

Eczema herpeticum v detskom veku

MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD., MUDr. Miloš Jeseňák, Ph.D., MBA,
doc. MUDr. Ľubica Jakušová, PhD., prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.
Klinika detí a dorastu, MFN a JLF UK, Martin

Eczema herpeticum vzniká asociáciou dvoch ochorení – atopického ekzému a infekcie vírusom herpes simplex. Aj keď so zavedením virostatickej liečby významne poklesol výskyt závažných komplikácií a mortalita, môže aj v súčasnosti predstavovať u malých detí a imunokompromitovaných pacientov závažné, život ohrozujúce ochorenie. Autori v článku prezentujú aktuálne poznatky etiopatogenézy, klinického obrazu a manažmentu pacientov s eczema herpeticum.

Kľúčové slová: eczema herpeticum, atopický ekzém, deti, herpes simplex vírus.

Eczema herpeticum in childhood

Eczema herpeticum is the dissemination of herpes simplex virus infection in the setting of pre-existing atopic eczema. Early diagnosis and antiviral treatment limit disease duration, mortality and morbidity, but it's still potentially serious and life-threatening complication, especially in young children and immunocompromised patients. Authors present current opinions in etiopathogenesis, clinical signs and management of eczema herpeticum.

Key words: eczema herpeticum, atopic eczema, children, herpes simplex virus.

Dermatol. praxi 2010; 4(3): 135–138

Úvod

Eczema herpeticum (herpeticatum, EH) vzniká spojením dvoch ochorení – atopického ekzému (AE) a infekcie vírusom herpes simplex (HSV). Asociácia medzi atopickou dermatitídou a HSV infekciou bola po prvýkrát popísaná v roku 1887 rakúskym dermatológom Moritzom Kaposim u 10 detí. Termín Kaposiho variceliformné erupcie je v súčasnosti používaný pre HSV infekciu v nielen v teréne atopickej dermatitídy, ale aj iných kožných ochorení, napr. Darierovej-Whiteovej choroby, pemphigus foliaceus, mycosis fungoides, Sézaryho syndrómu, ichthyosis vulgaris a popálenín. Aj keď so zavedením virostatickej liečby významne poklesol výskyt závažných komplikácií a mortalita, môže aj v súčasnosti predstavovať u malých detí a imunokompromitovaných pacientov závažné, život ohrozujúce ochorenie.

Etiopatogenéza

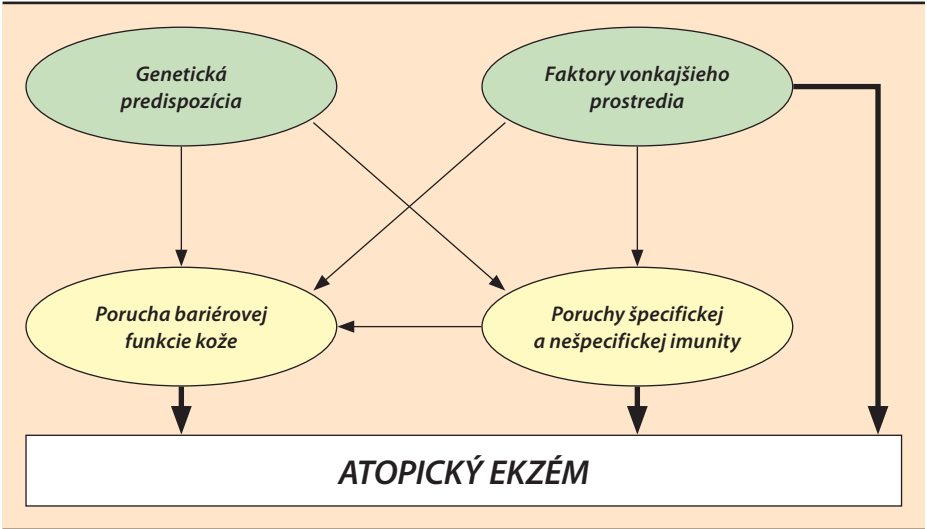
Atopický ekzém (AE) je chronické kožné ochorenie s komplexnou patogenézou (schéma 1). Je typickým príkladom geneticky podmieneného ochorenia vznikajúceho na podklade rôznych abnormalít imunitného systému a vplyvov z vonkajšieho prostredia (alergény, chemické a fyzikálne iritanty, mikroorganizmy). Donedávna sa preferovali teórie zdôrazňujúce dominanciu dysregulácií predovšetkým v oblasti získanej (adaptívnej) imunity: porucha rovnováhy Th1/Th2 lymfocytov v prospech Th2 cytokínového profilu, produkcia špecifických protilátok izotypu IgE, hyperreaktivita masto-

