říjen 2013. <http://www.cidrap.umn.edu>.

14. World health organization. *Web World health organization*. [Online] 15. Duben 2016. <http://www.who.int>.
15. **Capeding, Maria Rosario, a další, a další**. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014, Sv. 384, 9951.
16. **WHO**. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva : WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2009. 978 92 4 154787 1 .
17. Očkovací centrum. *Web Očkovací centrum*. [Online] 2012. <https://www.ockovacicentrum.cz>.
18. **ČTK**. Zdravotnictví a medicína. *Web Zdravotnictví a medicína*. [Online] 30. 4 2013. <http://zdravi.euro.cz>.
19. **WHO**. WHO.int. *Web WHO*. [Online] Duben 2016. <http://www.who.int>.
20. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie*. 2003-2015.
21. **Bustreo, Flavia a Kien, Marie-Paul**. World health organization. *Web World health organization*. [Online] 24. April 2016. <http://www.who.int>.

9. Seznam obrázků

Obrázek č. 1: Obrázek 1: Vývojový cyklus komára *Aedes aegypti*

Obrázek č. 2: Výskyt horečky dengue

9.1 Seznam příloh

Obrázek č. 1: Výskyt horečky dengue v České republice v letech 2003-2015

Obrázek č. 2: Dospělý komár *Aedes aegypti*

Obrázek č. 3: Vyznačení výskytu komára *Aedes aegypti* a epidemických oblastí

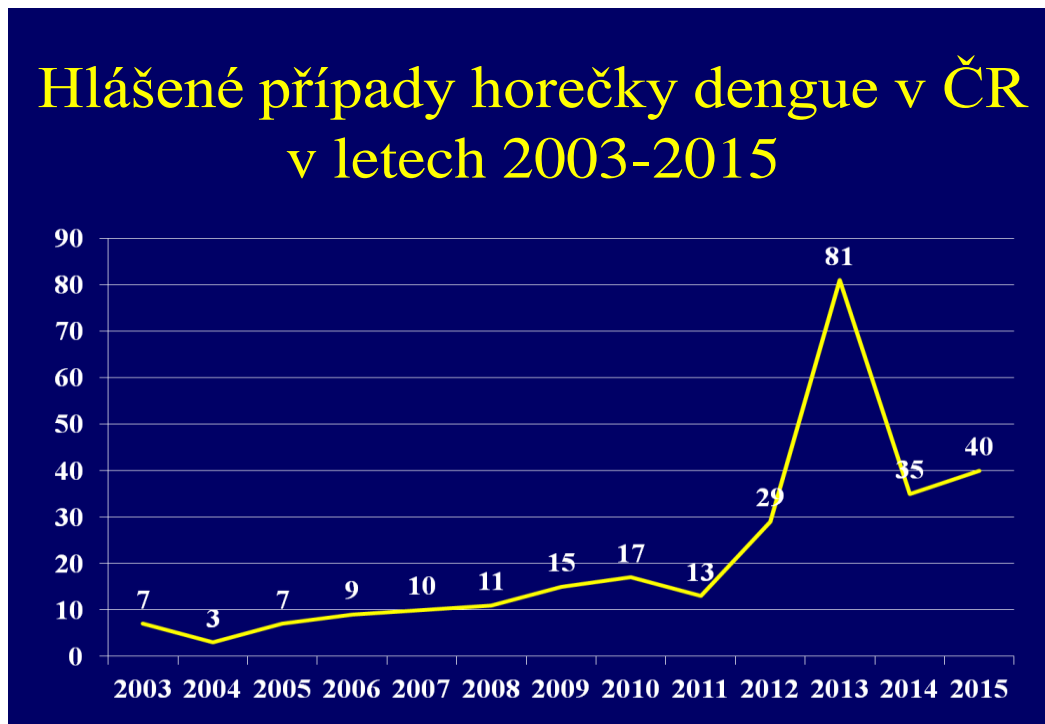
Obrázek č. 4: Výskyt jednotlivých sérotypů ve světě, a)rok 1970, b)2004

