

Nová forma Hand-foot-and-mouth disease u detí aj dospelých spôsobená vírusom Coxsackie A6

MUDr. Michaela Duchoňová, PhD.^{1,2}, doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.¹

¹Detská dermatovenerologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

²Dermarevolta, Bratislava

Ochorenie Hand-foot-and-mouth disease alebo „Choroba ruky-nohy-ústa“ (HFMD) je vysoko nakažlivé vírusové ochorenie s celosvetovým výskytom, ktoré postihuje najmä detskú populáciu. HFMD je spôsobené enterovírusmi, najčastejšie Coxsackie vírusmi. Klasická forma HFMD je vyvolaná najčastejšie Coxsackie vírusmi A10 a A16, prebieha benigne a imunitný systém sa s ňou vysporiada sám. Po inkubačnom čase 3 až 7 dní sa objavia prvé príznaky, ako únava, horúčka, bolesť hrdla, tvorba bolestivých áft na slizniciach dutiny ústnej, následne po niekoľkých dňoch pribúda makulopapulózny, miestami vezikulózny exantém s maximom výskytu na dlaniach, stupajách, niekedy na gluteách. V niektorých prípadoch boli pozorované aj závažné progresívne formy HFMD s neurologickými komplikáciami spôsobené Enterovírusom EV71 a EV68. V ostatných rokoch je na celom svete zvýšený výskyt atypických foriem HFMD, ktoré sú spôsobené Coxsackie vírusom A6. Táto forma postihuje deti aj dospelých a sú pre ňu charakteristické závažnejšie príznaky oproti „klasической forme“ HFMD, medzi ktoré patrí závažná vírusová gingivostomatitída a herpangína, dlhopretrvávajúce horúčky a papulo-vezikulózny až bulózny exantém nielen v typických lokalitách na dlaniach a stupajách, ale aj na tvári periorálne, na ušniciach, v celom kapilícii, na lakťoch, kolenách, stehnách, gluteách, pre rozsah prejavov často označovaný ako Eczema coxsackium. Pre túto formu HFMD spojenú s Coxsackie vírusom A6 je typická onychomadéza – odlučovanie nechťových platničiek, ktoré nasleduje 1 – 2 mesiace po infekcii. Liečba „klasической“ HFMD je symptomatická, podobne ako pri iných vírusových infekciách, imunitný systém organizmu sa s ňou vysporiada sám, všeobecne sa neodporúča virostatická terapia. Pri ťažkých formách je možné liečiť antivirotikami a intravenóznymi imunoglobulínmi. Vakcína proti Coxsackie vírusom zatiaľ nie je k dispozícii.

Kľúčové slová: vírus Coxsackie A6, Hand-foot-mouth disease, Eczema coxsackium, atypická forma Coxsackie infekcie, enterovírus, vírusový vezikulózny exantém.

A new form of hand-foot-and-mouth disease in children and adults caused by a virus Coxsackie A6

Hand-foot-and-mouth disease (HFMD) is a highly contagious, world-wide distributed viral illness that affects predominantly children. It is caused by several enteroviruses, mostly Coxsackie viruses. In most classic cases HFMD is caused by Coxsackie viruses A10 and A16 and follows a benign and self-limiting course. After an incubation period of 3 to 7 days, fever and sore throat, the first symptoms of the disease, appear. A few days later, maculopapular or vesicular eruptions form on the palms and soles as well as in the oral cavity. In some cases severe progressive HFMD forms with neurological complications caused by enteroviruses EV71 and EV68 were observed. Recently the atypical form of HFMD caused by the Coxsackie virus A6 is becoming more common worldwide. This illness affects both children and adults and is characterized by more severe symptoms than „classical“ HFMD, such as viral gingivostomatitis and herpangina, prolonged fevers, whole body spreading of vesicles and bullae and is frequently marked as Eczema coxsackium. In addition, outbreaks of Coxsackie virus-A6 associated HFMD are associated with onychomadesis after one or two months. Treatment of „classical“ HFMD is usually symptomatic, antiviral therapy is generally not recommended. In severe cases it is possible to treat the patients with antivirals and intravenous immunoglobulins. A vaccine against Coxsackie viruses is not yet available.

Key words: Coxsackie virus A6, Hand-foot-mouth disease, Eczema coxsackium, atypical form of Coxsackie infection, enterovirus, viral vesiculobullous exanthema.

