

Infekcia vírusom herpes simplex v detskom veku

MUDr. Karolína Baumgartnerová¹, MDDr. Michal Korenačka², doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.¹

¹Detská dermatovenerologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

²Oradent, s. r. o., Zubná ambulancia, Bratislava

Infekcie, pri ktorých sa ako etiologický agens dokáže vírus patriaci do čeľade Herpesviridae patria medzi najrozšírenejšie a najčastejšie vírusové ochorenia vôbec. Najvyššiu séroprevalenciu v populácii detí dosahuje vírus herpes simplex. Herpetická infekcia môže variovať od asymptomatického priebehu (pri ktorom je možné prítomnosť vírusu v organizme dokázať len diagnostickými testami) až po život ohrožujúce stavy (napr. herpetická sepsa novorodencov). Primoinfekcia prebehne najčastejšie v detskom veku, následne vírus perzistuje doživotne v bunkách sensorických ganglií (najčastejšie trigeminálneho a sakrálneho). Typická je aj schopnosť reaktívácie pôsobením provokačných faktorov, medzi ktoré zaraďujeme napr. stres, oslabenie imunity, UV žiarenie a pod., ale nezriedka herpes recidivuje aj bez zjavnej príčiny. Kauzálna terapia tohto ochorenia neexistuje, no pri adekvátnom manažmente pacienta a správne zvolenej terapii môžeme výrazne skrátiť trvanie klinických príznakov a znížiť množstvo recidív.

Kľúčové slová: vírus herpes simplex, primoinfekcia, reaktívacia, latencia, aciklovir

Herpes simplex virus infection in children

Infections, in which the causative agent is the virus belonging to the family Herpesviridae are the most widespread and the most common viral diseases in general. The highest seroprevalence in the population of children has herpes simplex virus. Herpes simplex virus infection may vary from asymptomatic (in which case the presence of the virus can be demonstrated only by using diagnostic tests) to life-threatening conditions (for example the herpetic neonatal sepsis). The primary infection is mostly acquired in early childhood, after that the virus persists lifelong in the cells of sensory ganglia (trigeminal or sacral). The ability of reactivation is typical for this virus, and is usually affected by the irritating factors among which are stress, weakened immunity or UV radiation. Herpes can also recur for no apparent reason. There is no causal therapy for this disease, but with adequate patient management and correctly chosen therapy we can cut down the duration of clinical manifestation and lower the number of recidives.

Key words: herpes simplex virus, primary infection, reactivation, latency, acyclovir

Pediatr. prax, 2016, 17(3): 112–115

Etiopatogenéza

Vyvolávateľom ochorenia herpes simplex je DNA vírus existujúci v dvoch formách: HSV-1 (herpes simplex virus 1), ktorý najčastejšie postihuje orofaryngeálnu sliznicu a HSV-2, často spájaný s ochoreniami lokalizovanými v oblasti genitálií.

Prenos vírusu sa uskutočňuje prostredníctvom priameho kontaktu vnímavej osoby s infikovanými sekrétmi (sliny, obsah herpetických vezikúl, vaginálny sekrét) (2). Bránou vstupu býva najčastejšie odretá koža alebo povrch sliznice. Po primárnej infekcii vírus retrográdne postupuje pozdĺž periférnych sensorických nervových vlákien najčastejšie do trigeminálneho alebo sakrálneho ganglia. Tam vírus perzistuje po celý život hostiteľského organizmu. Chronická latencia vedie často ku rekurentným atakom ochorenia vyplývajúcim z reaktívacie vírusu (7). Ako a s akými následkami infekcia prebehne závisí od stupňa vyzretosti imunitného systému hostiteľa a od patogenity vírusu. Najťažší priebeh bude mať infekcia prebiehajúca u novorodenca. Ak sa dieťa infikuje do 10 dní od narodenia, klinická manifestácia môže zahŕňať celú paletu príznakov (11).

Prvý kontakt s HSV-1 sa najčastejšie uskutočňuje zvyčajne v ranom detstve, pri priamom kontakte dieťaťa s členom rodiny, u ktorého prebieha aktívna herpetická infekcia. Primoinfekcia u detí najčastejšie prebehne asymptomaticky alebo ako veľmi bolestivá aftózna stomatitída (gingivostomatitis herpeticus).

