

Varicela: nekončící příběh

MUDr. Renata Kračmarová

Klinika infekčních nemocí FN a LF Hradec Králové

Varicela je frekventním infekčním onemocněním dětského věku. V České republice bylo v roce 2010 hlášeno více než 48 tisíc případů. Většinou má benigní průběh, s komplikacemi se setkáváme kromě imunokompromitovaných pacientů nejčastěji při infekci kojenců, dospělých osob a v souvislosti s graviditou. Varicela patří mezi preventabilní nákazy, vakcinace u nás je individuální.

Klíčová slova: varicela, herpes zoster, komplikace, virus varicella-zoster (VZV), komplikace.

Varicella: neverending story

Varicella (chickenpox) is a frequent infectious disease of children. There were reported more than 48000 cases in 2010 in Czech Republic. It usually has a benign course. We can expect complications during the infection of immunocompromised patients, infants, adults and in connection with pregnancy. Varicella is one of preventable diseases, vaccination in Czech Republic is individual.

Key words: varicella, herpes zoster, varicella-zoster virus (VZV), complication.

Pediatr. praxi 2011; 12(5): 328–331

Úvod

Je jen málo onemocnění, které jsou tak důvěrně spjaty s dětským věkem jako právě varicela. V průběhu desítek let se stala typickým reprezentantem takzvaných „běžných dětských chorob“ a anamnéza prvních let života se mnohdy omezuje právě jen na tento infek. Při frekventním výskytu varicely v populaci očekáváme automaticky nezávažný průběh a o onemocnění a možných komplikacích koluje i celá řada nepřesných nebo časem zkreslených informací. Víme o varicelle opravdu všechno?

Původce

Virus varicella-zoster (VZV) je DNA virus z čeledi Herpesviridae, řadí se mezi alfaherpesviry. Primoinfekce probíhá generalizovaně a virus po ní celoživotně perzistuje v senzitivních gangliích mozkových i míšních nervů. Latentní infekce se může kdykoliv během života aktivovat, výsledkem takové reaktive je lokalizovaný kožní výsev – herpes zoster. Po infekci dochází u vnímavého jedince k prvnímu pomnožení viru v buňkách sliznic horních dýchacích cest a transportu makrofágy do tkání retikuloendoteliálního systému, kde dojde k dalšímu pomnožení a při sekundární virémii je pak virus zavlčen do kůže a sliznic, kde vznikají charakteristické léze. Onemocnění zanechává celoživotní imunitu, k opakované infekci dochází zcela výjimečně, vesměs u osob s těžkým imunitním defektem. Těch se týká i riziko generalizace pásového oparu. První zmínky o tomto onemocnění pocházejí již z 9. století, už z konce 19. století je znám vztah mezi varicelou a pásovým oparem.

Epidemiologie

Zdrojem nákazy je nemocný člověk. Inkubační doba se pohybuje nejčastěji okolo 14–16 dní, v krajním uváděném rozmezí od 7–9 do 21–23 dnů (vždy je nutno vzít v úvahu první a poslední kontakt se zdrojem). Infekční potenciál je značný, onemocní až 90% vnímavých osob v těsnějším kontaktu (například v rodině) (1). K přenosu dochází vzdušnou cestou (kapénková infekce sekrety dýchacích cest), a to již 1 až 2 dny před manifestním výsevem, případně přímým kontaktem s nekrutými eflorescencemi. Nakažlivost přetrvává přibližně 7 dní, respektive ještě asi 4–5 dní po posledním výsevu, kdy se obvykle již všechny eflorescence zhojí krustou. Infekční je i vesikulární tekutina, v zaschlých krustách virus prokázán nebyl. U imunokompromitovaných pacientů může výsev probíhat protrahovaně a je nutno počítat s delší infekciozitou. Děti v prvních měsících života jsou většinou částečně chráněny transplacentárně přenesenými protilátkami a obvykle neonemocní, nebo u nich proběhne onemocnění velmi lehce (u těchto dětí může rovněž výjimečně dojít k opakování infekce v pozdějším věku). Větší část infekcí proběhne u předškolních a školních dětí – až 90% onemocnění se týká dětí do 13 let (1). Séropozitivita v souborech dospělých osob přesahuje 90% (1, 2). U dospělých osob má varice-

la obvykle těžší průběh s vyšší pravděpodobností komplikací. V roce 2010 bylo v ČR hlášeno 48240 případů, za první tři měsíce letošního roku již 12 920 (3). Srovnání výskytu některých typických infekcí dětského věku v posledních letech s výskytem varicely je uvedeno v tabulce 1.

