

Virové hemoragické horečky

doc. MUDr. Ladislav Machala, Ph.D.

Infekční klinika, FN na Bulovce, Praha

Virové hemoragické horečky (VHH) jsou těžké virové infekce charakterizované výskytem hemoragických komplikací a vysokou mortalitou. Vyskytují se především v tropických oblastech a jsou způsobeny virem čeledi *Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Flaviviridae* a *Bunyaviridae*. Riziko importu VHH není v našich podmínkách vysoké, ale diagnostika by byla obtížná pro malou zkušenost lékařů. Rovněž možnosti terapie, profylaxe a očkování jsou dosud velmi omezené.

Klíčová slova: virová hemoragická horečka, filovirus, arenavirus, flavivirus, bunyavirus.

Viral hemorrhagic fevers

Viral hemorrhagic fevers (VHF) are severe viral infections characterized by occurrence of hemorrhagic complications and high mortality. They occur mainly in tropical regions and are caused by virus of the families *Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Flaviviridae* and *Bunyaviridae*. The risk of import of VHF is in our conditions not high, but diagnostics of VHF would be difficult because of lack of experience among our physicians. Also the possibilities of therapy, prophylaxis and vaccination are still very limited.

Key words: viral hemorrhagic fever, filovirus, arenavirus, flavivirus, bunyavirus.

Interní Med. 2009; 11(5): 215–217

Úvod

Virové hemoragické horečky (VHH) jsou exotické infekční choroby virového původu, které jsou charakterizované horečnatým průběhem s různě vyjádřenou tendencí k rozvoji hemoragických komplikací a obvykle těžkým, nezářídka i smrtelným zakončením.

Tyto infekční choroby se vyskytují, až na výjimky, v tropických oblastech světa, ale v souvislosti se stále narůstající migrací obyvatelstva i turistického ruchu existuje reálné nebezpečí zavlečení těchto onemocnění i do naší oblasti. Vzhledem k extrémní nebezpečnosti těchto onemocnění rovněž existují oprávněné obavy ze zneužití původců některých z nich, zvl. virů horeček Ebola či Marburg, jako biologického bojového prostředku či k teroristickému útoku (1, 2).

Etiologie a patogeneze

Původci virových hemoragických horeček jsou v současné době zařazováni do 4 čeledí – *Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* a *Flaviviridae* – viz tabulka. Všechny tyto viry mají genetickou informaci uloženou v RNA a jsou vybaveny lipidovým obalem (3).

Patogeneze virových hemoragických horeček dosud není kompletně objasněna, u většiny z těchto onemocnění dochází po úvodní virémii k rozvoji více či méně závažných hemoragických komplikací, které mohou vést k těžkému postižení řady orgánů, především jater a ledvin. K smrti pak dochází obvykle následkem šokového stavu při multiorgánovém selhání s diseminovanou intravaskulární koagulopatií (4–7).

Epidemiologie

Virové hemoragické horečky se vyskytují jako sporadická onemocnění či v lokálních epidemiích především v tropických oblastech Afriky a Jižní Ameriky, jak však opakovaně ukázaly zkušenosti z minulých desetiletí, je riziko jejich zavlečení do rozvinutých zemí zcela reálné. Hemoragické horečky mohou být importovány jednak migranty, cestovateli nebo pracovníky (zdravotnický nebo vojenský personál) v oblastech endemického výskytu těchto onemocnění, nebo mohou být dovezeny s nakaženými zvířaty (8).

Onemocnění způsobené virem z čeledi *Bunyaviridae*, jako je Krymsko-konžská hemoragická horečka a hemoragická horečka s renálním syndromem, se mohou vyskytnout i v jihovýchodní Evropě (9).

Rezervoárem virů čeledi *Flaviviridae* a *Bunyaviridae* jsou různé druhy savců, zvl. hlodavci a primáti, v případě žluté zimnice a horečky dengue také člověk a vektorem jsou různí členovci, jako klíštěta a komáři.

Rovněž u virů čeledi *Arenaviridae* jsou přirozeným rezervoárem různé druhy hlodavců, ovšem k přenosu dochází bez účasti vektoru. Člověk se nakazí nejčastěji při přímém kontaktu s exkrety hlodavců (moč, trus) či vdechnutím kontaminovaného aerosolu (10, 11).