Herpetická gingivostomatitída

Herpetická gingivostomatitída predstavuje najčastejšie pozorovaný klinický prejav primárnej infekcie vírusom herpes simplex. Pôvodcom infekcie môže byť HSV-1 (viac ako 90 % prípadov) alebo HSV-2. Aj keď HSV-2 je primárne zodpovedný za väčšinu genitálnych a kožných herpetických lézií dolnej časti tela, môže byť tiež príčinou primárnej herpetickej gingivostomatitídy (8). K primárnej infekcii obvykle dochádza v detstve s maximom vo veku od 1 do 3 rokov (6). Zvyčajne prebieha subklinicky a iba u nízkeho percenta pacientov sa vyvinie akútna primárna infekcia (8). Príkladom možného prenosu u malých detí je napr. zdieľanie pohára, fľaše, riadu, cmúľanie palca, hračky, alebo dotýkanie úst.

Herpetická gingivostomatitída zväčša začína prodromálnym štádiom, ktoré býva u detí po-

merne pestré. Prejavuje sa únavou, malátnosťou, bolesťami hlavy, ku ktorým sa následne pridružuje horúčka trvajúca zvyčajne asi 3 – 4 dni. Teploty dosahujú 38 – 39 °C a bývajú sprevádzané myalgiami, artralgiami, bolesťami brucha, nauzeou, či bolesťami hrdla, ktoré bývajú prejavom akútnej vírusovej tonzilitídy a faryngitídy.

Po štádiu febrilit dochádza k erupcii vezikúl a zároveň môžeme pozorovať výraznú katarálnu gingivitídu, spojenú so zápalovými hyperpláziami. Vezikuly sa v prostredí slín macerujú a po krátkom čase vznikajú herpetické lézie – malé ulcerácie s červeným, mierne zvýšeným okrajom a vklesnutou stredovou časťou. Lézie bývajú v rôznom počte, sú kruhové alebo oválneho tvaru, dosahujú veľkosť niekoľko milimetrov až po 1 centimeter. Stredová časť býva pokrytá šedožltým fibrinovým povlakom. Postihnuté sú zvyčajne tvrdé i mäkké podnebie, gingíva, bukálne sliznice, sliznica jazyka, ústna spodina, pery, faryngeálne oblúky, prípadne tonzily. Postihnutá môže byť aj koža tváre a ústne kútky. Charakteristický býva intenzívny belavý povlak jazyka, ktorý môže eróziám predchádzať.

Pozorujeme lymfadenopatiu submandibulárnych uzlín, buď izolovane, alebo súčasne

s krčnými lymfatickými uzlinami. Ojedinele môžu byť postihnuté samotne krčné uzliny.

Zo subjektívnych ťažkostí je v popredí nechutenstvo a malátnosť, intenzívna páľivosť a bolestivosť ústnych slizníc, kvôli ktorej deti odmietajú príjem tekutín a potravy. Býva prítomný výrazný slinotok. Z ďalších príznakov sa môže pridružiť dráždivý kašeľ, hnačka alebo zvracanie. Závažnosť príznakov závisí od virulencie HSV a imunitnej odpovede hostiteľa (6). Príznaky ako krčná lymfadenopatia, malátnosť a horúčka sa môžu prejaviť aj pri absencii akýchkoľvek kožných alebo slizničných lézií.

Ochorenie trvá priemerne 10 – 14 dní, čomu zvyčajne predchádza inkubačný čas 3 – 7 dní, ale môže dosahovať až 26 dní (8).

V diferenciálnej diagnostike treba myslieť na gingivitis ulcerosa, stomatitis aphthosa, herpangínu, infekčnú mononukleózu, kandidózu, hand, foot and mouth disease alebo morbilli. Vzhľadom na infekčnú povahu ochorenia, sa odporúča pacientov izolovať a ich príbory dezinfikovať.

