

Komplikace varicely v dětském věku

MUDr. Renata Kračmarová

Klinika infekčních nemocí FN a LF Hradec Králové

Varicela je jedním z nejčastějších dětských infekčních onemocnění u nás. K naprosté většině primoinfekcí virem varicella-zoster (VZV) dojde v dětském věku a průběh je zpravidla benigní. Komplikace můžeme očekávat u dospělých, nejmladších dětí, imunokompromitovaných pacientů a v souvislosti s graviditou, ale setkáváme se s nimi i u dosud zdravých dětí. Pro rizikové skupiny je typický častější výskyt pneumonitidy. Závažný problém představuje bakteriální superinfekce výsevu s dominantním zastoupením streptokokové a stafylokokové etiologie, která může vést k ložiskovému poškození měkkých tkání či závažné generalizované infekci. Z neurologických komplikací se u dětí nejčastěji vyskytuje benigní cerebelární ataxie. Vzácná VZV vaskulitida, produktivní virová infekce cévní stěny, může být příčinou ischemické cévní mozkové příhody. Nejúčinnějším způsobem redukce počtu závažných komplikací varicely v dětské populaci zůstává aktivní imunizace.

Klíčová slova: varicela, komplikace, virus varicella-zoster.

Varicella complications in children

Varicella (chickenpox) is a common infectious disease of childhood. Primary varicella zoster virus infection appears most often in children and the course of the disease is usually benign. Complications can be expected in well known risk groups – adults, newborns and infants, immunocompromised patients and during pregnancy – even though in otherwise healthy child the course of varicella may be complicated. A higher incidence of pneumonia is typical for risk group patients. A secondary bacterial infection of skin lesions (usually streptococcal or staphylococcal) presents another serious complication that may lead to focal soft tissue involvement or to severe generalised infection. Among possible neurological complications, cerebellar ataxia is the most frequent one in children and usually has a good outcome. VZV vasculopathy, a productive viral infection of cerebral arteries, comes rarely on and can cause ischaemic strokes even in children. Active immunisation still remains the most effective way to reduce the number of severe varicella complications in children.

Key words: chickenpox, complications, virus varicella-zoster.

Úvod

Varicela patří mezi onemocnění, která jsou od nepaměti spjata s dětským věkem. Na rozdíl od jiných dětských infekcí, její frekvenci u nás neovlivnily ani zlepšující se sociální a hygienické podmínky populace ani medicínský pokrok včetně vývoje vakcíny a její zavedení do praxe. Vakcinace je v České republice fakultativní a poměrně málo využívaná. Jedním z důvodů nedostatečného zájmu o vakcinaci je patrně i fakt, že převážná většina z oněch přibližně 40 000 tisíc případů ročně hlášených onemocnění (v posledních deseti letech od 35 197 v roce 2006 do 51 617 v roce 2014) probíhá benigně (1). Rizika

závažného či komplikovaného průběhu jsou známá a automaticky spojovaná pouze s určitými skupinami pacientů. Realita pak může snadno překvapit rodiče i dětského lékaře.

Primoinfekce virem varicella-zoster (VZV) probíhá generalizovaně. Virus se primárně pomnožuje v buňkách sliznice horních dýchacích cest, makrofágy je transportován do tkání retikuloendoteliálního systému a při sekundární virémii se dostává do kůže a sliznic, kde dochází k tvorbě typických lézí. Onemocnění zanechává celoživotní imunitu, ale akvírovaný virus perzistuje v senzitivních gangliích mozkových i míšních nervů s možností reaktive v podobě lokali-

zovaných kožních lézí – herpes zoster. Virus se přenáší sekrety dýchacích cest, infekční je rovněž vezikulární tekutina. Většina onemocnění se týká dětí do 10 let, pouze asi 2 % jsou starší 20 let (2). Séroprevalence v dospělé populaci přesahuje 90 % (3). Komplikace varicely mohou být nespecifické i přímo souviset s etiologií.