Sezónní maximum výskytu se obvykle uvádí koncem zimy a v časném jarním období. Herpes zoster se v průběhu života objevuje asi u 10–20% (4) osob, které prodělaly varicelu. Bývá automaticky spojován s vyšším věkem, ale pokud dítě prodělalo varicelu, může k výsevu dojít kdykoliv v dětství, častěji u dětí s buněčným imunodeficiem a tam, kde k akvizici viru došlo v perinatálním období. Jeho nakažlivost je významně nižší.

Klinický obraz

Po uplynutí inkubační doby se mohou nejprve objevit prodromy v podobě únavy, nevolie, teploty, někdy předchází vlastnímu výsevu neurčitý raš na kůži. Výsev probíhá typicky v několika vlnách, postihuje i křtici a sliznice, četnější bývá v místech tlaku, na končetinách a zejména akralně bývá řidší. Papuly se mění ve vesikuly v průběhu hodin, po 1–2 dnech se obsah kalí a poté morfa postupně zasychá v krustu. Současně bývají přítomna všechna stadia exantému. Teploty jsou variabilní, průběh může být febrilní od počátku, nebo se ho-

Tabulka 1. Výskyt některých infekcí dětského věku v ČR 2006–2010 (3) – absolutní počet

	2006	2007	2008	2009	2010
scarlatina	3 300	4 057	4 450	3 862	4 135
parotitida	5 172	1 297	402	357	1 067
mononukleóza	2 409	2 306	2 563	2 338	2 168
varicela	35 197	48 571	38 965	47 192	48 240

rečka objevuje až po několika dnech, kdy je většina morf ve stadiu pustul. Tady může vzestup teploty signalizovat i případnou bakteriální superinfekci. Řada dětí s mírnějším výsevem nemá teplotu vůbec. Masivní výsevy provázejí infekci u atopiků, s extrémními kožními projevy se můžeme setkat u imunokompromitovaných pacientů. U dospělých osob je výsev zpravidla intenzivní. Pro závažný průběh onemocnění s protrahovaným výsevem, postižením orgánových systémů a možným rozvojem závažných komplikací (DIC) je používán termín progresivní varicela. S takovým průběhem se můžeme setkat právě u pacientů s imunodeficiencí, mortalita se v těchto případech pohybuje od 5 do 15 % u neléčených (1, 4). Postižení sliznic dutiny ústní může u menších dětí vést i k významnému omezení perorálního příjmu, při výsevu v oblasti zevního genitálu a uretrálního ústí může lokální bolestivost při mikci vést u menších dětí až k retenci moči.

Herpes zoster

Výsev pásového oparu je obrazem reaktivace perzistující infekce VZV. K výsevu eflorescencí dochází ložiskově v oblasti inervované příslušným senzitivním nervem, podél kterého se virus šíří, nejčastěji v interkostální oblasti či podél trigeminu, typickou klinickou jednotkou je herpes zoster oticus s parézou lícního nervu (Ramsay–Huntův syndrom). Výsev je provázen neuralgiemi, které mohou dlouhodobě přetrvávat. Frekvence výskytu v dětském věku je nízká, ale i u dětí se může průběh komplikovat například meningitidou.

Varicela a gravidita

Přes vysokou séropozitivitu v populaci dospělého věku může dojít k infekci vnímavé gravidní ženy. Infekce v období embryogeneze může vést ke vzniku kongenitálních malformací, výskyt tohoto postižení (kongenitální varicelózní syndrom) je poměrně vzácný. Při onemocnění matky v posledních týdnech před porodem může virus způsobit neonatální varicelu. Kritickým intervalem je období od 5 dnů před do 2 dnů po porodu. Dojde-li k výsevu u matky v tomto období, nejsou do porodu ještě vytvořeny specifické protilátky a novorozenec je ohrožen viscerální varicelou – těžkou infekcí s postižením parenchymatózních orgánů. Při zjištění kontaktu gravidní ženy s neznámou nebo nepřesnou anamnézou je potřeba urychleně stanovit její imunitní status vyšetřením specifických IgG protilátek. V případě kontaktu vnímavé ženy v počátečním stadiu gravidity je indikována imunoprophylaxe –

podání imunoglobulinu VZV (VZIG). Stejný postup je indikován u novorozence matky, která onemocněla ve výše uvedeném kritickém intervalu, a dále u nezralých a imunokompromitovaných dětí (5). K podání VZIG by mělo dojít v co nejkratší době po kontaktu (porodu). Podání imunoglobulinu nemusí zabránit vzniku onemocnění, ale příznivě modifikuje jeho průběh a většinou i prodlouží inkubační dobu. Vlastní průběh varicely u gravidní ženy může být závažný a je zatížen častějšími komplikacemi.