U virů čeledi *Filoviridae* není dosud zdroj ani způsob cirkulace virů v přírodě přesně znám, významnou roli však zřejmě hrají tropičtí netopýři kaloni a opice (12, 13). K interhumánnímu přenosu filovirových infekcí dochází při kon-

taktu s tělesnými tekutinami infikovaných osob a ohrožení jsou především zdravotníci a rodinní příslušníci při ošetřování pacientů nebo rituálním omývání zemřelých, jak je tradičně praktikováno africkými domorodci (14).

Klinický obraz

Vzhledem k pestrému spektru původců se příznaky jednotlivých typů hemoragických horeček do značné míry odlišují od základního schématu klinického obrazu virové hemoragické horečky, určité podobnosti však existují uvnitř jednotlivých etiologických skupin.

Virulence jednotlivých agens se liší, nejvyšší tendence ke vzniku hemoragických komplikací je u filovirových infekcí, naopak u horečky Lassa či horečky Rift Valley probíhá většina případů asymptomaticky nebo jako mírné onemocnění bez hemoragií. Rovněž u horečky dengue je výskyt hemoragických komplikací vzácný a postihuje především osoby opakovaně infikované (15, 16).

Po inkubační době, která kolísá podle etiologie od několika dní až do 3 týdnů, následuje prodromální období s necharakteristickými projevy akutního infekčního onemocnění, jako je vysoká horečka, nevolie, závratě, myalgie, pocit vyčerpání, může být přítomna i kožní vyrážka.

Po iniciačním stadiu se klinický obraz dále zhorší a příznaky se charakteristicky vyvíjí podle původce onemocnění. Nejzávažnější hemoragické projevy jsou přítomny u horeček Ebola a Marburg, kde postihují až 30% pacientů, zatímco např. u horečky Rift Valley se vyskytují pou-

Tabulka 1. Přehled, výskyt a etiologie virových hemoragických horeček

Čeď	Druh	Onemocnění	Rezervoár	Vektor	Výskyt
Flaviviridae	virus Omské HH	Omská HH	hlodavci	klíště	střední Asie
	virus horečky Kyasanurského lesa	horečka Kyasanurského lesa	hlodavci, netopýři, primáti	klíště	Indie
	virus žluté zimnice	žlutá zimnice	primáti, člověk	komár Aedes	tropy Afriky a Jižní Ameriky
	virus dengue	hemoragická horečka dengue	člověk, primáti	komár Aedes	tropy Afriky, Asie, Ameriky, Pacifická oblast
Filoviridae	virus Ebola	horečka Ebola	neznámý	neznámý	Afrika Západní Pacifik
	virus Marburg	Marburská nemoc	neznámý	neznámý	Afrika
Arenaviridae	virus Lassa	horečka Lassa	hlodavci		Afrika
	virus Machupo	Bolívijská HH	hlodavci		J. Amerika
	virus Junin	Arentinská HH	hlodavci		J. Amerika
	virus Guanarito	Venezuelská HH	hlodavci		J. Amerika
	virus Sabia	Brazílská HH	hlodavci		J. Amerika
Bunyaviridae	virus Krymsko-konžské HH	Krymsko-konžská HH	savci, ptáci	klíště	Afrika, východní Evropa, střední Asie, Mediterán
	virus horečky Rift Valley	horečka Rift Valley	přežvýkavci, hlodavci	komár	Afrika, Blízký Východ
	virus Hantaan	HH s renálním syndromem	hlodavci		Asie, Afrika, Balkán

ze u 1 % nemocných. Makulopapulární vyrážka je charakteristická zvláště pro horečku Ebola a Marburg a také pro horečku dengue. U horečky Lassa se může objevit těžká exudativní faryngitida a také těžký kašel. K postižení CNS ve formě meningoencefalitidy dochází zvláště u horečky Rift Valley, horečky Kyasanurského lesa a Omské hemoragické horečky. Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení a průjem, bývají zvl. při horečkách Ebola, Marburg, Lassa a jihoamerických hemoragických horečkách. Ikterus je typický pro žlutou zimnici, horečku Rift Valley a horečky Ebola a Marburg.

