

Vybraná exantémová virová onemocnění u dětí

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.¹, doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.², Mgr. Ivana Holmquist^{1,3},
Ing. Hana Střítecká, Ph.D.^{4,5}

¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany Hradec Králové

²Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK Hradec Králové

³Emory University Hospital Midtown, Maternity Centre, Atlanta, Georgia, USA

⁴Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany Hradec Králové

⁵Ústav pro studium odborných předmětů a praktických dovedností, Fakulta zdravotnických věd, UP Olomouc

Dětská populace může být postižena jak klasickými exantémy, tak exantémy alergického původu v důsledku reakce na lék či potravinový alergen, stejně jako parainfekčním exantémem, vzniklým v důsledku virové či bakteriální infekce. V následujícím textu se budeme zabývat virovými parainfekčními exantémy, které se mohou na kůži objevit jako výsledek interakce viru s imunitním systémem člověka.

Klíčová slova: exantém, viry, děti, infekce, spalničky, zarděnky, 5. nemoc, 6. nemoc.

Selected viral exanthema in children

Children could be affected by the classic rash, the allergic rash, even by the parainfectious rash, thankful to viral or bacterial infection. In the following article we describe mainly viral parainfectious rashes on the skin, which may occur as a result of interaction with human immune system.

Key words: exanthema, viruses, children, infections, measles, rubella, erythema infectiosum, exanthema subitum.

Úvod

V dětském věku se u populace žijící v mírném podnebném pásu, v souvislosti s parainfekčními exantémy, vyskytují spalničky, zarděnky, plané neštovice, 5. dětská nemoc (erythema infectiosum), 6. dětská nemoc (exanthema subitum), spála (scarlatina), primoinfekce vyvolané virem herpes simplex 1 (HSV-1) nebo herpes simplex 2 (HSV-2), syndrom ruka-noha-ústa, Gianotti-Crosti syndrom, syndrom rukavic a ponožek, stejně jako adenovirové rubeoliformní exantémy na obličeji, trupu nebo končetinách. Na trupu, končetinách a dlaních může další lidský herpetický virus – cytomegalovirus (CMV) vyvolat erytém nebo papulózní exantém.

Spalničky a zarděnky jsou virová exantémová onemocnění, u kterých se vzácně mohou vyskytnout komplikace. Jde například o záněty v oblasti centrální nervové soustavy (CNS). Tato infekční onemocnění se vyskytují pouze u lidí a jsou vysoce nakažlivá. Spalničky se řadí mezi jedny z nejnakažlivějších infekcí vůbec. Nejúčinnějším a zároveň nejvýznamnějším preventivním nástrojem v ochraně před těmito nákazami je očkování, které chrání před infekcí. Erythema infectiosum (5. nemoc) je exantémové onemocnění způsobené parvovirem B19. Exanthema subitum (6. nemoc) je exantémové onemocnění způsobené dvěma lidskými herpetickými viry HHV-6 a HHV-7, tzv. roseoloviry.

Podle vzhledu rozeznáváme exantémy makulopapulózní, vezikulózní, bulózní nebo hemoragickou petechiální vyrážku.

Makulopapulózní exantémy dělíme na skarlatinoformní, rubeoliformní a morbiliformní. Skarlatinoformní exantémy se vyznačují drobnými morfy do velikosti jednoho milimetru. Typickým příkladem je spála, ale i enterovirová onemocnění. Rubeoliformní exantémy mají morfy o velikosti jednoho až tří milimetrů, typickým zástupcem jsou zarděnky. Obdobně se mohou manifestovat: infekční mononukleóza, adenovirová onemocnění, enteroviry, primární infekce HIV. Morbiliformní exantém má morfy větší než tři milimetry. Příkladem jsou spalničky,

infekční mononukleóza, primární infekce HIV, postvakcinační spalničkový syndrom.

Vezikulózní exantémy zastupují plané neštovice, v zásadě benigní onemocnění dětského věku. Dalším zástupcem tohoto exantému jsou infekce HSV-1 nebo HSV-2, stejně jako enterovirové infekce (např. onemocnění ruka-noha-ústa).

Hemoragický exantém často signalizuje ohrožení života pacienta v důsledku multiorganového selhání organismu. V našich zeměpisných šířkách se jedná o bakteriální infekce vyvolané *Neisseria meningitidis* B nebo *C*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. V tropických oblastech jde zejména o důsledky působení viru Ebola, Lassa nebo Marburg.

Historický přehled

Spalničky (morbili), stejně jako zarděnky (rubeola) jsou nákazy známé již od starověku.