Herpetická infekcia novorodencov

Prenos vírusu HSV in utero je síce možný, ale omnoho väčšie riziko nákazy je počas pôrodu, pri kontakte plodu s infikovaným vaginálnym sekrétom. Kongenitálna infekcia HSV je zriedkavá a môže zapríčiniť vrodené vývojové chyby plodu, medzi ktoré patrí mikrocefália, hydrocefalus. Prítomná môže byť aj retinitída alebo kožné vezikulárne lézie. V minulosti bol u väčšiny neonatálnych herpetických infekcií dokázaný ako etiologický agens HSV-2, no podľa veľkej austrálskej štúdie prebiehajúcej v rokoch 1997 – 2011 sa až v 63 % dokázal vírus HSV-1 (1). Nákaza novorodencov vírusom herpes simplex môže mať devastujúce následky a nezriedka končí fatálne. Príznaky sa rozvinú zvyčajne do 1 až 2 týždňov od pôrodu. V úvodnej fáze infekcie môžu dominovať nešpecifické príznaky ako horúčka, dyspnoe, letargia (4). Infekcia sa najčastejšie manifestuje vo forme herpetických vezikúl postihujúcich kožu, ústa alebo oči, ale môže viesť aj k neonatálnej encefalitíde alebo disseminovanému ochoreniu zahŕňajúcemu pečeň, pľúca a iné orgány (1). Herpes v novorodeneckom veku sa často chybne diagnostikuje ako impetigo, folikulitída alebo iné ochorenie (4). U každého novorodenca, u ktorého sa rozvinú podobné príznaky do 2 týždňov od pôrodu, treba myslieť aj na HSV infekciu, ktorá pri neskoro začatej terapii môže viesť aj k smrti novorodenca. Liečba antivirotikami síce výrazne znížila mortalitu pri tomto ochorení (z 85 % na 29 % pri disseminovanom type), riziko tu však stále zostáva.

Obrázok 1. Herpes simplex



V 30 % prípadov vírus postihuje aj CNS (1). HSV je najčastejším patogénom spôsobujúcim encefalitídu novorodencov na celom svete (7). Jedinými príznakmi môžu byť letargia, slabé satie dieťaťa, zvýšená teplota alebo pulzujúca fontanela. Aj keď kultivácia vírusu z likvoru je možná, v súčasnosti sa pre vysokú senzitivitu a špecificitu uprednostňuje metóda PCR (9).

Prevenícia je založená na detekcii vírusu u tehotných žien, u ktorých môžeme predpokladať prítomnosť infekcie HSV. Možnosť prenosu nákazy na dieťa od matky infikovanej herpesom je 40 – 60 %. Preventívne lekárske vyšetrenie je nevyhnutné urobiť:

- u žien, ktoré v minulosti prekonali genitálny herpes,
- u žien s prebiehajúcou infekciou herpesu alebo pri podozrení na túto diagnózu,
- u žien, ktoré mali niekedy diagnostikovaný herpes simplex pod úrovňou pásu,
- u žien, ktorých sexuálni partneri prekonali infekciu herpes genitalis.

Ak sa potvrdí prítomnosť vírusu, je indikovaná sekcia pár dní pred termínom pôrodu ešte pred roztrhnutím plodového vaku. Po 6 hodinách po porušení vaku už sekcia nemá ochranný význam (4, 5).

Herpes simplex

Herpes simplex je najčastejšou formou sekundárnej infekcie HSV (obrázok 1). Inkubačný čas je 2 – 5 dní. Samotným kožným a slizničným prejavom môžu predchádzať nešpecifické prodromálne príznaky, pacient v mieste budúcich lézií môže pociťovať diskomfort, mravčenie, pálenie alebo svrbenie. Následne dochádza k erupcii herpeticky usporiadaných vezikúl na erytematóznej spodine (obrázok 2). Jednotlivé morfy môžu mať veľkosť od 3 – 10 mm. Obsah vezikúl sa časom skalí a v mieste prejavov vznikne krusta. Lézie sa po jej odlúčení hojí ad integrum. Najčastejšou lokalizáciou herpesu je oblasť červene pier, periorálna oblasť a sliznica nosovej priehradky. Na jazyku a bukalnej sliznici sa vezikuly rýchlo menia na aftózne lézie (4). Autoinokuláciou sa môžu

Obrázok 2. Herpes simplex colli



pôvodné prejavy šíriť do okolia. Keďže pri tomto ochorení dochádza k narušeniu bariéry kože, sekundárna impetiginizácia je častá.

Herpes genitalis

Herpesové prejavy v genitálnej oblasti môžu spôsobovať oba sérotypy vírusu: HSV-1 aj HSV-2. Častejším vyvolávateľom je HSV-2, avšak nedávne štúdie preukázali, že až polovica prípadov genitálneho herpesu je spôsobených infekciou HSV-1, a toto číslo má stúpajúcu tendenciu. Presná príčina nie je ešte objasnená, jedným z dôvodov môže byť preferencia orálno-genitálneho sexuálneho kontaktu v období adolescencie. Toto ochorenie môže najmä u dospievajúcich mladých ľudí spôsobovať výraznú psychosociálnu úzkosť, ktorá pramení z toho, že ide ochorenie, ktoré môže často recidivovať. V mnohých prípadoch úzkosť prevyšuje fyzický diskomfort spôsobený infekciou. Nezriedka sa u takto chorých pacientov vyvinie depresívny stav (2). Ak sú ochorením postihnuté menšie deti, treba vždy myslieť na možné sexuálne zneužívanie.