Nespecifické komplikace a orgánové poškození

Jednou z nejčastějších příčin hospitalizace zejména u dětí v batolecím věku u nás je dehydratace způsobená horečkami, často se vyskytujícím zvracením a snížením perorálního

příjmu při výsevu na sliznicích dutiny ústní a faryngu. Nejčastěji postižené jsou děti v batolecím věku (4). U této věkové kategorie se při výsevu v oblasti zevního genitálu a uretrálního ústí můžeme setkat i s retencí moči, způsobenou bolestivostí při mikci. Délka a intenzita horečnaté fáze onemocnění je individuální. V průběhu onemocnění mohou být pozorovány i artralgie, výjimečná není parainfekční synovialitida, doložen je i záchyt virové DNA v synoviální tekutině (5). Velmi obávanou komplikací je varicelová pneumonitida, častější u dospělých, která se manifestuje obvykle po 4. dnu onemocnění, popsána byla perikarditida včetně konstriktivní (6), literárně bývá zmiňována možnost myokarditidy či hepatitidy (2). S varicelou je spojován rovněž výskyt Reyeova hepatocerebrálního syndromu. Mezi hematologickými komplikacemi v dětském věku převažuje výskyt idiopatické trombocytopenické purpury (ITP) (4) mnohdy s dramatickým poklesem počtu trombocytů a obvykle s velmi dobrou odpovědí na léčbu intravenózními globuliny (IVIg). Nápadný klinický obraz onemocnění a komplexní symptomatika mohou v některých případech zastřít i koincidence s jiným závažným stavem. Diagnostický problém představuje v kombinaci s varicelou například akutní apendicitida. V patogenezi se v průběhu virového infektu uplatní edém stěny s omezením cévního zásobení a obstrukcí lumen, následovaný bakteriální superinfekcí (7). Bolesti břicha a zvracení jsou zejména u menších dětí běžným doprovodem horečnatého onemocnění a jejich podcenění může vést k opoždění diagnózy náhlé příhody břišní se všemi důsledky.

Komplikace u rizikových skupin

Celkem právem má mezi laiky i odbornou veřejností horší pověst varicela dospělých. Závažnost průběhu primární VZV infekce narůstá s věkem, onemocnění dospělých se obvykle vyznačuje intenzivnějším výsevem i febriliemi, mortalita v dospělosti je až 15× vyšší než v dětském věku, což souvisí zejména s frekvencí respiračních komplikací, zvýšené riziko s sebou nese obezita a kouření, faktory, které se jistě týkají i části adolescentů v péči praktických dětských lékařů. Skupinou vyžadující mimořádnou pozornost jsou mezi (imunokompetentními) dospělými gravidní ženy. Varicelová pneumonitida se týká přibližně 10% gravidních žen, častěji ve

2. a zejména 3. trimestru, mortalita gravidních žen je opět vyšší než mortalita negravidních dospělých (8). Pro pediatra je ovšem podstatné zejména riziko intrauterinní infekce s možností našťastí vzácného kongenitálního varicelového syndromu a zejména perinatální infekce při onemocnění matky v intervalu od 5 dní před porodem do 2 dnů po porodu. Neonatální varicela, fulminantní onemocnění s viscerálním postižením, encefalitidou a vaskulopatií a mortalitou 20–30%, se jako důsledek absence pasivní imunizace mateřskými IgG bez profylaktických opatření rozvine až u 70% novorozenců (8).

U dětí se závažným imunodeficitem se můžeme setkat s tzv. progresivní varicelou, závažným průběhem onemocnění s protrahovaným výsevem a postižením více orgánových systémů. Mortalita se u neléčených pohybuje od 5 do 15% (9). Rodiny dětských onkologických pacientů jsou obvykle o riziku varicely poučeny a reakce na případný kontakt tak přichází okamžitě, s podceněním či přehlédnutím se občas setkáváme při méně závažné imunosupresivní léčbě, například u revmatologických pacientů.