Pediatr. prax, 2015, 16(5): 210–213

Úvod

Hand foot and mouth disease (HFMD) bola prvýkrát opísaná ako klinický syndróm s horúčkami, faryngeálnymi léziami a vezikulóznym exantémom u detí v roku 1957 na Novom Zélande a zároveň v Toronte (5, 6). HFMD patrila medzi typické detské ochorenia do 10 rokov života s maximom výskytu do 4 rokov, s vyššou prevenciou u chlapcov (4, 9, 14). V dospeljej populácii boli prípady ochorenia výnimočné, pravdepodobne vďaka skříženej imunitě po

infekcii inými enterovírusmi, alebo vďaka imunologickej pamäti z detstva (1).

Klasická formu HFMD ako ju poznáme z minulosti sa prejavuje zvýšenou teplotou, únavou, gingivostomatitídou (tvorbou bolestivých áft na slizniciach dutiny ústnej) a postupnou tvorbou papulo-vezikulózneho exantému typicky na dlaniach a stupajách – odtiaľ pochádza aj názov „Choroba ruky-nohy-ústa“ (5). Bolestivé aftózne prejavy na slizniciach dutiny ústnej môžu byť problémom najmä u malých detí, ktoré môžu odmie-

tať stravu a tekutiny, následne hrozí dehydratácia a alterácia stavu, kožné prejavy môžu svrbieť, ale nepredstavujú terapeutický problém. Táto klasická forma HFMD sa radí medzi bežné vírusové ochorenia detského veku s dobrou prognózou, pri ktorej postačuje symptomatická liečba (5).

V posledných rokoch celosvetovo pribúdajú vo väčšej miere **atypické formy HFMD** postihujúce nielen detskú populáciu, ale aj dospelých, so závažnejším priebehom a netypickými klinickými prejavmi (2, 3, 4, 6).

Obrázok 1. Vírusová herpangína u dospelého pacienta spôsobená Coxsackie vírusom A6



Obrázok 4. Erytematózne papuly a erózie pokryté krustami v kapilícii



Obrázok 7. Rozsiahle erytematózne papuly a erózie pokryté krustami na predlaktí



Epidemiológia

HFMD je spôsobená RNA vírusmi patriacimi do skupiny Enterovírusov z rodiny Picornavírusov: Coxsackie A6, A10, A16, Enterovírusy EV71, EV68, s celosvetovou distribúciou, v USA, Európe aj v Ázii (9, 13, 16).

HFMD sa vyskytuje v kolektívoch **v 3 – 4-ročných cykloch** prevažne **koncom leta a na jeseň** (5, 13).

Klasickú formu HFMD ako ju poznáme z minulosti spôsobujú Coxsackie vírusy sérotypu A16, A10 (rozšírené v r. 2002 a 2007 aj na Slovensku) (1, 9). V ostatných rokoch, najmä po r. 2010, vystupuje do popredia **Coxsackie vírus sérotyp A6** so závažnejším priebehom a atypickými klinickými prejavmi, ktorý **postihuje v rovnakej miere deti aj dospelých** (2, 4). Najzávažnejší priebeh HFMD spôsobujú Enterovírusy EV68 a EV71, kto-

Obrázok 2. Exantém na ušnici s reaktívnou lymfatickou uzlinou retroaurikulárne



Obrázok 5. Klasické erytematózne papuly na prstoch rúk na začiatku ochorenia



Obrázok 8. Erytematózne makuly s cievnu zložkou na chodidle a na prstoch DK



rých súčasťou môžu byť závažné neurologické a kardiologické komplikácie so zlou prognózou (1, 9, 10, 12, 13). Tieto enterovírusy sú najviac rozšírené v Ázii (10, 12, 14, 16).

Človek je jediným rezervoárom týchto vírusov, ktoré sa rýchlo šíria interpersonálne v rámci domácnosti a v kolektívoch, a to nielen **fekálno-orálnou cestou, ale aj cez respiračný trakt** (1, 2). Stolica pacienta býva infekčná až 4 – 8 týždňov od začiatku infekcie, na čo treba myslieť pri epidemiologických opatreniach (1, 2). Coxsackie infekcia počas tehotenstva môže mať závažný priebeh, následkom čoho môže byť spontánny potrat, hydrops fetalis alebo závažná neonatálna meningitída (1).