Primoinfekcia vírusom HSV-2 často prebehne subklinicky alebo iba pod obrazom nešpecifických prodromálnych príznakov ako inguinálna lymfadenopatia, malátnosť, horúčka a i. O pár dní po rizikovitom sexuálnom kontakte dôjde k vzniku vezikúl v genitálnej oblasti – u žien najmä v oblasti labia minora, vaginálneho vchodu a uretry, u mužov najmä na prepúciu a glans penis. Po porušení vezikúl vznikajú v mieste prejavov erózie pokryté krustou, ktoré sa hoja bez vzniku jazvy. Ochorenie následne

Obrázok 3. Erythema exudativum multiforme

prejde do štádia latencie s rôzne opakujúcim sa množstvom recidív. Frekvencia recidív je u ľudí rôzna, závisí od kmeňa vírusu, stavu imunitného systému hostiteľa alebo iniciálnej dávky inokula. Subklinické nosičstvo a s tým spojené šírenie vírusu je vážnym problémom, z hľadiska šírenia infekcie na neinfikovaných sexuálnych partnerov (7).

Eczema herpeticum

U pacientov s atopickou dermatitídou alebo s inou dermatózou (psoriáza, pemphigus vulgaris, kontaktný ekzém) môže dôjsť vplyvom narušenej kožnej bariéry vyplývajúcej z primárneho ochorenia ku generalizácii herpetickej infekcie a vzniku eczema herpeticum. Pacienti trpiaci týmito ochoreniami sú často liečení glukokortikoidsteroidmi, čo je podporujúci faktor vzniku infekcie. Ochorenie často vzniká ako dôsledok autoinokulácie pri predchádzajúcom herpes labialis, podporovaným pruritom a následným škriabaním, ktoré je časté u pacientov s nesprávne liečenou atopickou dermatitídou. Pre ochorenie je typický monomorfný vezikulózný exantém bez tendencie k herpetiformnému zoskupovaniu jednotlivých vezikúl. Po pár dňoch sa obsah vezikúl skalí, kryt praskne a lézie sa hoja hemoragickými krustami. Z nešpecifických príznakov dominujú febrility až do 40 °C, malátnosť, cefalea. Vážnou komplikáciou môže byť sekundárna bakteriálna infekcia, herpetic- ká keratitída alebo už spomínaná herpetic- ká encefalitída. (4). Včasnou diagnostikou ochorenia môžeme týmto komplikáciám zabrániť. Jednou z možných diagnostických metód je PCR a sérologické vyšetrenie na oddiferen- covanie jednotlivých podtypov HSV. Keďže pacienti s atopickou dermatitídou majú často kožu kolonizovanú stafylokokmi, najčastejšie

vykultivovaným patogénom je pri sekundár- nej infekcii *Staphylococcus aureus*. Pacienti s generalizovanou formou ochorenia by mali byť jednoznačne hospitalizovaní na lôžkovom oddelení. Liekom voľby je acyklovir, pri sekun- dárnej bakteriálnej infekcii sa do terapie pridá- vajú antibiotiká zvolené na základe kultivácie a citlivosti.

Erythema exudativum multiforme

Erythema exudativum multiforme je akút- ne ochorenie kože a slizníc. Viaceré štúdie dokázali, že ide o oneskorenú hypersenzitívnu re- akciu IV. typu (10). V 80 % prípadov je spájané s rekurentnou herpeticou infekciou (7).

Najčastejšie postihuje ľudí vo veku 20 – 40 rokov, no 20 % všetkých prípadov tvoria deti. Približne 5 – 14 dní po prekonanej herpetickej infekcii sa ochorenie môže (ale nemusí) začať nešpecifickými príznakmi ako bolesť hlavy, ar- tralgia, nechutenstvo, lymfadenopatia, febrility. Po tejto úvodnej fáze vzniknú kožné prejavy, ktoré majú charakter erytematóznych makúl, papúl, vezikúl až búl, ktoré obklopuje zápalový lem – morfy nadobúdajú typický terčíkovitý charakter (obrázok 3). Prejavy nezriedka posti- hujú aj bukálnu sliznicu a sliznicu pier. Typická je aj epidermálna nekróza (10).

