

VARICELLA

MUDr. Daniel Dražan

Ordinace PLDD, Jindřichův Hradec

Varicella je akutní vysoce infekční celosvětově rozšířené onemocnění způsobené primární infekcí virem varicella-zoster (VZV). Po prodělání varicelly přetrvává latentní infekce v senzoryních nervových gangliích a reaktivací viru vzniká herpes zoster. Varicella postihuje převážně děti, u kterých je většinou málo závažným onemocněním, ale i u zdravého dítěte může mít komplikovaný průběh, riziko komplikací je výrazně vyšší u novorozenců, adolescentů, dospělých a imunokomprimovaných. Varicellu i herpes zoster je možné léčit protivirovými léky a oběma klinickým jednotkám lze předcházet vakcinací.

Klíčová slova: varicella, herpes zoster, zoster, varicella zoster virus, VZV, terapie, prevence, vakcinace, očkování.

VARICELLA

Varicella (chickenpox) is an acute highly contagious disease with world-wide occurrence caused by primary infection by varicella zoster virus (VZV). After varicella the latent infection persists in sensory neural ganglia and its reactivation cause herpes zoster (shingles). Varicella is primarily a childhood disease and in children it usually is self-limited, although even in a healthy child it might be complicated, the risk of complications is substantially higher in newborns, adolescents, adults and immunocompromised. Chickenpox and shingles may be treated with antiviral drugs and both clinical entities can be prevented by vaccination.

Key words: varicella, chickenpox, herpes zoster, zoster, shingles, varicella zoster virus, VZV, therapy, prevention, vaccination.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(6): 374–378

Etiologie

VZV patří mezi neurotropní humánní alfa-herpesviry. Je znám pouze 1 sérotyp, který je geneticky velmi stabilní, a člověk je jediným rezervoárem.

Epidemiologie

Varicella je celosvětově rozšířené vysoce infekční onemocnění, které většina lidí prodělá již v dětském věku, v mírných podnebných pásmech je více než 95 % dospělých vůči infekci imunní, k většině případů (kolem 75 %) dochází do 10 let věku, zvyšující věk dále zvedá podíl imunní populace. Subklinické infekce jsou vzácné, i když při mírnějším průběhu může varicella uniknout nediagnostikována.

Celosvětově každoročně onemocní varicellou asi 60 milionů lidí. V USA před zahájením plošné vakcinace onemocnělo každoročně asi 4 miliony lidí, v České republice je hlášeno 30 až 50 tisíc případů, což by znamenalo incidenci 3–5 případů na 1 000 obyvatel, tedy 3–4x nižší než v USA před zahájením plošné vakcinace. Tato nižší incidence je ale spoň z části způsobena nedostatečnou hlášeností případů a skutečný počet případů je pravděpodobně mnohem vyšší.

V mírných podnebných pásmech severní polokoule probíhají epidemie varicelly hlavně na konci zimy a začátku jara. Infekčnost dosahuje pro neimunní kontakty v domácnosti až 90 %.

Patogeneze

VZV se přenáší kapénkami, aerosolem nebo přímým kontaktem, infekčnost začíná na konci inkubační doby, 1–2 dny před nástupem charakteristické vyrážky, a končí po zhojení všech lézí krustou, většinou 3–7 dní po nástupu vyrážky.

VZV vstupuje do hostitele nasopharyngeální sliznicí a u vnímavých jedinců způsobuje téměř vždy klinické onemocnění. Inkubační doba je většinou 14–16 dní, ale pohybuje se v rozmezí 10–21 dní.

Branou infekce jsou sliznice a lymfatická tkáň horních cest dýchacích, zde se virus replikuje, následuje primární viremie s šířením do retikuloendotelového systému, při sekundární viremii je mononukleárními buňkami virus transportován do kůže, čímž vzniká charakteristická kožní vyrážka.

Po varicelle perzistuje virus v nervových senzoryních gangliích, kde může být v pozdějším životě reaktivován a způsobit herpes zoster.

KLINICKÉ MANIFESTACE

Varicella

Varicella je akutní febrilní exantémové onemocnění, většinou pro jinak zdravé děti málo závažné, s různou intenzitou kožních i systémových projevů.