Obrázek č. 5: Charakter vyrážky v detailu

Obrázek č. 6: Virus způsobující horečku dengue

10. Přílohy

Obrázek č.1: Hlášené případy horečky dengue v České republice v letech 2003-2015



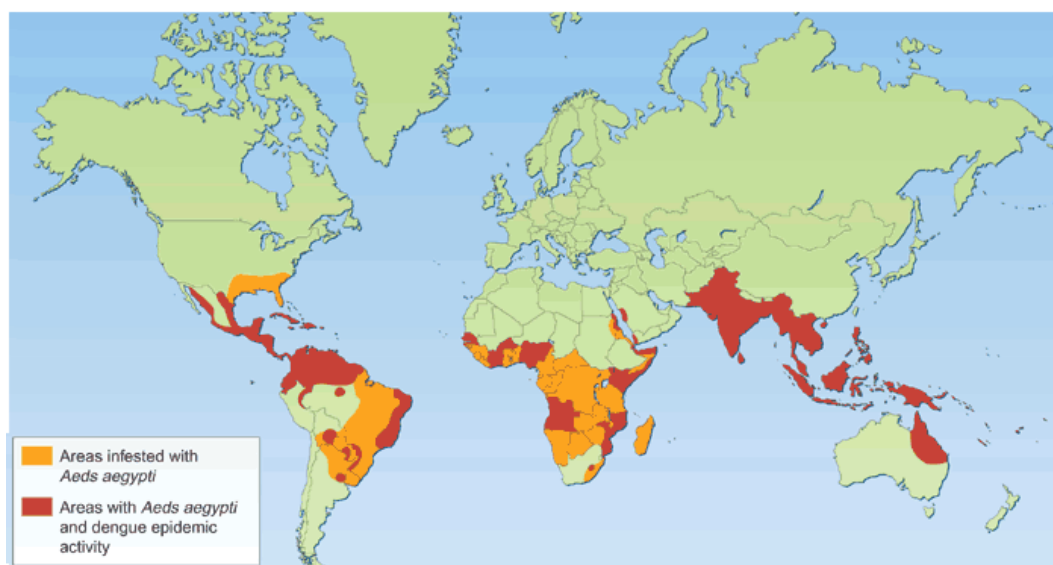
Zdroj: Epi-dat

Obrázek č. 2: Dospělý komár *Aedes aegypti*



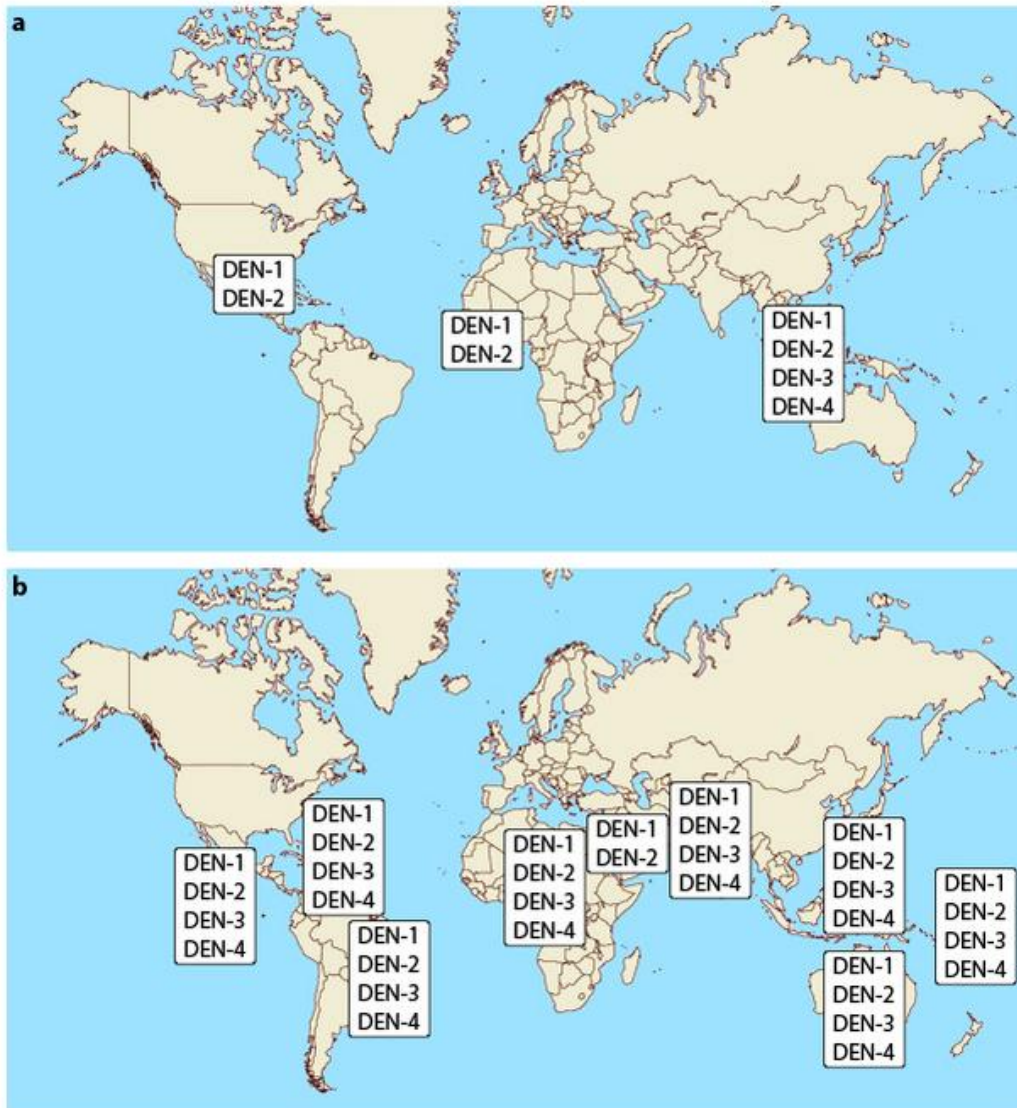
Zdroj: <http://www.berlin.de/special/gesundheit-und-beauty/gesundheit/ratgeber/3097298-212-denguefieber-ist-in-europa-angekommen.html>

Obrázek č. 3: Vyznačení výskytu komára *Aedes aegypti* a epidemických oblastí