Nejhorší prognóza je u filovirových infekcí – z nemocných horečkou Ebola umírá až 90 % nemocných, vysoká smrtnost až 80 % je také u Marburské nemoci. U ostatních hemoragických horeček se smrtnost pohybuje kolem 20–40 % a nejlepší prognóza se smrtností do 5–15 % procent je u horečky Lassa, bunyavirových a flavivirových infekcí. Zvláště závažný je průběh hemoragických horeček u těhotných žen (2, 15).

Diagnóza

Podobně jako u klinického obrazu vykazují i laboratorní nálezy určitou podobnost, u jednotlivých typů hemoragických horeček ale existují i důležité rozdíly. V krevním obraze je u většiny hemoragických horeček trombocytopenie a leukopenie, ty ale obvykle chybí u horečky Lassa. Pravidelně je přítomna porucha koagulačních faktorů (prodloužený protrombinový čas, snížený fibrinogen, zvýšené fibrin-degradační produkty atd.), v biochemickém vyšetření je obvykle

elevace jaterních enzymů a bilirubinu (zvl. žlutá zimnice, horečky Rift Valley, Ebola a Marburg), proteinurie a hematurie (zvl. hemoragická horečka s renálním syndromem, horečky Ebola a Marburg) (2).

Podle charakteru případných komplikací mohou být přítomné klinické i laboratorní příznaky postižení jiných orgánů, jako například zánětlivý nález v mozkomíšním moku při postižení centrálního nervového systému (Omská hemoragická horečka, horečka Kyasanurského lesa, horečka Rift Valley) či změny na EKG při postižení srdce.

Etiologická diagnóza je možná buď přímo izolací agens na zvířeti, ve tkáňové kultuře nebo prostřednictvím PCR. Sérologická diagnostika se provádí průkazem virových antigenů nebo specifických protilátek IgM (ELISA, Western blot, nepřímá imunofluorescence) (17).

Diagnostika většiny virových hemoragických horeček není běžně dostupná, protože materiál od nemocných s těmito infekcemi lze vzhledem k extrémní nebezpečnosti agens vyšetřovat pouze ve specializovaných laboratořích za dodržení podmínek nejvyššího stupně biologické bezpečnosti (2, 18).

Terapie

Možnosti kauzální terapie jsou u virových hemoragických horeček dosud velmi omezené. V léčbě arenavirových a bunyavirových infekcí lze použít virostatikum ribavirin, na viry čeledi *Flaviviridae* a *Filoviridae* však ribavirin neúčinkuje. V léčbě jihoamerických hemoragických horeček a filovirových infekcí byl u některých pacientů

zaznamenán také pozitivní efekt podávání rekonvalescentního imunoglobulinu (2, 10).

Základem léčby všech typů virových hemoragických horeček je intenzivní podpůrná terapie spočívající v udržování parametrů vnitřního prostředí, protišokových opatřeních a případně zajištění mechanické ventilace. Invazivní diagnostické a terapeutické zákroky musí být prováděny maximálně zdrženlivě s ohledem na možnosti krvácení. Rovněž je kontraindikováno podávání přípravků s antikoagulačním účinkem (19).

Pacienti s virovými hemoragickými horečkami musí být ihned hospitalizováni na specializovaném pracovišti v jednotce pro izolaci vysoce nebezpečných nákaz. Při ošetřování pacientů je třeba maximálně dodržovat zásady bariérového protiinfekčního režimu a je nutná bezpečná dezinfekce biologického materiálu, exkrementů a předmětů, který mohly být kontaminovány. Osoby v kontaktu s virovými hemoragickými horečkami musí být izolovány po maximální délku inkubační doby (1, 20).

Prevence a profylaxe

Účinné a spolehlivé očkování je k dispozici pouze proti žluté zimnici. Proti ostatním typům virových hemoragických horeček nedospěly vakcíny dále než do stadia klinických zkoušek.

Jedinou účinnou prevencí u ostatních VHH je tedy maximální opatrnost při pobytu v oblasti endemického výskytu těchto onemocnění a vyhýbání se možnému kontaktu s infekcí. U VHH přenášených klíšťaty a komáry je to především ochrana před napadením těmito vektory.

