

Dětský syndrom ruka-noha-ústa

MUDr. Kilián Resl¹, Mgr. Marie Reslová²

¹Dětské oddělení Oblastní Nemocnice Příbram, a. s.

²Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Článek pojednává o dětském syndromu ruka-noha-ústa. Kromě problematiky běžných projevů a managementu tohoto onemocnění se zaměřuje i na možné závažné neurologické komplikace. Zmiňujeme případy velkých epidemií v zahraničí, při kterých docházelo k zasažení CNS. Onemocnění je v naprosté většině případů benigní, nicméně vzhledem k riziku přidružených komplikací je cílem aktuálních výzkumů vývoj vakcíny.

Klíčová slova: syndrom ruka-noha-ústa, exantémová onemocnění, enteroviry, Cocksackie viry.

Hand-foot-mouth disease

The article deals with the hand, foot and mouth disease. In addition to the issues of common symptoms and management of this disease, it focuses on possible severe neurological complications. Also discussed is the occurrence of large epidemics abroad during which there was involvement of the CNS. In the vast majority of cases, the condition is benign; however, given the risk of associated complications, the goal of current research is to develop a vaccine.

Key words: hand, foot and mouth disease, exanthem disease, enteroviruses, Cocksackieviruses.

Pediatr. praxi 2015; 16(4): 256–258

Úvod

Syndrom ruka-noha-ústa je vysoce infekční virové onemocnění. Typickým projevem je vezikulární exantém na rukou a nohou a přítomnost aftózních lézí v ústech. Charakteristicky se vyskytuje v dětském věku (95 % pacientů je mladších než 5 let), nicméně vzácně se může objevit i u dospělého (1). Toto onemocnění má obvykle krátké trvání a benigní průběh, v některých případech se ovšem mohou vyskytnout i závažné neurologické komplikace. Zvýšené riziko výskytu těchto komplikací je u dětí do 3 let (2). Patří mezi ně například meningitida, encefalitida postihující mozkový kmen, periferní parézy podobné poliomyelitidě, neurogenní plicní edém. Vzácně může být onemocnění dokonce i letální (3). Závažnější může být infekce ženy v 1. trimestru těhotenství pro nebezpečí spontánního potratu (4).

Etiologie

Onemocnění je způsobeno enterovirovou infekcí. Původcem jsou Enterovirus 71 (EV71), Cocksackieviry skupiny A (nejčastěji sérotyp A16, dále i A4, A5, A6, A10), Cocksackieviry skupiny B (sérotyp 2 a 5). Existují i smíšené infekce dvěma kmeny (5, 6). Dle dostupných údajů, které však pocházejí pouze z JV Asie, je syndrom ruka-noha-ústa z 86,5 % způsoben EV71, 6,9 % pochází z infekce Cocksackie A16 (5). V anglosaské literatuře se však jako častější etiologické agens udává Cocksackie A16.

U infekcí způsobených EV71 je zvýšené riziko fatálních komplikací postihujících CNS (2).

Závažné neurologické potíže bývají provázeny zvýšenou koncentrací volných miRNA a histonů virového původu (7). Tyto RNA viry snadno podléhají drobným mutacím v určitých částech genomu, což vede ke značným rozdílům mezi neurovirulencí a dermatovirulencí u EV71 v dané situaci (3).

Epidemiologie

Onemocnění se přenáší kapénkovou infekcí a nebo orofekálně. Přenos je často nepřímý, prostřednictvím kontaminovaných předmětů. Původce onemocnění je totiž schopen relativně dlouho přežít ve venkovním prostředí. Vzhledem k vysoké nakažlivosti bývají typicky postiženi současně i sourozenci dítěte (8). Dítě je nejvíce infekční v akutní fázi do regrese exantému, což trvá několik dní. Stolica je však infekční ještě asi měsíc po prodělaném onemocnění. K zabránění dalšího šíření této nemoci je tedy důležité dodržovat základní hygienická opatření, například důkladné mytí rukou. Nicméně vzhledem k tomu, že nemoc má obvykle mírný průběh, není třeba dítěti bránit v docházce do kolektivního zařízení poté, co odezní zjevné příznaky nemoci.