Zdroj:http://www.nature.com/nm/journal/v10/n12s/fig_tab/nm1144_F6.html

Obrázek č. 4: Výskyt jednotlivých sérotypů ve světě, a) rok 1970, b) 2004



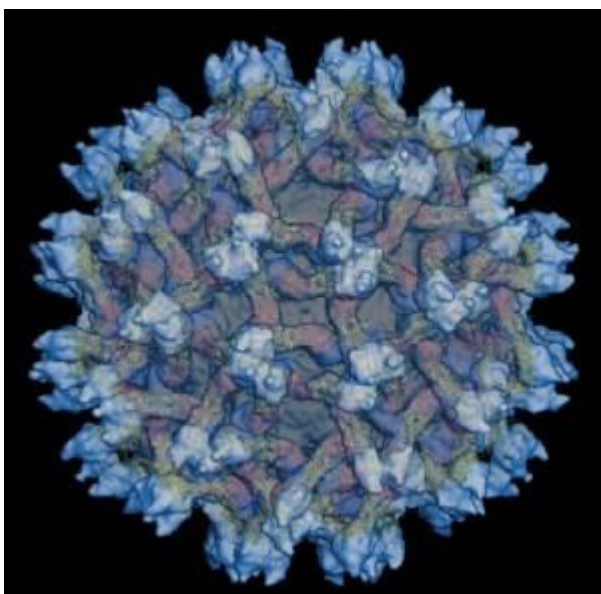
Zdroj: <http://www.nature.com/scitable/topicpage/dengue-viruses-22400925>

Obrázek č. 5: Charakter vyrážky v detailu



Zdroj: http://www.collectio-jav.estranky.cz/clanky/nemoci-z-hmyzu/horecka-dnegue-jiz-i-v-cechach_.html

Obrázek č. 6: Virus způsobující horečku dengue



Zdroj: http://www.collectio-jav.estranky.cz/clanky/nemoci-z-hmyzu/horecka-dnegue-jiz-i-v-cechach_.html