Diagnostika

Diagnostika recidivujúceho herpesu so všetkými charakteristickými znakmi nebýva zložitá. Táto infekcia však častokrát prebieha asymptomaticky a môže mať veľa klinických foriem. Správne určenie diagnózy je v terapeu- tickom procese kľúčové, a nikdy by sa jej význam nemal podceňovať.

Typický klinický obraz predstavuje hyperemick- á lézia s herpetiformne usporiadanými vezikulami veľkosti špendlíkovej hlavičky alebo s polycyklic- kými eróziami. Pri akýchkoľvek pochybnostiach by však pracovná diagnóza mala byť verifikovaná dostupnými diagnostickými metódami.

Jednou z metód diagnostikovania herpe- tickej infekcie je kultivácia vírusu. Narušením intaktnej herpesovej vezikuly a stieraním sa získaná tekutina vo vhodnom transportnom médiu preniesie do laboratória. Po 1 – 2 dňoch od inokulácie na vhodnú bunkovú kultúru možno pod mikroskopom pozorovať typické zmeny: viacjadrové obrovské bunky, balónovú degeneráciu alebo syncytium.

Medzi najlacnejšie a najrýchlejšie spôsoby ako diagnostikovať herpes patrí cytodiagnos- tické vyšetrenie. Zo spodiny čerstvo narušenej vezikuly sa stieraním získa vzorka, ktorá sa farbí

podľa Wrighta, Giemsa alebo Papanicolaou. Tento test môže potvrdiť infekciu vyvolanú vírusom herpes simplex alebo herpes zoster, nevie však odlíšiť, o ktoré ochorenie z týchto dvoch ide.

Priama imunofluorescencia patrí k rýchlym a špecifickým metódam, ktorá dokáže určiť aj sérotyp vírusu. Často sa používa na potvrdenie a sérotypizáciu klinicky suspektnej infekcie HSV.

PCR (polymerázová reťazová reakcia) je vhodná na rýchlu detekciu DNA antigénu víru- su. Ide o metódu voľby v diagnostike herpesovej encefalitidy.

V prípade neúspechu predchádzajúcich metód, pokiaľ nie je možné odobrať materiál z neporušených vezikúl alebo u asymptoma- tických pacientov, je indikované sérologické vyšetrenie – dôkaz anti-HSV IgM a IgG protilátok v sére pacienta. Vzhľadom na časovú náročnosť, táto metóda nepatrí k rutinným v klinickej praxi. Primárna infekcia HSV je spojená so zvýšením titru IgM protilátok a o niekoľko týždňov nasle- dovaná trvalými titrami IgG (7).

Terapia

V súčasnosti kauzálna terapia ochorenia her- pes simplex **neexistuje**. Preto sa manažment liečby nesústreďuje na eradikáciu vírusu, ale zameriava sa najmä na zabránenie prenosu, zníženie recidív, skrátenie a zmiernenie prízna- kov a zlepšenie pacientovej imunity. Z hľadiska úspechu liečby je veľmi dôležitá včasná terapeu- tická intervencia. Antivirotická terapia by mala byť začatá čo najskôr po rozpoznaní recidív ochorenia. Ak sa s terapiou začne včas, správ- ne zvolenými terapeutikami môžeme zabrániť výsevu vezikúl, znížiť bolesťivosť lézií a skrátiť čas hojenia.

V celkovej liečbe infekcie herpes simplex používame nukleozidy a nukleozidové analó- gy, ktoré zastavia replikáciu vírusovej DNA (12). Antivirotikom prvej voľby v liečbe detskej po- pulácie je aciklovir. Počas liečby primoinfekcie herpes genitalis alebo herpes simplex podáva- me 5-krát denne 200 mg tbl. po obdobie 7 – 10 dní. Primárna gingivostomatitída detí: 15 mg/kg 5-krát denne po obdobie 7 dní. V prípade reku- rentných infekcií sa odporúča supresívna terapia 200 mg denne v dávke až 6 mesiacov. Takáto liečba sa odporúča pacientom, ktorí majú viac ako 6 recidív ochorenia za rok (3).

Intravenózne podávanie acikloviru je in- dikované u pacientov s potenciálne vážnymi následkami infekcie. Do tejto skupiny zaraďujeme novorodencov s infekciou herpes simplex, imunokompromitovaných pacientov,

pacientov s eczema herpeticum a encefalitídy spôsobené HSV. Aciklovir môže byť v určitých prípadoch nefrotoxický, preto je u pacientov liečených týmto liekom veľmi dôležitá kontrola renálnych funkcií.