Nejtypičtějším projevem varicelly je svědivá vesikulární vyrážka, většinou začínající ve křtici, na obličeji a na trupu s šířením na končetiny, která může být zpočátku doprovázena horečkou a malátností. Subklinická varicella je vzácná, téměř všichni infikovaní mají vyrážku, ale může být jen několik lézí, které uniknou nediagnostikovány. Vyrážka je ve většině případů zhojena krustami do 7 dní od nástupu.

Charakteristický exantém mohou o 1–2 dny předcházet prodromy, zejména u starších dětí a dospělých, horečka, malátnost, nevolnost, anorexie, bolest hlavy, bolest v krku, kašel, někdy mírná bolest břicha. Intenzita systémových příznaků a horečky je variabilní a mizí po 3–4 dnech.

Vyrážka začíná jako malé červené papuly, které rychle progredují ve vesikuly na erytematózní bázi,

tekutina je nejdříve čirá, později zkalená, dochází k umbilikaci, ulceraci a zhojení krustou. Nové výsevy se dělají 3–4 dny, rychle se šíří v postupných vlnách a často se vyskytují i na sliznicích. Léze na víčkách a spojivkách jsou běžné, ke korneálnímu poškození a vážnému onemocnění oka dochází vzácně. Stupeň vyrážky je velmi variabilní, průměrně bývá 200–300 lézí, může jich ale být méně než 10 nebo více než 1 500, současně se na kůži objevují všechna stadia. Počet lézí bývá vyšší a výsev trvá déle u sekundárních případů v domácnosti a u starších dětí, exantém může být extenzivnější u dětí s kožními nemocemi (ekzém, nedávná solární popálenina), hypopigmentace nebo hyperpigmentace může trvat dny až týdny, těžké jizvy jsou bez sekundární infekce vzácné. Současně s vyrážkou může být generalizovaná lymfadenopatie.

Progresivní varicella

Je těžkou komplikací infekce, s poškozením viscerálních orgánů, krvácivými projevy a protrahovaným průběhem. Prvními projevy diseminace mohou být silná bolest břicha nebo krvácivé kožní projevy. Riziko progresivní varicelly je vyšší u novorozenců, adolescentů, dospělých, gravidních a v kterémkoli věku při imunokompromisech.

Neonatální varicella

Nejvyšší riziko neonatální varicelly s vysokou mortalitou je při rozvoji varicelly u matky v období 5 dní před až 2 dny po porodu. Při této situaci je novorozenec indikován k co nejvčasnější profylaktické aplikaci varicella zoster imunního globulinu a ve chvíli prvních projevů infekce k léčbě acyklovirem. Novorozenec se může nakazit i komunitní expozicí, toto riziko je jen v případě non-imunní matky (absen-

ce transplacentárně přenesených protilátek) a s přibývajícím týdnem riziko závažného průběhu infekce velmi rychle klesá.

Kongenitální varicellový syndrom

Je vzácnou klinickou jednotkou s pravděpodobností maximálně 2 % při varicelle matky v první polovině gravidity. Při tzv. varicellové fetopatii bývá variabilní postižení kůže (charakteristické jizvy), končetin, oka a centrálního i periferního nervového systému.

Herpes zoster

Herpes zoster se projevuje stejným vesikulárním exantémem jako varicella s typickou distribucí v 1 nebo 2 sousedících dermatomech. Celoživotní riziko při varicelle v anamnéze je 10–20 %, incidence se zvyšuje s narůstajícím věkem, k 75 % případů dochází ve věku nad 45 let. U starších lidí bývá zoster bolestivý a téměř v 50 % dochází ke komplikacím, z nichž nejčastější je postherpetická neuralgie. Při imunosupresi (např. maligní onemocnění a jejich terapie, AIDS aj.) se výrazně zvyšuje riziko zosteru i pro mladší věkové kategorie, zvyšuje se pravděpodobnost recidiv a těžšího průběhu s diseminací.

U malých dětí je zoster vzácný, riziko je vyšší při mateřské varicelle ve 3. trimestru gravidity a při varicelle v kojeneckém věku. U zdravých dětí je zoster mírným onemocněním s kompletním spontánním uzdravením během 1–2 týdnů. U imunosuprimovaných dětí může herpes zoster probíhat podobně jako u dospělých, s rizikem těžkého průběhu včetně diseminace a postherpetické neuralgie.