Obrázok 3. Periorálne lokalizované papuly a erózie pokryté krustami u dieťaťa



Obrázok 6. Rozsiahle erytematózne papuly a papulo-vesikuly na dorzách rúk, prstoch



Obrázok 9. Erytematózne papuly na dorzách DK, nad kolenami, okolo členkov



Obrázok 10. Rozsiahly papulo-vesikulózný exantém s eróziou na gluteách a v plienkovej oblasti



Klinický obraz atypickej formy Hand-foot-and-mouth disease

Inkubačný čas týchto vírusov je **3–7 dní** (1, 5). Podobne ako pri klasickej forme, aj pri tomto type HFMD spôsobenom Coxsackie vírusom A6

Obrázok 11. Erytematózne lézie pod nechto-
vými platničkami v začiatkoch infekcie



Obrázok 12. Onychomadéza – odlučovanie nechto-
vých platničiek mesiac po prekonanej infekcii



Obrázok 13. Akrálna deskvamácia prstov HK



Obrázok 14. Akrálna deskvamácia na päte DK



Tabuľka 1. Klinické prejavy atypickej formy HFMD a diferenciálna diagnóza (6)

Základné príznaky suspektné pre HFMD:

- febrilita
- afty a erózie v dutine ústnej
- okrúhle vezikuly na dlaniach, stupajách a prstoch
- mierne gastrointestinálne príznaky
- kontakt s chorým

Atypické príznaky HFMD:	Diferenciálna diagnóza	
Vezikulobulózny a eróznivý exantém	<ul style="list-style-type: none"> ■ rozsiahla distribúcia (> 5 % povrchu tela) ■ predilekcia periorálne, akrálne, gluteá ■ častejšia tvorba búl (najmä u detí do 1 roku) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bulózne impetigo ■ Varicella ■ Autoimunitné bulózne dermatózy
Eczema coxsackium	<ul style="list-style-type: none"> ■ rozsiahle vezikuly a erózie v lokalitách typických pre ekzémy (laktové a zákolenné zhyby, krk, trup, stehná) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Eczema herpeticum ■ Impetiginizácia atopickej dermatitídy
Gianotti-Crosti-like erupcie	<ul style="list-style-type: none"> ■ akrofaciálne papulovezikuly a erózie so šírením aj do ďalších lokalít trupu 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gianotti-Crosti syndrom ■ iné vírusové exantémy ■ Erythema multiforme
Petechiálny a purpurický exantém	<ul style="list-style-type: none"> ■ petechie a cievná zložka prejavov, prevažne akrálne ■ častejšie u starších detí (> 5 rokov) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Leukocytoklastická vaskulitída ■ Purpura spôsobená parvovírusom (Gloves-socks syndrom)
Oneskorené kožné prejavy (1 – 2 mesiace po infekcii)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Beauove línie a onychomadéza – odlučovanie nechto- vých platničiek ■ masívna akrálna deskvamácia 	<ul style="list-style-type: none"> ■ liekmi indukovaná onycholýza po systémových ochoreniach ■ Scarlatina, Toxic shock syndrom, Kawasaki disease

choroba začína únavou, malátnosťou, zvýšenou teplotou až prolongovanými febrilitami nad 39 °C (3, 7).

Jeden až dva dni po týchto prodromálnych príznakoch nasleduje tvorba bolestivých aft a ulcerácií na slizniciach dutiny ústnej, na jazyku a vo faryngu ako gingivostomatitída, herpangína alebo súčasne (obrázok 1), s reaktívne zväčšenými lymfatickými uzlinami (obrázok 2) (1, 3, 5).

Následne vzniká papulo-vezikulózny, miestami až bulózný kožný exantém, pomerne rýchlo sa šíriaci v atypických a rozsiahlych lokalitách. Bulózne prejavy sú častejšie lokalizované akrálne a prevažne u detí do 1 roku života. Exantém sa tvorí spočiatku periorálne (obrázok 3), postupne na ušniciach (obrázok 2), v kapilíciu (obrázok 4), na dlaniach a stupajách vrátane prstov (obrázok 5 a 8) a na dorzálnych plochách rúk a nôh (obrá-

zok 6 a 9), na gluteách a stehnách (obrázok 10), v laktových a zákolenných zhyboch (obrázok 7), nad kĺbmi, ale aj inde na tele (1, 2, 7, 11, 15).