Při expozici infekcím viry z čeledi *Arenaviridae* a *Bunyaviridae* je doporučeno profylaktické podání ribavirinu, účinnost však není zaručena (2, 11).

Podezření na virovou hemoragickou horečku musí být neprodleně hlášeno včetně hlášení na mezinárodní úrovni.

Závěr

V našich podmínkách dosud nepředstavují VHH příliš vysoké zdravotní riziko, nicméně pravděpodobnost jejich zavlečení se stále zvyšuje a s možností jejich výskytu je tedy třeba počítat. Zásadním problémem je, že případné onemocnění VHH by nemuselo být včas rozpoznáno a mohlo by tak dojít k dalšímu šíření nebezpečné infekce. Dotaz na případný pobyt v zahraničí by proto dnes měl být nedílnou součástí anamnézy. Klinické příznaky VHH jsou zvláště v prodromálním období zcela nespecifické a většina lékařů nemá s těmito infekcemi žádné praktické zkušenosti. Z těchto důvodů by tedy nikdy nemělo být po návratu ze zahraničí podceňováno žádné horečnaté onemocnění, a ošetřující lékař by proto neměl nikdy váhat konzultovat specializované pracoviště pro infekční a cestovní medicínu.

Literatura

1. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002; 287 (18): 2391–2405.
2. Viral Hemorrhagic Fever (VHF): Current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prophylaxis. www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/vhf/biofacts/vhffactsheet.html, 2008.
3. Pigott DC. Hemorrhagic fever viruses. *Crit Care Clin* 2005; 21 (4): 765–783.
4. Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol* 2005; 17 (4): 399–403.
5. Bray M, Mahanty S. Ebola hemorrhagic fever and septic shock. *J Infect Dis* 2003; 188 (11): 1613–1617.
6. Aleksandrowicz P, Wolf K, Falzarano D, et al. Viral hemorrhagic fever and vascular alterations. *Hamostaseologie* 2008; 28 (1–2): 77–84.
7. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral hemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (8): 487–498.
8. Isaacson M. Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (10): 1707–1712.
9. Crowcroft NS, Morgan D, Brown D. Viral hemorrhagic fevers in Europe-effective control requires a co-ordinated response. *Euro Surveill* 2002; 7 (3): 31–32.
10. Bausch DG, Ksiazek TG. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. *Clin Lab Med* 2002; 22 (4): 981–1020, viii.
11. Tesh RB. Viral hemorrhagic fevers of South America. *Bio-medica* 2002; 22 (3): 287–95.
12. Groseth A, Feldmann H, Strong JE. The ecology of Ebola virus. *Trends Microbiol* 2007; 15 (9): 408–416.
13. Towner JS, Pourrut X, Albarino CG, et al. Marburg virus infection detected in a common African bat. *PLoS ONE* 2007; 2 (1): e764.
14. Leffel EK, Reed DS. Marburg and Ebola viruses as aerosol threats. *Biosecur Bioterror* 2004; 2 (3): 186–191.
15. Curtis N. Viral hemorrhagic fevers caused by Lassa, Ebola and Marburg viruses. *Adv Exp Med Biol* 2006; 582: 35–44.
16. Fajfr M, Neubauerová V, Fajfrová J. Diferenciální diagnostika hemoragických horeček. *Klin mikrobiol inf lék* 2008; 14 (4): 133–137.
17. Casillas AM, Nyamathi AM, Sosa A, et al. A current review of Ebola virus: pathogenesis, clinical presentation, and diagnostic assessment. *Biol Res Nurs* 2003; 4 (4): 268–275.
18. Grolla A, Lucht A, Dick D, et al. Laboratory diagnosis of Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Bull Soc Pathol Exot* 2005; 98 (3): 205–209.
19. Feldmann H, Jones SM, Schnittler HJ, et al. Therapy and prophylaxis of Ebola virus infections. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6 (8): 823–830.
20. Woodrow CJ, Eziefula AC, Agranoff D, et al. Early risk assessment for viral hemorrhagic fever: experience at the Hospital for Tropical Diseases, London, UK. *J Infect* 2007; 54 (1): 6–11.

doc. MUDr. Ladislav Machala, Ph.D.

Infekční klinika, FN na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha
ladimachala@hotmail.com