Herpes zoster je též infekční, i když výrazně méně než varicella.

Diagnóza a diferenciální diagnóza

Ve většině případů je diagnóza při typickém průběhu varicelly klinická. Specifická laboratorní diagnostika se provádí jen v nejasných nebo závažných případech a u vysoce rizikových pacientů. Pro specifickou diagnózu se využívají sérologické a virologické metody (přímá imunofluorescence, PCR, kultivace viru).

V diferenciální diagnóze přicházejí v úvahu různá onemocnění infekční (např. diseminovaná HSV infekce, enterovirová infekce, impetigo) a neinfekční (lékové reakce, kontaktní dermatitis, pokousání hmyzem). Variola patřila před její eradikací k diferenciálně diagnostické rozvaze těžké varicelly.

Terapie

Nekomplikované případy varicelly u dětí se léčí pouze symptomaticky, nonaspirinovými antipyretiky, případně antihistaminiky, chladnými koupelemi a pečlivou hygienou.

Acyclovir inhibuje replikaci humánních herpesvirů, modifikuje průběh varicelly i zosteru, je účinný v léčbě a neinterferuje s rozvojem imunity, současně je velmi bezpečný, bez závažných nežádoucích účinků. Acyclovir je dostupný v i. v. i p. o. formě, včetně tekuté formy pro děti. K zajištění účinnosti je třeba léčbu zahájit do 24 hodin po rozvoji vyrážky, při zahájení později než 3 dny po prvních kožních projevech je účinek léčby více než sporný. Acyclovir není indikován k léčbě zdravého dítěte s varicellou vzhledem k nízkému riziku komplikací infekce, marginálnímu benefitu léčby a vysoké ceně. Antivirová terapie by měla být zvažována u všech dětí nad 13 let a dospělých, u dětí nad 12 měsíců s chronickým kožním nebo plicním onemocněním, u všech dětí léčených kortikosteroidy (včetně inhalačních nebo krátkodobé nízké dávky perorálních), při dlouhodobé terapii salicyláty, dle

některých odborníků by se měly léčit i sekundární případy v domácnosti. V případě imunokompromisu, těžké nemoci či příznacích diseminace se používá i. v. forma. Léčba acyclovirem se nedoporučuje v graviditě kromě možnosti použití při těžkých komplikacích.

Herpes zoster není nutné u zdravých dětí léčit. U dospělých se doporučuje léčba acyklovirem nebo jeho analogy (famciclovir, valacyclovir), při imunokompromisu je nutná protivirová terapie i v dětském věku. Při bolesti jsou samozřejmostí analgetika, terapie bolesti při postherpetické neuralgii může být velmi obtížná.

Komplikace

Varicella je většinou málo závažným dětským onemocněním, pravděpodobnost závažného průběhu a riziko komplikací jsou ovlivněny některými faktory, především věkem a imunním stavem pacienta. Mezi významné rizikové faktory patří gravidita (mateřská, fetální a neonatální varicella), novorozenecký věk, adolescence a dospělost a především všechny imunokompromitující stavy včetně imunosupresivní terapie. Nejdůležitějšími komplikacemi jsou progresivní varicella, sekundární akutní bakteriální infekce superficiální, invazivní i mimokožní, neurologické komplikace (nejčastěji málo závažná cerebellární ataxie, vzácnější, zato mnohem vážnější těžká hemoragická meningoencephalitis aj.), primární varicellová pneumonie (zejména u dospělých, u zdravých dětí vzácná), hematologické komplikace, kloubní komplikace a řada dalších.

Prognóza

V USA bylo před zahájením plošné vakcinace hospitalizováno 10–15 tisíc lidí ročně, v České republice je to několik set lidí. Počet úmrtí na varicellu byl v USA před zahájením plošné vakcinace kolem 100–150 ročně, v dnešní době při dostupnosti moderní terapie a plošné vakcinaci je to jen několik případů ročně, v západní Evropě umírají každoročně desítky osob, v ČR jsou úmrtí na varicellu zcela ojedinělá.