Specifickou, ale početnou rizikovou skupinou jsou děti s atopickou dermatitidou, u kterých bez léčby obvykle dochází k masivnímu výsevu na ekzematických plochách, intenzivní pruritus vede k ekzoriacím a možné impetiginizaci výsevu, ke které přispívá i častější kolonizace kůže např. zlatým stafylokokem.

Bakteriální superinfekce morfy

Impetiginizace je poměrně častá i u dětí bez anamnézy atopického ekzému. Její počínající projevy bývají navíc často dlouho skryty (a rozvoj sekundární infekce facilitován) pod nánosy tekutého pudru, jehož používání u dětí s varicelou je trvale velmi populární. Impetiginizovaná morfa jako místo vstupu agens může vést k rozvoji závažné generalizované infekce i k ložiskové infekci měkkých tkání, jejichž vazba na varicelu je u dětí statisticky významná (10, 11). Dominantní je zastoupení stafylokokové a streptokokové infekce, vlastní zkušenost máme i s pneumokokovou etiologií.

Stafylokoková superinfekce vede většinou k rozvoji flegmóny, závažnou komplikací se ale stává superinfekce kmeny, které produkují některý z toxinů. Na našem pracovišti jsme již opakovaně v souvislosti s varicelou pozorovali rozvoj syndromu toxického šoku s různě zá-

Obr. 1. Kožní projevy stafylokokového syndromu toxického šoku při varicelle



važným klinickým vyjádřením. Izolovaný kmen *Staphylococcus aureus* byl následně verifikovaný jako hyperproducent toxinu TSST-1. Prvním příznakem zde bývá změna charakteru kožních projevů: vedle varicely se objevuje erythrodermie či skarlatiniformní exantém s nápadným bílým dermatografizmem (**obrázek 1**) a současně dochází ke zhoršení stavu s hypotenzí, gastrointestinální symptomatikou a projevy víceorgánového postižení (rhabdomyolýza, renální a hepatální léze, encefalopatie...).

Kazuistika 1

U sedmiletého chlapce s atopickým ekzémem, který jinak dosud vážněji nestonal, dochází od druhého dne pozorovaného výsevu varicely k opakovanému vzestupu teploty nad 40°C a zvracení. V laboratorním nálezu dominuje vysoká zánětlivá aktivita (leukocytóza, CRP 212 mg/l, FW 48/110). Klinický stav se rychle horší, objevuje se meningismus, somnolence, myalgie, stav vede k podezření na bakteriální meningitidu. Na kůži se ale objevuje současně s dalšími vesikulami i difúzní skarlatiniformní raš, ve kštici nalézáme při přijetí starší impetiginizovanou morfu s krustou. Likvorový nálezu neguje předpokládanou neuroinfekci, po zahájení protivirové a protistafylokokové léčby se stav rychle upravuje. Z horních dýchacích cest a morfy ve kštici je dodatečně kultivačně prokázán *Staphylococcus aureus*.

Exfoliatiny produkuje asi 5% kmenů *Staphylococcus aureus*. Závažné generalizované postižení kůže při této infekci je známé u novorozenců a nejmenších dětí jako SSSS (Staphylococcal Scaled Skin Syndrome), pemphigus neonatorum nebo Ritterův syndrom. Proteolytický efekt toxinu je vázaný na desmoglein1, jehož relativní množství v kůži se liší s věkem a může vysvětlit zvýšený výskyt onemocnění v nejnižších věkových kategoriích

(12). Superinfekce varicely těmito kmeny není výjimečná a vede někdy až k bizarní modifikaci kožních projevů a rovněž může vyústit v závažný stav (**obrázek 2, 3**). Na rozdíl od novorozeneckých infekcí je i přes hrozivý obraz průběh zpravidla příznivý a odpověď na cílenou antibiotickou léčbu dle našich zkušeností velmi dobrá.