Jednotlivé morfy začínajú ako erytematózne makuly a papuly priemeru 1 – 5 mm, na niektorých sa postupne vytvára vezikula spočiatku číra, neskôr belavo skalená s výrazným erytematóznym lemom (3, 6). Výnimočne môže byť v akrálnych častiach končatín prítomná výraznejšia cievná zložka lézií a tvorba hemoragických búl (1, 6). Po rozrušení vezikúl a pustúl sa tvoria bolestivé erózie, ktoré môžu byť bránou bakteriálnej superinfekcie (obrázok 10).

Tieto morfy sa často vyskytujú v skupinkách a miestami splyvajú do väčších ložísk, preto sa táto forma HFMD s rozsiahlymi kožnými prejavmi označuje aj ako **Eczema coxsackium** (obrázok 10, obrázok 7) (6, 15). Kožné prejavy môžu byť distribuované aj v netypických oblastiach inak postihnutej kože, napríklad v miestach spálenia slnkom, v iritovanej plienkovej oblasti u detí, v predilekčných lokalitách atopickej dermatitídy a podobne (6).

Subjektívne sú slizničné lézie bolestivé a kožné prejavy úporne svrbia (2).

Erytematózne papuly môžeme pozorovať aj pod nechto-
vými platničkami (obrázok 11) a v oblasti nechto-
vého lôžka, objavujú sa aj priečne belavé lézie, tzv. Beauove línie. Následkom tohto vírusového poškodenia nechtovej platničky sa v priebehu 1 – 2 mesiacov od začiatku infekcie postupne odlúči celá nechto-
vá platnička, tzv. onychomadéza (obrázok 12) (5, 6).

Kožné prejavy sa v priebehu 1 – 2 týždňov postupne hoja, pričom nasleduje akrálne na dlaniach, chodidlách a prstoch masívna deskvamácia (obrázok 13 a 14) (2, 5, 6).

Niekedy sa môžu pridružiť aj gastrointestinálne ťažkosti, hnačka (2).

Ochorenie prebieha závažnejšie u novorodencov, u pacientov s inými kožnými ochoreniami, najmä pri atopickej dermatitíde, pri zníženej imunite, pri imunosupresívnych lieč-
bach (3, 4).

V závažnejších prípadoch spôsobených Enterovírusmi EV71 a EV68 sa vyskytujú dlhotrvajúce febrility, vomitus, tachykardia, slabosť, letargia a neurologické komplikácie vo forme aseptické meningitídy a encefalomyelitídy (10). Skorým znakom začínajúcich neurologických komplikácií sú záškľby prstov, ich potvrdením je výskyt pleocytózy v likvore (5). Pri týchto závažných komplikáciách s vysokou mortalitou (10 – 25 %) si stav vyžaduje hospitalizáciu (1, 10).

Diferenciálna diagnóza zahŕňa varicellu, bulózne impetigo, autoimunitné bulózne dermatózy (pemfigus, pemfigoid), eczema herpeticum, Gianotti-Crosti syndróm, diseminovaný herpes zoster, erythema multiforme, vaskulitídu, u dospelých aj sekundárny syfilis (1, 2, 4, 6, 8). Najčastejšie klinické prejavy HFMD a ich diferenciálne diagnózy sú uvedené v tabuľke 1.

Vyšetrenia

Testovanie tohto vírusu je náročné, kultivácia často nepriekazná (1, 2), v zahraničí je dostupná komplement fixačná metóda (ale nie pre Coxsackie A6, len pre ostatné typy, býva pozitívna skrížená reakcia medzi jednotlivými typmi), špecifická metóda reverznej RT-PCR pre Coxsackie A6 (možné vyšetriť aj z obsahu vezikuly podobne ako pri HSV a VZV), a genotypizácia (2, 4, 9, 11).

U nás je dostupné **sérologické vyšetrenie** v referenčnom centre špeciálne na Coxsackie vírusy, ktoré si vyžaduje odber dvoch vzoriek krvi s odstupom 7 – 21 dní po sebe, výsledok sa teda dostaví až po 2 – 4 týždňoch, veľakrát po zhojení prejavov. V krvných odberoch môžu diagnózu priblížiť zvýšené zápalové parametre, zvýšené leukocyty (s prevahou lymfocytov a monocytov), fyziologické hladiny CRP. Diagnóza sa stanovuje na základe klinického obrazu.