Celková smrtnost varicelly (data z USA) se uvádí 2–3 na 100 000 případů, nejnižší ve věkové kategorii s nejvyšší incidencí 1–10 let (1 : 100 000), u kojenců je smrtnost 4× vyšší, u dospělých 25× vyšší (4, resp. 25 na 100 000). Nejčastějšími příčinami úmrtí jsou pneumonie, CNS komplikace, sekundární infekce a krvácivé stavy. Nejvyšší smrtnost je u imunokompromitovaných osob.

Nejvyšší riziko komplikací, hospitalizací a nejvyšší smrtnost je v rizikových skupinách, to znamená u novorozenců, adolescentů, dospělých a imunokomprimovaných, ale v absolutních číslech dochází k nejvíce komplikacím, hospitalizacím a úmrtím u zdravých dětí bez predisponujících faktorů. Tento fakt je dán výrazně vyšší incidencí varicelly v nejméně rizikové kategorii zdravých dětí.

Prevence

Nespecifickou prevencí je přísná izolace nemocných. Všichni zdravotničtí pracovníci by měli být prokazatelně imunní vůči varicelle. Zdravotničtí pracovníci bez průkazu imunity, kteří byli exponováni varicelle a mohli by být v inkubační době, by neměli pečovat o nemocné s vysokým rizikem závažné infekce.

Vakcinace

Jediným způsobem, kterým lze kontrolovat šíření varicelly ve vnímavé populaci, je vakcinace.

VZV vakcína je dostupná více než 20 let, v USA byla zařazena do rutinního očkovacího schématu již v roce 1995 a od té doby bylo jen v USA

aplikováno více než 55 milionů dávek. Všechny na trhu dostupné vakcíny jsou založeny na oslabeném kmenu VZV Oka. V České republice je dostupná očkovač látka Varilix výrobce GSK, která je schválena k použití od 9 měsíců věku. Optimální věk pro očkování je 12–18 měsíců. V posledních studiích byl jednoznačně prokázán benefit 2. dávky vakcíny pro všechny věkové kategorie a poslední doporučení ACIP (americký poradní sbor pro imunizační postupy Centra pro kontrolu a prevenci nemocí) a AAP (Americké akademie pediatrie) z roku 2007 doporučuje 2 dávky vakcíny pro všechny věkové kategorie. Průlomové případy varicelly (varicella u očkovaného jedince) jsou většinou výrazně mírnější než varicella u neočkované osoby, 2. dávka snižuje riziko průlomové infekce 3x a o 80 % (tato čísla nemusí odpovídat zemi s jinou epidemiologickou situací, jako Česká republika s minimální proočkovaností).

V České republice jsou registrovány 2 tetravalentní vakcíny MMRV (Priorix Tetra, GlaxoSmithKline, a ProQuad, Merck & Co.). Priorix Tetra by měl být již na začátku roku 2008 dostupný na našem trhu. MMRV je výhodnou alternativou VZV a MMR vakcín.

Vakcíny proti varicelle jsou bezpečné a účinné. Cost-benefit analýzy např. v USA a Německu ukazují několikanásobnou návratnost nákladů na plošnou vakcinaci při započítání i nepřímých nákladů na varicellu (pracovní absence při ošetřování nemocných dětí, pracovní neschopnosti apod.)

WHO (World Health Organisation = Světová zdravotnická organizace) doporučuje zvážení plošné vakcinace v zemích, ve kterých je varicella poměrně významným zdravotním a ekonomickým problémem, které si mohou plošnou vakcinaci z ekonomického hlediska dovolit a ve kterých je dosažitelná vysoká (85–90 %) a trvalá proočkovanost. Vakcína může být nabízena jednotlivým neimunním adolescentům a dospělým, zejména osobám se zvýšeným rizikem získání a šíření infekce. Toto selektivní používání u adolescentů a dospělých nepřináší riziko změny epidemiologie varicelly s posunem k vyšším věkovým kategoriím, protože expozice dětí zůstává nezměněna.

VZV vakcínu zatím zařadily do plošného očkovacího kalendáře Spojené státy americké, Kanada, Austrálie, Německo a asi 5 dalších menších zemí, v několika dalších evropských zemích je vysoce doporučována.