Vzácnější, ale právem nejobávanější jsou invazivní infekce způsobené *Streptococcus pyogenes*. Vstup agens infikovanou morfou může vést k rozsáhlému zánětlivému procesu charakteru nekrotizující fasciitidy a případně rozvoji streptokokového syndromu toxického šoku. Vazba na varicelu je alarmující, většina případů nekrotizujících fasciitid u dětí se rozvíjí v průběhu tohoto onemocnění s patrným poklesem výskytu v očkované dětské populaci (11). Na rozdíl od asymptomatické kolonizace kůže stafylokokem v těchto případech obvykle nacházíme zdroj floridní streptokokové infekce (například tonsilofaryngitidu) u samotného pacienta či v jeho nejbližším okolí.

Kazuistika 2

Pětiletý, dosud zdravý chlapec, onemocněl varicelou po kontaktu v rodině. Od počátku výsevu je febrilní až 40 °C, 4. den výsev ustává, praktický dětský lékař vyslovuje podezření na angínu a provádí výtěr z tonsil. Další den si chlapec začíná stěžovat na bolesti pravé ruky, hybnost končetiny je zřetelně omezená, na kůži se objevuje skarlatiniformní exantém, trvá horečka. Týž den je přijat k hospitalizaci na lůžko. Při přijetí je patrna impetiginizace některých morf, otoky víček, vstupní laboratorní nález je ale relativně klidný (CRP 23 mg/l, leukocyty $15 \times 10^9/l$, 6 % tyčič). V průběhu dalších 10 hodin progreduje celotělový exantém, narůstá tachykardie, objevuje se zarudnutí a prosáknutí pravé supraklavikulární oblasti, a výrazná bolestivost pravé horní končetiny se znehybněním. Předcházejícím kultivačním vyšetřením je z tonsil potvrzen *Streptococcus pyogenes*, který nacházíme i ve změněných morfách, současně je konstatována lakunární angína i u matky dítěte. Magnetická rezonance týž den již prokazuje rozsáhlé změny měkkých tkání v postižené oblasti. Dítě je indikováno k chirurgické intervenci, peroperační nález potvrzuje diagnózu nekrotizující fasciitidy.

Obdobně jako do měkkých tkání může být nasedající bakteriální infekce v průběhu varicely zavlečena i do kloubu, impetiginizovaná morfa

může být lokalizována v blízkosti postiženého kloubu (**obrázek 4**). Na našem pracovišti jsme se setkali se streptokokovou artritidou hlezenního i loketního kloubu, v obou případech byla k sanaci nutná chirurgická intervence.

Neurologické komplikace

Frekventní neurologickou příčinou hospitalizace dítěte s varicelou jsou paroxysmální projevy, většinou febrilní křeče, ale i první manifestace či dekompenzace epileptického syndromu. Fakt, že se v případě VZV jedná o typicky neurotropní virus, vede obvykle ke zvýšené opatrnosti a rozšíření vyšetřovacího programu o lumbální punkci. Postižení centrální nervové soustavy virem varicella-zoster má u dětí nejčastěji známý charakter cerebelární ataxie, u starších dětí a adolescentů pak může relativně benigní meningitida provázet herpes zoster. Setkali jsme se i s vzácně popisovanou polyradikuloneuritidou. Cerebelární ataxie se týká 1 : 4 000 pacientů s varicelou do 15 let věku (9). Neurologické příznaky (ataxie, vertigo) se objevují do 21 dní od počátku infektu, nejčastěji po týdnu, někdy i v doprovodu bolestí hlavy a zvracení. Pleocytóza může u části dětí chybět, záchyt DNA VZV v likvoru je nekonstantní a průběh vesměs benigní, s úpravou během 2–4 týdnů. Těžká encefalitida s poruchou vědomí a ložiskovým postižením CNS je u dětí naštěstí vzácná, podobné klinické obrazy byly dle naší zkušenosti opakovaně identifikovány jako akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM). Novou zkušeností jsou pro nás VZV vaskulitidy CNS, ačkoliv se první popis VZV vaskulopatie objevil již před více než 50 lety (13). Podíl VZV vaskulitid na etiologii arteriálních ischemických lézí CNS u dětí se odhaduje až na 30 %. Nálezy jsou vztahovány k primární infekci i k herpes zoster (13). V patogenезi se zřejmě uplatňuje produktivní virová infekce cévních stěn, kde byla v medii i hladké svalovině postižených arterií prokázána DNA VZV i (elektronopticky) virové partikule (14). Zánětlivý proces vede k tvorbě stenóz, aneurysmat s možností krvácení případně disekcí. K diagnóze u dítěte s ischemickou cévní mozkovou příhodou vede nedávná anamnéza varicely a angiografický nález fokální stenózy arterie. Pleocytóza není konstantním nálezem, chybí až u třetiny pacientů, pravidlem není ani přítomnost DNA VZV v likvoru, negativní PCR nález diagnózu nevylučuje. Za potvrzující nález