cytov, bazofilov a eozinofilov, ako aj poruchy v prezentácii antigénov dendritickými bunkami (3). Dnes je AE ponímaný ako komplexné, imunologicky podmienené ochorenie, pri ktorom boli dokázané poruchy tak v oblasti nešpecifickej (defekty antimikrobiálnych enzýmov, poruchy fagocytózy, dysfunkcia NK-buniek, poruchy Toll-like receptorov, defekt lektínu viažuceho manózu, a iné), ako aj špecifickej (antigén-špecifické protilátky IgE, antigén-špecifické T cytotoxické a pomocné lymfocyty) imunity (1, 3). Asi u pätiny detí však v patogenéze ochorenia dominujú aj neimunologické mechanizmy (farmakologické, idiopatické) (8). Spojenie poruchy imunitných funkcií s bariérovou dysfunkciou kože (napr. mutácia filaggrínu) a alergénmi vonkajšieho prostredia vedie

k vzniku typických klinických príznakov tohto kožného ochorenia (2, 3).

Koža pacientov s atopickou dermatitídou je **náchylnejšia voči bakteriálnym aj vírusovým infekciám**. Okrem poruchy epidermálnej bariéry k tomu prispievajú rôzne, doposiaľ len čiastočne objasnené imunologické abnormality kože. Porušená kožná bariéra u pacientov s atopickou dermatitídou uľahčuje prienik vírusov do kože a naviazanie na bunkové receptory. T_H2 lymfocytová predominancia vedie k nadmernej tvorbe interleukínu 4, podmieňujúcej zvýšenie produkcie IgE a potláčajúcej diferenciáciu interferón γ produkujúcich T_H1 lymfocytov. Znížená hladina interferónu γ v koži pacientov s atopickou dermatitídou uľahčuje rozvoj vírusovej infekcie (4). Otázkou ostáva, či T_H1/T_H2

Schéma 1. Imunopatogenéza atopického ekzému



lymfocytová dysbalancia je priamou príčinou zvýšenej náchylnosti na vírusové infekcie, alebo je známkou závažnejšieho priebehu AE v skupine pacientov so zvýšeným rizikom k rozvoju EH (2). Ďalším faktorom môže byť nedostatok plazmacytoidných dendritických buniek v ložiskách AE, napriek ich zvýšenému počtu v periférnej krvi. Následkom je nedostatočná produkcia interferónu α a β , ktorá sa podieľa na zníženej odolnosti voči vírusovým infekciám (11).

Najčastejšou infekčnou komplikáciou AE je sekundárna impetiginizácia podmienená bakteriálnou infekciou *Staphylococcus aureus*. Infekcia HSV je menej frekventná, z vírusových infekcií sa však radí k najčastejším. Z ďalších vírusov bola v spojitosti s AE popísaná asociácia medzi coxsackie vírusmi a poxvírusmi.

Eczema herpeticum je obvykle podmienené infekciou HSV1, zriedkavejšie HSV2 (12). HSV patrí medzi herpetické DNA vírusy. Ide o skupinu vírusov prenášajúcich sa priamym kontaktom alebo kvapôčkovou infekciou vyvolávajúcou široké spektrum rôznych klinických prejavov. K primoinfekcii dochádza väčšinou do 5. roku života, môže však prebehnúť v ktoromkoľvek veku. Inkubačná doba je 2–7 dní. Vstupnou bránou vírusu sú drobné lézie kože, slizníc a spojiviek. Vírus preniká do epidermy, v stratum basale inkorporuje vlastnú DNA do hostiteľskej a ďalej sa množí. Dochádza k rozpadu keratinocytov s tvorbou obrovských mnohoadrových epidermálnych buniek. Po rozpade buniek sa vírus šíri horizontálne. Klinickým ekvivalentom sú vezikulárne eflorescencie s vŕtľavým stredom na erytematóznej spodine. Po vytvorení dostatočného titra protilátok sa vírus stiahne do zadných spinálnych ganglií, kde je schopný perzistovať. Pri oslabení imunitného systému alebo pôsobením provokačných faktorov sa reaktivuje a šíri pozdĺž nervových vlákien späť do kože alebo slizníc, kde vytvára typické eflorescencie. Schopnosť perzistencie v spinálnych gangliách a reaktívácie HSV infekcie je pravdepodobne príčinou prečo je HSV infekcia najčastejšou vírusovou infekciou asociovanou s AE. EH najčastejšie prebieha ako primoinfekcia, zriedkavejšie ako sekundárna infekcia predovšetkým u jedincov s imunodeficitom.