Po proběhlé nemoci zůstávají ochranné protilátky pouze proti konkrétnímu původci. To znamená, že onemocnět lze i opakovaně, pokud se pacient nakazí jiným sérotypem.

Relevantní statistické údaje o výskytu syndromu ruka-noha-ústa v České republice bohužel nejsou k dispozici. V běžné klinické praxi – alespoň dle našich zkušeností – není

toto onemocnění hlášeno. Obecně se uvádí, že v mírném klimatu má syndrom typicky sezónní výskyt. Nejvyšší množství nakažených je zaznamenáno v pozdním létě a pak výskyt prudce klesá (4). Ve světě bylo od objevení virového původce v roce 1974 popsáno několik epidemií (9). Nejzávažnější epidemie infekcí virem EV71 s častým výskytem těžkých neurologických komplikací se objevily opakovaně v Austrálii a východní Asii. Nevyhnuly se ovšem ani střední a jižní Evropě. V 70. letech 20. stol. byly zaznamenány dvě epidemie způsobené virem EV71 v Bulharsku a v Maďarsku. Infekce se projevovala většinou jako aseptická meningitida, chabé parézy, v některých případech se vyvinul bulbární syndrom, který často vedl k úmrtí. Zajímavé je, že v případě těchto evropských epidemií se u neurologických onemocnění nevyvinula typická kožní symptomatologie syndromu ruka – noha – ústa. Obecně přítomnost typického exantému a enantému v případě neurologických komplikací je značně variabilní (3).

Klinický obraz

Incubační doba syndromu ruka-noha-ústa trvá 3–5 dní. Onemocnění se zpočátku projevuje mírnou teplotou, nechutenstvím a bolestmi v krku. V některých případech se u pacientů vyskytuje nevolnost, průjem a zduřelá lymfatická uzliny. Následně se objevují zarudlá místa na dlaních a chodidlech i na dorzech rukou a nohou a po stranách prstů. U malých dětí vzácně i na pažích, hýždích a v tříselech. Brzy se přidávají

Obrázek 1. Fotografie ilustrující typické kožní a slizniční projevy syndromu ruka-noha-ústa (převzato z webu DermNet NZ (1))



na těchto místech malé šedavé puchýřky velikosti 3–7 mm a aftózní projevy v dutině ústní (jazyk, dásně a bukalní sliznice). Tyto mohou být bolestivé a dítě kvůli nim může odmítat jíst a pít. V některých případech jsou zasaženy i nehty. Všechny tyto projevy se hojí bez komplikací a bez zjevné obvykle v průběhu týdne (1). V rámci těchto projevů v podstatě není možné klinicky rozlišit infekci EV71 a A16 (3).

Mnohem vzácnější jsou komplikace postihující CNS, které se mohou objevit při infekci EV71. Jednou z nich jsou chabé parézy, které vznikají důsledkem poškození motoneuronů předních rohů míšních. Velice závažnou komplikací EV71 infekce je encefalitida postihující mozkový kmen. Tato komplikace zahrnuje příznaky od myoklonu a ataxie, přes obrny hlavových nervů až po nejnebezpečnější neurogenní plicní edém. Data z indopacifického regionu ukazují, že prevalence těchto závažných stavů vzrůstá (3).

Infekce EV71 v prvním trimestru těhotenství může vyvolat spontánní potrat. Byly popsány i intrauterinní infekce plodu vedoucí k hydrocefalii a hepatosplenomegalii (3).

Herpangína je nosologická jednotka, kterou může kromě jiných kmenů Coxsackievirů způsobit i kmen A16. Typické jsou pro ni vysoké horečky a velký výsev bolestivých aftů v dutině ústní – na tonsilách, patře, uvule a jazyku. Eflorescence se však nevyskytují na bukalní sliznici a dásních.

Prognóza

V naprosté většině případů se syndrom ruka-noha-ústa projevuje jako nezávažné onemocnění s relativně nekomplikovaným průběhem a rychlým uzdravením. Veškeré projevy nemoci včetně exantému obvykle vymizí do 7 dnů (3, 1, 4).