Obr. 2. Superinfekce varicely kmenem *Staphylococcus aureus* produkujícím exfoliatin



Obr. 3. Superinfekce varicely kmenem *Staphylococcus aureus* produkujícím exfoliatin – postižení genitálu



Obr. 4. Streptokoková artritida hlezna, impetiginizovaná morfa v blízkosti kloubu

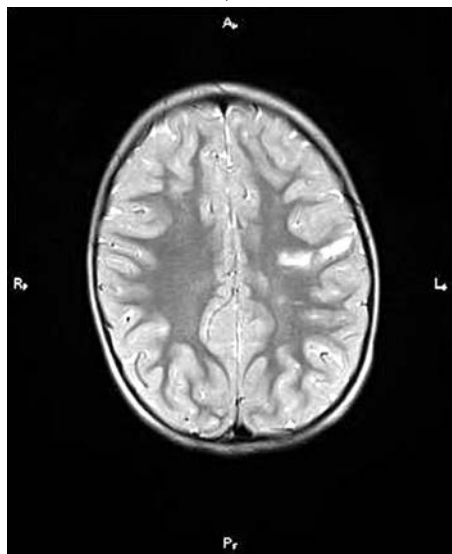


je považován vysoký titr IgG VZV v likvoru (13). Léčba zahrnuje podávání antivirotik a kortikoidů, názory na terapeutický postup se nadále vyvíjejí (**obrázek 5, 6**).

Terapie a profylaxe

V absolutní většině případů varicely je dostatečnou terapií symptomatická, i při mírném průběhu by měla být zdůrazněna potřeba klidu na lůžku. Kontraindikace podávání kyseliny acetylsalicylové při varicelle pro souvislost s rozvojem Reyeova syndromu je již řadu let dostatečně známa, ale v publikovaných případech invazivních streptokokových komplikací varicely se před časem objevily informace o předcházející léčbě nesteroidními antirevmatiky (10, 11), které jsou ale nadále podávány u většiny dětí s febrilním

Obr. 5. VZV vaskulitida: vícečetná subkortikální ischemická ložiska frontoparietálně vlevo



průběhem onemocnění. Mezi rodiči nemocných dětí i pediatri je stále oblíbená aplikace extern na bázi tekutého pudru. Zaschlá vrstva pudru ale může naopak bránit hojení a podporovat rozvoj sekundární bakteriální infekce. Ke zvládnutí pruritu jsou výhodnější antihistaminika. Antivirotika jsou indikována v případě závažného průběhu s komplikacemi a tam, kde lze takový průběh předpokládat. Mezi indikace léčby patří i onemocnění v graviditě. Inhibitor