Pro rozvojové země WHO plošnou vakcinaci nedoporučuje, protože jiné vakcíny jsou prioritní v zařazení do národních očkovacích schémat (zejména konjugovaná pneumokoková vakcína, HepB a HiB vakcíny, rotavirová vakcína). Česká republika jistě splňuje kritérium dosažitelnosti vysoké proočkovanosti, na druhou stranu v ČR není varicella vnímána jako významný společenský problém a i u nás jsou prioritní jiné očkovač látky před zařazením varicelly do plošného očkovacího schématu, zejména pneumokoková konjugovaná vakcína a pravděpodobně i HPV vakcína. Vakcinační politika České republiky by se dle názoru autora článku měla zaměřit na prevenci varicelly u adolescentů, dospělých a imunokompromitovaných, která je mnohem méně častá a naopak často mnohem závažnější. Jednoduchým řešením by mohlo být plošné očkování non-imunních adolescentů v určitém věku, které by nebylo tak nákladné, protože většina dětí by již varicellu v tomto věku prodělala a předcházelo by se potenciálním těžším onemocněním adolescentního a dospělého věku, vzácné fetální varicelle a velmi závažné neonatální varicelle. Stejně tak by se měly očkovat děti s rizikem závažnějšího průběhu infekce, to znamená imunokompromitované děti, které nemají kontraindikaci vakcinace, a nejbližší kontakty dětí se závažnými poruchami buněčné imunity, u kterých je vakcinace kontraindikována. Očkování ostatních zdravých dětí přináší jednoznačný benefit očkovanému jedinci a mělo by být umožněno na přání a za úhradu rodiči. Současně je nutné pečlivě monitorovat věkově specifickou incidenci varicelly i její proočkovanost nejen celorepublikově, ale i na úrovni jednotlivých epidemiologických stanic, zejména v případech, že nedojde k plošné záchytné vakcinaci adolescentů a dospělých. Vyšší, ale jen částečná proočkovanost i v menších populacích, např. v jednotlivých školkách nebo školách, by mohla snížit expozici neočkovaných dětí přirozené infekci a tím u nich zvýšit riziko expozice

až ve vyšším věku, což je jistě epidemiologicky jev velmi nežádoucí. Plošné očkování neimunní populace např. ve 12 letech by snadno eliminovalo riziko epidemiologického shiftu do vyšších věkových kategorií částečnou proočkovaností menších dětí na žádost rodičů. V současné době je proočkovanost naší populace velmi nízká a epidemiologii nemoci významně neovlivňuje.

Vakcína není určena k protekci před herpes zoster, ale riziko zosteru je po očkování několikanásobně nižší než po přirozené infekci. V USA i Evropě je registrována vakcína vyrobená ze stejného kmene VZV viru určená k prevenci herpes zoster u osob nad 60 let (Zostavax, Merck & Co.). Tato očkovač látka bohužel zatím není na našem trhu dostupná.

Postexpoziční profylaxe

VZV vakcína je velmi účinná v postexpoziční prevenci varicelly při podání do 3–5 dnů po expozici a v USA se doporučuje jako velmi důležitý nástroj kontroly epidemií. V České republice tato indikace není zatím schválena.

K postexpoziční profylaxi u osob s kontraindikací vakcinace a s rizikem těžké infekce s komplikacemi se využívá VZIG (varicella zoster imunní globulin). VZIG je nutné podat co nejdříve po expozici, nejpозději do 4 dnů. Tento důležitý způsob prevence je velmi nákladný a těžko dostupný. Rozhodnutí o použití VZIG je třeba v každé situaci pečlivě zvážit a zhodnotit více faktorů determinujících riziko získání a komplikací varicelly u exponovaného jedince. Alternativou VZIG při jeho nedostupnosti je vysoká dávka IVIG (intravenózní imunoglobulin). VZIG ani IVIG nejsou účinnou terapií po propuknutí nemoci.

Literatura u autora

MUDr. Daniel Dražan

Ordinace PLDD

Ruských legii 352, 377 01 Jindřichův Hradec

e-mail: danieldrazan@seznam.cz