Komplikace

U zdravých osob probíhá varicela ve směs benigně, vzhledem k vysokému počtu onemocnění je ale počet dětí hospitalizovaných pro některou z komplikací nezanedbatelný. Komplikace mohou být nespecifické i přímo související s etiologií. Nizozemská studie zaznamenává komplikace u 76 % hospitalizovaných dětí, z toho 37 % mělo alespoň 1 komplikaci závažného charakteru (6). Z nespecifických komplikací je asi nejčastějším důvodem k hospitalizaci hypohydratace, která bývá následkem sníženého perorálního příjmu při výsevu na sliznicích, febrilií a často i zvracení. Nejčastěji postižené jsou děti v batolecím věku. U dětí hospitalizovaných pro varicelu na našem pracovišti v letech 2001–2008 se tato příčina týkala 27 % (7).

Neurologické komplikace

Častou neurologickou komplikací varicely u dětí jsou paroxysmální projevy – febrilní křeče, ale i první manifestace či dekompenzace epileptického syndromu. Specificky při infekci VZV se setkáváme s cerebelární ataxií a varicelovou encefalitidou, popsána byla polyradikuloneuritida, myelitida (8, 9). Cerebelární ataxie se týká 1/4000 pacientů a varicelou do 15 let věku (1). Neurologické příznaky (ataxie, vertigo) se objevují do 21 dní od počátku infektu, zpravidla po týdnu, mohou být provázeny i vzestupem teploty, cefaleou, zvracením. Popisována je likvorová pleocytóza (u části dětí může chybět) a vesměs benigní průběh s úpravou do 2–4 týdnů. Od roku 2001 do roku 2008 bylo na našem pracovišti hospitalizováno s touto diagnózou (v souvislosti s varicelou) 12 dětí (7). Vyšetření DNA VZV polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) provádíme od roku 2005, až dosud jsme pozitivitu v mozkomíšním moku při klinickém obrazu cerebelární ataxie zastihli 1x (7). S těžkou varicelózní encefalitidou s poruchou vědomí a ložiskovým MR nálezem se u dětí naštěstí setkáváme vzácně.

Kazuistika

U šestileté dívky bez osobní či rodinné zátěže došlo k akvizici varicely v dětském kolektivu. Průběh byl zprvu klidný, po 3 dnech od prvního výsevu došlo k vzestupu teploty, v dalších dnech trvaly febrilie kolem 39 st. C, objevily se bolesti hlavy a šije. 7. den se již odmítala postavit, nezvracela, ale pociťovala nauzeu, byla spavá. Po přijetí na spádové dětské oddělení byla konstatována pozitivita meningeálních známek, provedené nativní CT mozku neprokázalo intrakraniální změny, v likvoru byla zastižena nevelká lymfocytární pleocytóza. Týž den po překladu již u nás ve vstupním nálezu dominuje kvalitativní porucha vědomí, minimální spontánní aktivita, kvadruhyperreflexie s hypertonem na dolních končetinách a fatická porucha, resp. mutismus. Vyšetření DNA VZV PCR v likvoru bylo negativní, MR mozku prokázalo mnohočetná mírně expandující ložiska, ne zcela typická pro zvažovanou akutní disseminovanou encefalomyelitidu. Přes negativní nález DNA bylo zachováno zajištění aciklovirem, zároveň byla ale indikována i terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIG). Porucha vědomí odezněla a obnovil se slovní kontakt, v neurostatu se ale postupně objevuje mozečková symptomatika a paréza levé horní končetiny. V trendu byl ale další vývoj včetně MR nálezu již příznivý, po 4 letech byla ukončena dispenzarice s normálním neurologickým nálezem, přetrvává pouze lehká nespecifická EEG abnormalita.