Objeví-li se však vzácně napadení CNS, je prognóza horší zejm. pro děti do 3 let (4).

Nejzávažnějšími komplikacemi je paretická forma s bulbárním syndromem a rychle progresující

dující neurogenní plicní edém. V těchto případech je vysoké riziko úmrtí pacienta. V případě paréz hlavových nervů existuje riziko trvalého neurologického deficitu (10).

Na základě zkušeností z velkých epidemií lze zobecnit příznaky, u kterých je velké riziko vzniku některého z výše uvedených postižení CNS. Patří mezi ně zejména: vysoká horečka nad 38,5–39 °C, trvání horečky déle než 3–4 dny, neurologické poruchy, zvracení, absence aftózních projevů v dutině ústní (4).

Diagnostika

Diagnózu onemocnění lze obvykle stanovit na základě typického klinického obrazu. V základních laboratorních parametrech bude pravděpodobně mírně zvýšená koncentrace C reaktivního proteinu (CRP), leukocytóza, mohou se objevit atypické lymfocyty. Potvrzením diagnózy může být pozitivní sérologické vyšetření na kauzální viry (1). Rozlišení mezi jednotlivými původci onemocnění je obtížné. Jediná spolehlivá metoda je PCR analýza. Výsledky studií, které by jednotlivé původce od sebe odlišovaly na základě analýzy postižené tkáně, zatím nejsou známy (1).

Kožní biopsie v místě exantému by ukázala charakteristický histopatologický nálezní pro syndrom ruka-noha-ústa. Jsou zde patrné lymfocytární infiltráty v epidermis, které jsou asociované s apoptózou keratinocytů v čerstvých lézích. Mohou být patrné i nekrózy v epidermis, dyskeratózy a intraepidermální vezikulace (1).

V diferenciální diagnóze máme na mysli Erythema multiforme. Počáteční kožní projevy syndromu ruka-noha-ústa mohou vypadat podobně (1). Záměna je možná i s varicellou, herpetickou gingivostomatidou, impetigem a herpangínou. Pro rozlišení takového exantémového onemocnění je obecně zásadní epidemiologická anamnéza (zda se v okolí, eventuálně dané roční době, onemocnění vyskytuje), osobní anamnéza (alergické projevy, absolvovaná očko-

vání, nebo prodělaná exantémová onemocnění) a anamnéza nynějšího onemocnění (charakter a šíření exantému, místo jeho vzniku, ostatní celkové příznaky). Je důležité pátrat po změnách na sliznicích ústní dutiny, zvětšení lymfatických uzlin a případně využít i možnosti laboratorní diagnostiky.

Prevence

Zamezení kontaktu s nemocným a důkladné mytí rukou jsou i přes svou omezenou účinnost zatím jediné prostředky, jak bránit rozšíření nemoci (3). Vzhledem k riziku rozvinutí závažných komplikací přistoupily některé státy k povinnému hlášení výskytu této vysoce nakažlivé choroby (3).

Příprava účinné vakcíny je aktuálně nejdůležitějším cílem výzkumů věnovaných syndromu ruka-noha-ústa. Vakcína by měla být již brzy dostupná (11). Existuje první randomizovaná, dvojitě zaslepená studie zahrnující kontrolní skupinu s placebem. Do výzkumu bylo zahrnuto 12 000 dětí ve věku 6–71 měsíců. Vakcína v podobě inaktivovaného EV71 byla podávána intramuskulárně ve dvou dávkách s odstupem 4 měsíců. Vakcína prokázala účinnost 97,4 % v prvních 11 měsících. Nežádoucím účinkem očkování byla horečka, která se často vyskytovala v prvním týdnu po podání. Vakcína není účinná proti onemocnění vyvolanému coxsackie A16 (12).