V rámci štúdií sa ukázalo, že biopsia prejavov nie je špecifická, histologické vyšetrenie z takejto

papuly opisuje roztrúsené nekrotické keratinocyty, exocytózu lymfocytov, minimálne „interface“ resp. nešpecifické zápalové zmeny, spongiozu a perivaskulárny infiltrát v dermis, pozitívna bola priama genotypizácia vírusu Coxsackie A6 (4, 6).

Terapia

V jednoduchých a klasických prípadoch HFMD špecifická liečba nie je nevyhnutná (1, 16). Do úvahy prichádza symptomatická liečba spočívajúca v hydratácii, antihistaminikách, analgetikách, vitamínoterapii, lokálnej terapii kožných a slizničných prejavov a prevencii sekundárnej superinfekcie (1).

V závažných prípadoch infekcie s neurologickými komplikáciami, u novorodencov a imunokompromitovaných pacientov sa odporúča aplikácia intravenózných imunoglobulínov, niekedy aj celková antivirotická terapia (ribavirin, acyklovir), v štúdiách sa testuje účinnosť interferónov a ďalších molekúl (1, 12). Vakcína proti Coxsackie vírusom zatiaľ nie je k dispozícii (12, 16).

Záver

V ostatných rokoch sa klinická manifestácia klasickej formy HFMD ako ju poznáme z učebníc výrazne zmenila, do popredia sa dostáva sérotyp Coxsackie vírusu A6 s novým klinickým obrazom a závažnejším priebehom. HFMD už nepatrí len medzi detské ochorenia, rovnako sa môže vyskytovať aj v dospelom veku, preto na to musíme myslieť.

Literatúra

1. Ventarola D, Bordone L, Silverberg N. Update on hand-foot-and-mouth disease. *Clin Dermatol*. 2015;33:340–346.
2. Ramirez-Fort M, Downing Ch, Doan HQ, Benoist F, Oberste MS, Khan F, Tying SK. Coxsackie virus A6 associated hand, foot and mouth disease in adults: Clinical presentation and review of the literature. *J Clin Virol*. 2014;60:381–386.
3. Feder HM, Bennet N, Modlin JF. Atypical hand, foot and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Cox-

sackie virus A6. Available at: www.thelancet.com/infection, Vol 14, January 2014.

4. Lott JP, Liu K, Landry ML, Nix WA, et al. Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):736–741.
5. Kapse A. Clinical metamorphosis of hand, foot and mouth disease (HFMD). *Pediatr Infect Dis*. 2013;5:158–162.
6. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordero KM, et al. „Eczema Cocksackium“ and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*. 2013;132(1):149–157.
7. Matsuzawa M, Ishii A, Demitsu T, Sugawara H. Coxsackie A16, Virus-associated Atypical Hand-foot-and-mouth disease. *Intern Med*. 2014;53:643–644.
8. Nomura H. Case of hand, foot and mouth disease by Coxsackie virus A6 infection mimicking disseminated herpes zoster. *J Dermatol*. 2014; 273–274
9. Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackie virus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide prospective observational study. *Clin Microbiol Inf*. 2012;18(5):110–118.
10. Wang Y, Feng Z, Yang Y, Self S, Gao Y, et al. Hand, foot and mouth disease in China: Patterns of spread and transmissibility during 2008–2009. *Epidemiol*. 2011;22(6):781–792.
11. Hubiche T, Schuffenecker I, Boralevi F, et al. Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(4):92–98.
12. Stock I. Hand, foot and mouth disease – more than a harmless „childhood disease“. *Med Monatsschr Pharm*. 2014;37(1):4–10.
13. Wong SS, Yip CC, Lau SK, et al. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect*. 2010;138:1071–1089.
14. Wang J, Cao Z, Zeng DD, et al. Epidemiologic analysis, detection and comparison of space-time patterns of Beijing hand-foot-mouth disease (2008 – 2012). *PLoS One*. 2014;9.
15. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al. „Eczema coxsackium“ and and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*. 2013;132:149–157.
16. WHO. A guide to clinical management and public health response for Hand, foot and mouth disease. 2011. Available et: <http://www.wpro.who.int/publications>.

MUDr. Michaela Duchoňová, PhD.
Detská dermatovenerologická klinika
LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
petrovajova.michaela@gmail.com