Bakteriální superinfekce

Kontaminace varicelózních morf bakteriální flórou je poměrně častá. Impetiginizace může vést až k rozsáhlejším flegmonózním projevům, obvyklým etiologickým agens je *Staphylococcus aureus*, vlastní zkušenost máme i s pneumokokovou superinfekcí. Vzácnější, ale právem nejobávanější jsou invazivní infekce *Streptococcus pyogenes*, které po vstupu agens infikovanou morfou mohou vést k rozsáhlému zánětlivému procesu charakteru nekrotizující fasciitidy a případně rozvoji syndromu toxického šoku (7, 10, 11).

Kazuistika

Pětiletý chlapec s anamnézou pylové alergie, jinak bez zátěže, onemocněl varicelou po kontaktu v mateřské škole. Den před pozorovaným výsevem si stěžoval na bolesti v krku. Od počátku byl průběh onemocnění febrilní, 5. den se objevily bolesti v šijové krajině, během dalších dvou dnů se ve stejné lokalizaci objevilo rozsáhlé prosáknutí, které omezovalo pohyb hlavou. Vstupně

byla zastižena leukocytóza a CRP 293 mg/l. Ještě po zahájení parenterální ATB léčby (PNC + oxacilin) dochází k progresi lokálních změn kontralaterálně a infraklavikulárně. Při pokračujícím procesu včetně kolikace byla po UZ a CT vyšetření indikována incize a drenáž ložiska. Z morfy v centru zánětlivých změn byl izolován *Streptococcus pyogenes* a *Staphylococcus aureus*, peroperačně pak v časovém odstupu od zahájení léčby pouze zlatý stafylokok.

Obdobně jako do měkkých tkání může být nasedající bakteriální infekce v průběhu varicely zavlečena i do kloubu (v letošním roce jsme hospitalizovali pětiletou dívku se streptokokovou artritidou loketního kloubu), ve stejné souvislosti byl popsán i spinální epidurální absces této etiologie (12).

Ostatní komplikace

Kloubní postižení nemusí rezultovat pouze z bakteriální superinfekce, výjimečná není parainfekční synovialitida, doložen je i záchyt virové DNA v synoviální tekutině pomocí PCR (13). Velmi obávanou je varicelová pneumonie, častější u dospělých, popsána byla perikarditida včetně konstriktivní (14), dále se uvádí možnost myokarditidy či hepatitidy (8). Elevace transamináz bývá poměrně častým nálezem (4). S varicelou je spojován rovněž výskyt Reyeova hepatocerebrálního syndromu. Mezi hematologickými komplikacemi v dětském věku převažuje výskyt idiopatické trombocytopenické purpury (7). Nejčastěji pozorované komplikace varicely u dětí hospitalizovaných na našem pracovišti shrnuje tabulka 2.

Diagnostika

Ke stanovení diagnózy je u varicely obvykle dostačující klinický obraz a epidemiologická souvislost. V klinicky sporných případech či při komplikacích lze identifikovat DNA viru například ve vesikulární tekutině či likvoru pomocí PCR, izolace viru se prakticky využívá už řidčeji. Možné je sérologické vyšetření, které je výhodné i k identifikaci vnímavé rizikové osoby v kontaktu.

Tabulka 2. Komplikace varicely u dětí dle četnosti, KIN FNHK 2001–2008 (7)

1.	neurologické komplikace
2.	dehydratace
3.	bakteriální kožní superinfekce
4.	ostatní
5.	trombocytopenie
6.	varicelová pneumonie

Terapie a profylaxe

V absolutní většině případů je dostačující terapie symptomatická. Kontraindikace podávání kyseliny acetylsalicylové při varicelle pro souvislost s rozvojem Reyeova syndromu je již řadu let dostatečně známá, ale nově se v publikovaných případech invazivních streptokokových komplikací varicely objevují informace o předcházející léčbě nesteroidními antirevmatiky (7, 15). Mezi rodiči nemocných dětí i pediatry je stále oblíbená aplikace extern na bázi tekutého pudru, faktický přínos je ale sporný, některé eflorescence se pod silnou zaschlou vrstvou mohou hůře hojit a pruritus mírní efektivněji antihistaminika. Virostatika (aciklovir) jsou indikována v případě závažného průběhu s komplikacemi a tam, kde lze takový průběh předpokládat. Mezi indikace léčby patří i onemocnění v graviditě.

Inhibitor thymidinkinázy aciklovir (Herpesin, Zovirax) je dostupný k parenterálnímu i perorálnímu podání a je vesměs velmi dobře tolerován s minimem nežádoucích reakcí. V praxi již několik let nepříznivě pocítujeme absenci tekuté perorální lékové formy (sirupu či suspenze) pro menší děti. Použít lze i další virostatika – valaciklovir nebo famciklovir, pro případy rezistence je vyhrazen foscarnet. Při známkách impetiginizace je namíste antibiotická léčba.