Lokálne používanie antivirov je opodstatnené len v prodromálnej fáze infekcie, neskôr sa ich účinok výrazne znižuje. Užitočné je ich používanie u imunodeficientných detí. Dávkovanie liečiv je približne 5-krát denne každé 4 hodiny, pričom je nevyhnutné dodržiavanie zásad hygienickej aplikácie. Dostupné sú topické liečivá obsahujúce účinnú látku aciklovir, penciklovir, ganciklovir (liek voľby v lokálnej liečbe herpetickej keratitídy) a tromantadin.

Doplnková liečba zahŕňa veľké množstvo väčšinou dostupných prípravkov. V terapii herpetickej gingivostomatitídy môžeme použiť viskózne anestetikum (napr. lidokain 2 %), ktoré poskytuje úľavu trvajúcu približne 15 minút alebo analgetiká na báze benzydaminu. Lokálne podávame výplachy ústnej dutiny chladnými roztokmi harmančeka, repíkového odvaru, chlórhexidínu a pod.

V posledných rokoch je v doplnkovej liečbe veľmi obľúbené používanie špeciálnych hydrokoloidných náplastí, ktoré skraccujú dĺžku hojenia. Na trhu je dostupné aj veľké množstvo prípravkov založených na prírodnej báze, ktoré

slúžia predovšetkým na lokálnu terapiu herpes labialis alebo gingivostomatitis herpeticus. Najčastejšie sa využívajú látky s antiseptickým účinkom, medzi ktoré patrí napr. medovka lekárska, chondrus crispus (červené morské riasy), čajovníkový olej, extrakt z cannabis sativa, cesnakový extrakt alebo hadí jed. Na podporu imunity sa odporúča užívať preparáty s obsahom betaglukánu alebo echinacei.

Pri zníženej funkcii imunitného systému a z toho prameniacich opakovaných recidív herpetickej infekcie sa odporúča imunomodulačná liečba – Isoprinosine. Toto terapeutikum okrem virostatického efektu zvyšuje hladinu cirkulujúcich interleukínov 1 a 2, ktoré stimulujú aktivitu T-lymfocytov a produkciu makrofágov, protilátok a NK buniek. Liečba by mala trvať aspoň 6 mesiacov (12).

Prevenia ochorenia je veľmi dôležitou súčasťou manažmentu liečby. Detský pacient, ako aj jeho zákonný zástupca, by mali byť dôkladne informovaní o charaktere choroby a možnosti šírenia nákazy aj v prípade asymptomatického štádia. Mali by byť oboznámení so spúšťacími faktormi ochorenia (UV lúče, stres, únava, menštruácia). Pacienti s akútne prebiehajúcou formou ochorenia by mali dodržiavať hygienické opatrenia na zabránenie šíreniu vírusu (vlastný príbor, uterák, sexuálna abstinencia).

Literatúra

1. Alter SJ, Bennett JS, et al. Common childhood viral infections. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015;45:21–53.
2. Arvin A, et al. *Human Herpesviruses Biology, Therapy and Immunoprophylaxis*. Cambridge University Press. 2007.
3. Brady RC, Bernstein DI. Treatment of herpes simplex virus infections. *Antiviral Research*. 2004;61:73–81.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatológia a venerológia*. Martin: Osveta; 2001:32–40.
5. Corey L, Wald A. Maternal and Neonatal Herpes Simplex Infections. *The New England Journal of Medicine*. 2009;14:361.
6. Ďurovič E, et al. *Choroby sliznic ústnej dutiny*. Michal Vaško; 2005.
7. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *Journal of the American academy of dermatology*. 2007;57:737–763.
8. George AK, Anil S. Acute herpetic gingivostomatitis associated with herpes simplex virus 2: Report of a case. *J Int Oral Health*. 2014;6:99–102.
9. Johnston C, Morrow RA, Stanberry LR. Human Herpesviruses: Herpes Simplex Virus Types 1 and 2. *Viral Infections of Human*; 2014.
10. Kamala KA, Ashok L, Annigeri RG. Herpes associated erythema multiforme. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2011;4:372–375.
11. Rajčáni J, Čiampor F. *Lekárska virológia*. Bratislava: Veda; 2006:274–284.
12. Střípek J. Herpes simplex-nové léčebné metody. *Derma 3. tisícročia*. 2012;4:93–96.

MUDr. Karolína Baumgartnerová

Detská dermatovenerologická klinika
LF UK a DFNSP

Limbová 1, 833 40 Bratislava

k.baumgartnerova@gmail.com