Zvýšené riziko rozvoja herpetickej infekcie majú pacienti s včasným nástupom AE, s dominantným postihnutím tváre a krku, s vysokými hodnotami celkových IgE (12). Význam chronickej lokálnej liečby pri rozvoji EH nebola zatiaľ úplne objasnená. Podľa aktuálnych prác lokálna aplikácia kortikosteroidov pravdepodobne nepredisponuje k rozvoju EH, stále je

však diskutované zvýšené riziko u pacientov používajúcich topické preparáty s obsahom pimekrolimu (7, 10, 12).

Klinický obraz

Priebeh ochorenia varíuje od miernych príznakov, až po závažný stav s fulminantným priebehom. Postihnuté sú predovšetkým malé deti, najčastejšie do 2–4 rokov, menej frekventne adolescenti.

Prvým prejavom ochorenia je zhoršenie ekzému s začervenaním a mokvaním. Následne dochádza k tvorbe herpetických vezikúl typického okrúhleho vzhľadu s centrálnym preliačením a mliečne skaleným obsahom. Vezikuly postupne praskajú, vytvárajúc mokvajúce až hemoragické erózie, na ktorých okraji dochádza k výsevu nových herpetických eflorescencií. Ložiská spľývajú do rôzne veľkých plôch s vezikulami po obvode, ktoré môžu sekundárne impetiginizovať. Typickými predilekčnými miestom je tvár, ďalej krk, ramená a trup (obrázok 1). Z ložísk postihnutých AE sa môže infekcia rýchlo rozšíriť aj na nepoškodenú kožu. Doba tvorby nových eflorescencií je asi 7–9 dní. K celkovým príznakom patria febrílie (až do 40 °C), zväčšenie regionálnych lymfatických uzlín. Dochádza k celkovej alterácii dieťaťa, ktoré je malátne, spavé, staršie deti sa môžu sťažovať na bolesti hlavy. Horúčka väčšinou odoznie po 4–5 dňoch. Kompletné zhojenie lézií môžeme očakávať do 2–6 týždňov.

Komplikácie

- najčastejšou komplikáciou je u pacientov s veľkými léziami dehydratácia s hypokaliémiou
- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.* alebo *Pseudomonas sp.* môžu byť vyvolávatelmi sekundárnej bakteriálnej superinfekcie
- herpetická keratokonjunktivitída
- generalizovaná HSV infekcia sa klinicky prejavuje febríliami, apatiou, príznakmi herpetickej meningitídy, encefalitídy alebo pneumónie. V závažných prípadoch sa ochorenie môže skončiť exitom

Diagnostika

Diagnostika vychádza z typického klinického obrazu. V nejasných prípadoch je možný dôkaz prítomnosti vírusu na tkanivových kultúrach alebo PCR metódou. Diagnózu podporuje typický histologický (akantóza, intraepidermálne pluzgiere, balónová a retikulárna degenerácia, intranukleárne inklúzie) a cytodiagnostický nálezy (obrovské mnohoadrové epiteliálne bunky

Obrázok 1. Eczema herpeticum u kojence (5)



v Tzanckovom teste). Elektrónová mikroskopia sa v bežnej klinickej praxi využíva len zriedkavo. Sérologické vyšetrenie s dôkazom špecifických protilátok v sére pacienta je nápomocné pri diferenciálnej diagnostike medzi primárnou HSV infekciou a reaktíváciou infekcie, pri identifikácii vyvolávajúceho patogénu má však menšiu špecifitu. Súčasťou laboratórnych testov by malo byť vyšetrenie nešpecifickej zápalovej aktivity, krvného obrazu a parametrov vnútorného prostredia. Pred zahájením liečby acyklovirom je nutné skontrolovať hladinu sérového kreatinínu. Bakteriálnu superinfekciu ložísk je možné vylúčiť kultivačným vyšetrením. Je dôležité realizovať očné vyšetrenie za účelom posúdenia možnej herpetickej keratokonjunktivitídy. V prípade podozrenia na generalizáciu infekcie lumbálnu punkciu a RTG hrudníka.

Diferenciálna diagnostika

V diferenciálnej diagnostike je potrebné myslieť na impetigo, bulózne impetigo, eczema vaccinatum, poštípacie hmyzom, scabies, papulárnu urtikáriu, varicellu, bakteriálnu superinfekciu AE a disseminovaný herpes zoster.

Je tiež nutné odlíšiť ďalšie kožné ochorenia asociované s HSV infekciou. Podobne ako u pacientov s atopickou dermatitídou dochádza k porušeniu bariérovej funkcie kože a zvýšenej náchylnosti k HSV infekcii u pacientov s pemfigom, Darierovou chorobou, seboroickou dermatitídou, Wiskotovým-Aldrichovým syndrómom, Sézaryho syndrómom, kontaktnou dermatitídou a popáleninami.