Indikace podání VZIG je uvedena výše. Je nutno připomenout, že tento postup je nákladný a obtíže může činit i relativně špatná dostupnost. Doba potřebná k jeho zajištění pak komplikuje podání v optimálním časovém intervalu. Jako kompromisní řešení se uvádí možnost podání IVIG (5). Absolutní indikací VZIG zůstává podání novorozenci při onemocnění matky ve zmíněném perinatálním období.

Možnosti prevence

Jistě nejúčinnější možností, jak snížit výskyt varicely a redukovat počet závažných komplikací, které vyžadují hospitalizaci a mnohdy i nákladnou péči, se již řadu let jeví být aktivní imunizace živou oslabenou vakcínou, kterou lze podat v dvoudávkovém schématu buď izolovaně v individuálním termínu, nebo jako součást kombinované vakcíny v batolecím věku. Zkušenosti států, které již zařadily vakcínu do pravidelného očkování (například USA), jsou v tomto směru velmi příznivé. S ohledem na narůstající frekvenci komplikací v dospělosti je jistě vhodným řešením i očkování dětí, které neprodělaly varicelu do ukončení školního věku.

Závěr

V podmínkách našeho státu, který zatím není zavedení plošné vakcinace příliš nakloněn, bude varicela ještě dlouho nekončícím příběhem ordinací dětských lékařů. Naše úsilí by tedy mělo být zaměřeno na edukaci, podporu individuální vakcinace a včasné rozpoznávání možných komplikací s potřebou cílené terapie.

Literatura

1. Whitley RJ. Varicella-Zoster Virus. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, seventh edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2010; 1963–1971.

2. García-Basteiro AL, Bayas JM, Campins M, et al. por el Grupo de Estudio de la Varicela en Hospitales de Cataluña.: Susceptibility to varicella among health care workers. Acceptability and response to vaccination. Med Clin (Barc). 2011 Apr 25.

3. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2001–2010. <http://www.szu.cz/>.

4. Marešová V. Varicela, klinický průběh a možnosti prevence. Vakcinologie 2007, 1(3): 122–128.

5. A New Product (VariZig™) for Postexposure Prophylaxis of Varicella Available Under an Investigational New Drug Application Expanded Access Protocol. 2006, 55(24): 1–2.

6. van Lier A, van der Maas NA, Rodenburg GD, et al. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. BMC Infect Dis. 2011, 5(11): 85.

7. Kosina P, Krausová J, Kračmarová R, Plíšek S. Komplikace varicely u dětí. Československá pediatrie 2009, 64(7–8): 331–336.

8. Bartošová D. Varicela (plně neštovice) a herpes zoster (pásový opar). In: Beneš J, et al. Infekční lékařství, Praha: Galén, 2009.

9. Ben-Amor S, Lammouchi T, Benslamia L, Benammou S. Post varicella zoster virus myelitis in immunocompetent patients. Neurosciences (Riyadh). 2011; 16(2): 156–158.

10. Kosina P, Plíšek S, Dostál V, et al. Invazivní streptokokové infekce. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství. 2007, 13(6): 220–224.

11. Hidalgo-Carballal A, Suárez-Mier MP. Sudden unexpected death in a child with varicella caused by necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome. Am J Forensic Med Pathol. 2006; 27(1): 93–96.

12. Quach C, Tapiero B, Noya F. Group A streptococcus spinal epidural abscess during varicella. Pediatrics 2002; 109(1): E14.

13. Luna-Pizarro D, Rodríguez-Castillo A, Pérez-Hernández E, et al. Monoarthritis of the knee with unusual lesions in adults associated with varicella-zoster virus infection. Arthroscopy 2009; 25(1): 106–108.

14. Pal RB, Ray RP, Kundu C, et al. Constrictive Pericarditis: A Rare Complication With Primary Varicella Infection. Clin Pediatr (Phila). 2011, 27.

15. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, et al. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? Acta Derm Venereol. 2008; 88(1): 26–30.

Článek doručen redakci: 18. 5. 2011
Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2011

MUDr. Renata Kračmarová
Klinika infekčních nemocí FN a LF
Sokolská 581, 50005 Hradec Králové
kracmarova@fnhk.cz