První popis pravděpodobné infekce spalničkami pochází z 10. století v Persii (Irán). Spalničky byly spolu s neštovicemi považovány za stejné onemocnění. Až v roce 1553 Thomas Phare ve své knize „Book of Children“ tato onemocnění odlišil. Z Evropy se začaly na další kontinenty šířit v 16. století prostřednictvím španělských dobyvatelů v rámci objevných plaveb. Pro tisíce původních obyvatel Nového světa, jejichž imunitní systém nebyl na tuto nákazu připraven, končilo onemocnění fatálně. Virus spalniček poprvé izolovali John Enders a Thomas Peebles v roce 1954.

Zarděnky byly původně považovány za „hybrid“ spalniček a spály. Poprvé je popsali v polovině 18. století němečtí lékaři. V roce 1815 lékař Maton poprvé zarděnky odlišil a zařadil jako samostatné onemocnění. O současný název onemocnění se v roce 1866 zasloužil skotský lékař Veale, který zarděnky nazval „rubella“. V roce 1941 australský oftalmolog Norman McAlister Gregg zjistil u skupiny dětí vrozený šedý zákal, některé z nich měly vrozené srdeční vady. Většina matek takto postižených dětí žijících v Novém Jižním Walesu v anamnéze uváděla onemocnění zarděnkami v prvních měsících těhotenství. Zarděnky byly do této doby považovány za onemocnění výlučně s lehkým průběhem. Virus infikuje plod a vyvolává u něj postižení celé řady parenchymatózních orgánů, které je souhrnně označeno komplexním termínem „vrozený zarděnkový syndrom“ neboli „Greggův

syndrom“. V roce 1962 byl virus zarděnek poprvé izolován z tkáňové kultury.

První zmínka o možné existenci parvoviru B19 jako příčinného agens erythema infectiosum je z roku 1975, kdy byly objeveny pomocí elektronového mikroskopu částice charakteru parvovirů. V roce 1983 byl prokázán sérologický vztah mezi tímto virem a epidemií 5. nemoci.

Onemocnění roseola infantum popsal v roce 1910 Zahorsky. Virus byl izolován v roce 1986, z lymfocytů nemocných osob (1, 2, 12).

Epidemiologie

Spalničky jsou jediným virem z rodu Morbillivirus, který je patogenní pro člověka. Do uvedeného rodu dále patří viry patogenní pro zvířata – virus psinky nebo původce moru u skotu. Právě s původcem moru skotu je virus spalniček úzce příbuzný a pravděpodobně se z něho i vyvinul v oblastech, kde spolu v minulosti žili lidé a skot v těsné blízkosti.

Spalničky jsou časté v rozvojových zemích Afriky a Asie, kde patří mezi hlavní příčiny úmrtí malých dětí. Omezení dopadu na dětskou populaci a eliminace nemoci patří dlouhodobě k prioritám Světové zdravotnické organizace (WHO). „Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012–2020“ hovoří o snaze do roku 2020 toto onemocnění eliminovat nejméně v pěti ze šesti WHO regionů a dosažení 95% proočkovanosti v každé zemi.

Očkování v letech 2000–2015 (okolo 20,3 miliónů dětí) snížilo celosvětově počet úmrtí o 79 %. Nejzávažnější epidemie současnosti, se smrtelnými důsledky, jsou pozorovány v zemích postižených přírodními katastrofami či válečnými konflikty. Poničení, likvidace zdravotnické infrastruktury a funkční zdravotní péče vedoucí k přerušení rutinního imunizačního programu spolu s nahromaděním osob ve vymezených oblastech utečeneckých táborů vede k zásadnímu zvýšení nebezpečí rozvoje infekce. Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) opakovaně varuje před vysokým počtem případů spalniček v Evropě. Statistika hovoří o 12 096 zachycených onemocněních (3 úmrtích) ve 30 evropských zemích (listopad 2012 – říjen 2013). Z tohoto počtu nemocných nebylo 8 851 (87 %) nikdy očkováno. Jednu dávku vakcíny obdrželo 916 pacientů, a pouze 45 lidí bylo očkováno oběma požadovanými dávkami vakcíny. Nejvíce očkovaných bylo ve skupině dětí do jednoho

roku věku. Celkem 3 429 nemocných pocházelo z Itálie, následováno 2 261 Brity, 2 177 Holanďany, 1 723 Němci a 1 660 Rumuny. Česká republika vykázala za zmiňované období 14 infekcí (1,3 případu na jeden milión obyvatel).

Rumunsko se v hledáčku ECDC v souvislosti s problematikou spalniček objevilo opět na konci roku 2016. Odmítavý trend rumunských rodičů k očkování dětí v důsledku antivakcinační kampaně (televizní osobnosti, nadace blízké pravoslavné církvi) vedl k nízké proočkovanosti a vzplanutí nových epidemií ve 30 okresech země. Proočkovanost rumunské populace poklesla z 97 % na pouhých 80 %.

Situace v posledních dvou letech není o nic lepší. V lednu 2017 bylo v evropském regionu Světové zdravotnické organizace hlášeno více než 500 případů spalniček (nejvíce v Itálii (684), Rumunsku (317) a Německu (223). Epidemií spalniček bylo v první polovině roku 2017 výrazně postiženo také území České republiky – Ostravsko a Karvinsko. V současnosti má výrazné problémy se spalničkami Praha.