Terapie

Léčba je obvykle pouze symptomatická. K ošetření bolestivých aftózních projevů v dutině ústní používáme antiseptika s benzydaminem, teoreticky je možné použít lokální aplikaci lidocainu. Potíže s příjmem potravy u dětí lze omezit i podáním běžných analgetik, například paracetamolu (1, 4). Při svědění kůže může přinést úlevu celkové podání antihistaminika. Puchýřky na kůži není vhodné poškozovat vzhledem k riziku přenosu infekce.

Pro závažné infekce EV71 s neurologickým postižením neexistuje účinná terapie. Jako možné v budoucnu se jeví použití přírodních chemických látek geraninu nebo lycorinu, které po podání laboratorním myším výrazně snižují morbiditu i mortalitu onemocnění (4). Některé výzkumy naznačují, že cestou by mohlo být podávání kortikosteroidů, nesteroidních antirevmatik a intravenózních imunoglobulinů. Účinek této léčby ale ještě nebyl prokázán (3).

Závěr

Syndrom ruka-noha-ústa je obvykle nezávažné infekční virové onemocnění, které nevyžaduje specifickou léčbu. Diagnózu stanovíme na základě typického klinického obrazu. Vzácně může být ale toto onemocnění komplikováno fatálními poškozeními nervové soustavy. Infekce způsobené virem EV71 mají větší riziko rozvoje těchto komplikací. Vakcína, která bude jedinou účinnou prevencí infekce virem EV71, bude zřejmě brzy dostupná.

Literatura

1. Hand foot and mouth disease. <http://dermnetnz.org/viral/hand-foot-mouth.html> 21-12-2014. DermNet New Zealand Trust.
2. Ooi EE, Phoon MC, Ishak B, Chan SH. 2002. Seroepidemiology of human enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis* 8: 995–997.
3. McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiology Reviews* 2002; 26: 91–107.
4. Graham BS. Dermatologic Manifestations of Hand-Foot-and-Mouth Disease. <http://emedicine.medscape.com/article/1132264-overview#showall>. 2-10-2014. WebMD LLC. Ref Type: Online Source.
5. Yan XF, Gao S, Xia JF, Ye R, Yu H, Long JE. 2011. Epidemic characteristics of hand, foot, and mouth disease in Shanghai from 2009 to 2010: Enterovirus 71 subgenotype C4 as the primary causative agent and a high incidence of mixed infections with coxsackievirus A16. *Scand J Infect Dis*.
6. Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardoso MJ, McMinn PC, Ooi MH. 2010. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* 10: 778–790.
7. Lin JY, Shin SR. 2014. Cell and tissue tropism of enterovirus 71 and other enteroviruses infections. *Journal of Biomedical Science* 21.
8. Kelblerová A. Infekční exantémová onemocnění v dětském věku. *Pediatr. Praxi* 2009; 10: 176–179.

9. Schmidt NJ, Lennette EH, and H. H. o. 1974. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J. Infect. Dis.* 129: 304–309. Ref Type: Online Source.

10. Lum LCS, Wong KT, Lam SK, Chua KB, Goh AYT, Lim WL, Ong BB, Paul G, AbuBakar S, Lambert M. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. *J. Pediatr.* 1998; 133: 795–798.

11. Li L, Hongzhanng Y, Zhijie A, Zijian F. Considerations for developing an immunization strategy with enterovirus 71 vaccine. *Vaccine* 2015; 33: 1107–1112.

12. Li R, Liu L, Mo Z, Wang X, Xia J, Liang Z, Zhang Y, Li Y, Mao Q, Wang J, Jiang L, Dong C, Che Y, Huang T, Jiang Z, Xie Z, Liu J, Zhao H, Na R, Guo L, Pu J, Yang E, Sun L, Cui P, Shi H, Wang J, Li Q. An Inactivated Enterovirus 71 Vaccine in Healthy Children. *The new england journal of medicine* 2014; 9: 829–837.

Článek doručen redakci: 16. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 28. 4. 2015

MUDr. Kilián Resl

Dětské oddělení,
Oblastní Nemocnice Příbram, a. s.,
Gen. R. Tesáříka 80, 261 01 Příbram
kilian.resl@gmail.com