Obr. 6. VZV vaskulitida: fokální stenózy mozkových arterií



thymidinkinázy aciclovir (Herpesin, Zovirax) je dostupný k parenterálnímu i perorálnímu podání a je vesměs velmi dobře tolerován s minimem nežádoucích reakcí. Léková forma vhodná k perorálnímu podání u menších dětí ale bohužel není k dispozici, k zajištění přesného dávkování je nutná spolupráce s lékárnou. Použít lze i další virostatika – valaciclovir nebo famciclovir, pro případy rezistence je vyhrazen foscarnet. Při známkách impetiginizace je namísto včasné kultivační vyšetření a neprodlené zahájení antibiotické léčby. Podání hyperimunního globulinu (VZIG – Varitect) je vyhrazeno pro perinatální

infekci a postkontaktní profylaxi u imunosuprimovaných a těžce nezralých dětí, případně k postkontaktní profylaxi u gravidních žen, zejména v 1. trimestru. Nejúčinnější možností, jak snížit výskyt varicely a redukovat počet závažných komplikací, je aktivní imunizace. Včasná vakcinace vnímavých žen ve fertilním věku by pak bezpečně eliminovala rizika spojená s graviditou.

Závěr

Aktivní imunizace proti VZV je v ČR poměrně málo využívána, varicela proto nadále zůstává nejčastějším dětským infekčním onemocněním. Průběh je v naprosté většině benigní, ale možnost komplikací nelze podceňovat ani u dosud zdravých dětí bez předpokládané imunoalterace. Při známém riziku je potřeba dítě včas zajistit antivirotikem, během probíhajícího onemocnění je pak důležitá kontrola klinického stavu, při které aktivně pátráme po známkách impetiginizace, případných krvácivých projevech svědčících pro možnost ITP a po odchylkách v neurostatu. Zvýšenou pozornost si zasluhují atopici a zohlednit je potřeba i další faktory, například výskyt streptokokových onemocnění v okolí dítěte. Zamezit bychom měli i nevhodnému ošetřování kůže.

LITERATURA

1. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2006-2015. <http://www.szu.cz/>
2. Bartošová D. Varicela (plané neštovice) a herpes zoster (pásový opar). In: Beneš J, et al. Infekční lékařství, Praha: Galén, 2009; 180–183.
3. García-Basteiro AL, Bayas JM, Campins M, Torres M, Serra C, Varela P, Barbé E, Vidal J. 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.
4. Kosina P, Krausová J, Kračmarová R, Plíšek S. Komplikace varicely u dětí. Československá pediatrie. 2009; 64(7–8): 331–336.
5. Bevilacqua S, Poircuitte JM, Boyer L, May T, Lascombes P, Venard V. Varicella arthritis in childhood: a case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 2011; 30(11): 980–982. doi: 10.1097/INF.0b013e318223c0d8.

6. Nasreddine RM, Mollaei CA, Bahous JN, Azar EE, Afif CM. Shingles and Pericarditis: A Rare Combination. International Journal of Clinical Medicine, 2015; 6, 322–325. <http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2015.65041>.
7. Pogorelić Z, Biocić M, Jurić I, Milunović KP, Mrkljić I. Acute appendicitis as a complication of varicella. Acta Medica (Hradec Kralove). 2012; 55(3): 150–152.
8. Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D, et al. Management of Varicella Infection (Chickenpox) in Pregnancy. Socg clinical practice guideline. No. 274, March 2012.
9. Whitley RJ. Varicella-Zoster Virus. In: Mandell D, Bennett's Principles and practice of infectious diseases, seventh edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2010; 1963–1971.
10. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. 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.
11. Eneli I, Davies HD. Epidemiology and outcome of necrotizing fasciitis in children: an active surveillance study of the Canadian Paediatric Surveillance Program. J Pediatr. 2007; 151(1): 79–84, 84.e1.
12. King RW. Chief Editor: Jeter (Jay) Pritchard Taylor, III, MD: Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. medscape Updated: Oct 28, 2015.
13. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. Lancet Neurol. 2009; 8(8): 731.
14. Nagel MA, Traktinskyi I, Azarkh Y, Kleinschmidt-DeMasters B, Hedley-Whyte T, et al. Varicella zoster virus vasculopathy: analysis of virus-infected arteries. Neurology. 2011; 77(4): 364–370.