Terapia

Základom manažmentu pacientov s EH je včasná diagnostika s promptným zahájením virostatickej liečby, ktorá skracuje dĺžku trvania ochorenia a znižuje riziko závažných komplikácií.

Najúčinnjším terapeutickým prostriedkom sú v súčasnosti analógy nukleozidov interferujúce s vírusovou replikáciou DNA. Najčastejšie je používaný acyklovir. U menej závažných foriem je možné perorálne podanie acykloviru, u detí 25–30 mg/kg/deň v štyroch dávkach. Pri závažnejších prejavoch ochorenia je nevyhnutná intravenózna liečba 1 500 mg/m²/deň rozdelená do troch dávok, eventuálne 5–10 mg/kg každých 8 hodín na 5–7 dní alebo do odoznenia klinických príznakov ochorenia. V refraktérnych prípadoch je indikovaný valacyclovir, famcyclovir alebo foscarnet. V profylaxii u vysokorizikových pacientov alebo pacientov s rekurentnou HSV infekciou môžeme použiť acyklovir alebo valacyclovir (9). Lokálna antivírusová liečba so sebou prináša riziko kontaktnej senzitivizácie a v liečbe kožných lézií sa štandardne nepoužíva. Má však dôležité postavenie v prevencii EH a liečbe herpetickej keratokonjunktivitídy. Zriedkavo sa môže do týždňa po odoznení príznakov vyskytnúť relaps ochorenia s miernym priebehom, ktorý nevyžaduje opätovné podanie virostatík.

Pri podozrení na bakteriálnu superinfekciu je nutné pridanie antibiotík do liečby. Podávanie podpornej protizápalovej liečby, vrátane kortikosteroidov, je kontroverzné, pretože spôsobuje pokles celkovej obranyschopnosti organizmu. Vzhľadom k tomu sa väčšina názorov tiež prikláňa k vysadeniu lokálnych kortikosteroidov počas akútnej fázy ochorenia, topické kalcineurínové inhibítory sú jednoznačne kontraindikované.

Z podpornej liečby je dôležité zabezpečenie dostatočnej hydratácie s udržiavaním stabilného vnútorného prostredia organizmu, termoneutrálnieho prostredia, antipruriká a antihistaminiká. Lokálna antiseptická liečba pomáhajúca pri zasušovaní vezikúl a prevencii bakteriálnej superinfekcie.

Prognóza

Eczema herpeticum predstavuje závažnú komplikáciu u pacientov a atopickým ekzémom. Včasná diagnostika a antivírusová liečba významne znížili morbiditu a mortalitu ochorenia. Napriek tomu môže mať ochorenie letálny koniec, hlavne u malých detí a imunokompromitovaných pacientov. K HSV infekcii ekzematózných ložísk môže dôjsť aj opakovane. Rekurentné ataky eczema herpeticum sú indikáciou na imunologické vyšetrenie.

Literatúra

1. De Benedetto A, Agnihothri R, McGirt L, Bankova LG, Beck LA. Atopic Dermatitis: A Disease Caused by Innate Immune Defects? *J Invest Dermatol* 2009; 129: 14–30.
2. Dokmeci E, Herrick CA. The immune system and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 138–143.
3. Elias PM, Steinhoff M. „Outside-to-inside“ (and Now Back to „Outside“) Pathogenic Mechanisms in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1067–1070.
4. Engler RJ, Kenner J, Leung DY. Smallpox vaccination: Risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 357–365.
5. Habif TP. *Clinical Dermatology*. Edinburgh: Mosby, 2004: 1024 s.
6. La Grutta S, Richiusa P, Pizzolanti G, Mattina A, Pajno GB, Citarrella R, Passalacqua G, Giordano C. CD4 (+) IL-13 (+) cells

in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy* 2005; 60: 391–395.

7. Luger TA, Lahfa M, Fölster-Holst R, Gulliver WP, Allen R, Molloy S. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1 % and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 169–178.

8. Ogg G. Role of T cells in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 39: 310–316.

9. Studdiford JS, Valko GP, Belin LJ, Stonehouse AR. Eczema herpeticum: making the diagnosis in the emergency department. *J Emerg Med* 2008 [ahead of print].

10. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, Dobozay A, Paul C, Molloy S, Huitsch T, Graeber M, Cherill R, de Prost Y. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1): e2.

11. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M, Rothenfusser S, Wetzel S, Endres S, Hartmann G. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1096–1102.

12. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: A retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 198–205.

MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD.

Klinika detí a dorastu MFN a JLF UK
Kollárova 2, 036 59 Martin
zhavlicekova@gmail.com