V zemích Evropské unie se přes velké snahy prozatím nepodařilo eliminovat nákazy vyvolané zarděnkami. I USA řešily v minulosti velký problém, a to specificky s výskytem kongenitálního zarděnkového syndromu (KZS). V letech 1964–65 proběhla v USA velká epidemie zarděnek s 12,5 milióny případů (6,5 % obyvatel). Z uvedeného počtu bylo evidováno více než 20 000 novorozenců s KZS, v jehož důsledku bylo 8 000 dětí postiženo hluchotou, 3 580 dětí hluchotou a slepotou a 1 800 dětí bylo mentálně retardovaných. Více než 2 000 nemocných bylo postiženo encefalitidou a došlo k více než 11 250 potratům.

V roce 2012 bylo z 26 zemí EU hlášeno 27 276 nemocných, většina pocházela z Rumunska (20 772) a Polska (6 259). V roce 2013 byl počet výskytů zarděnek v EU ještě vyšší, 38 832 případů, z toho drtivá většina připadla na Polsko. Právě v Polsku, Rumunsku, ale také Japonsku byly původně očkované proti zarděnkám pouze ženy, velká část populace mužského pohlaví se zarděnkami nakazila a virus tak mohl v populaci dále cirkulovat.

V bývalém Československu bylo v roce 1982 očkování proti zarděnkám nejprve zaměřeno na 12leté dívky. Od roku 1986 bylo zahájeno plošné očkování všech dětí ve věku dvou let. Kombinovanou MMR vakcínou v dvou-dávkovém schématu se v České republice

očkuje od roku 1995. Za posledních deset let se počet onemocnění zarděnkami pohybuje pouze v jednotkách, maximálně desítkách za rok (nejvíce 31 v roce 2004). Avšak ještě v roce 2002 bylo zaznamenáno 3 156 případů zarděnek. V roce 2011 se v České republice po několika desítkách let objevil KZS, jednalo se o děti neočkovaných matek vietnamského původu, které se pravděpodobně nakazily ve své domovině (importovaná nákaza).

Virus zarděnek je kandidátem pro celosvětovou eradikaci. Napomáhá tomu i fakt, že člověk je jediným přenašečem a virus zarděnek má nižší reprodukční rychlost než například virus spalniček. K dispozici je živá oslabená vakcína s více než 95% účinností po jedné dávce. Mezi další pozitiva patří dostupnost přesných a rychlých diagnostických a molekulárních metod.

U erythema infectiosum je zdrojem nákazy člověk s inaparentní nebo manifestní nákazou. Nakažlivost je nejvyšší před vznikem klinických příznaků, po objevení se vyrážky je nakažlivost zanedbatelná. Přenos se děje vzdušnou cestou, ale vzhledem vysoké virémii je možnost i přenosu parenterálního. Nelze vyloučit přenos krevní transfuzí. K onemocnění dochází především ve školním dětském věku a jsou hlášeny i menší epidemie v dětských kolektivech. Manifestní nákaza propuká u zhruba 20 % nakažených, u ostatních infikovaných osob probíhá inaparentně. Onemocnění zanechává dlouhodobou imunitu. Inkubační doba je asi 12 až 18 dní.

Onemocnění exanthema subitum většinou postihuje starší kojence a batolata, virus se přenáší vzdušnou cestou, bývají popisovány i menší epidemie, především v jarních měsících. Virus byl identifikován i v genitálním sekretu žen, mateřském mléce, moči a slinách. Onemocnění zanechává trvalou imunitu a může proběhnout i bez výskytu exantému. Inkubační doba je 5–12 dní (3, 4, 12, 15, 16, 21).

Etiopatogeneze

Virus spalniček je taxonomicky zařazen do čeledi Paramyxoviridae, rodu Morbillivirus. Genom viru je tvořen nesegmentovanou jednořetězcovou RNA, tvořenou 15 894 nukleovými bázemi. Jedná se o obalený virus s helikální symetrií, který na svém povrchu exprimuje dva druhy proteinů, fúzní protein (F) a hemagglutinin (H). Virus spalniček patří mezi relativně velké viry (100–200 nm).

Přenáší se z člověka na člověka vzdušnou cestou. Vstupní branou infekce je sliznice nosohltanu. Virus je citlivý na vnější podmínky (světlo, teplo, pH). Ve vzduchu a na površích zůstává infekční krátce jen po dobu 2 hodin. Vnímavost k nákaze je všeobecná. Mateřské protilátky, které novorozenec získá transplacentárně, pokud matka prodělala spalničky nebo byla očkována, poskytují novorozenci ochranu na dobu několika měsíců. Po prodělání onemocnění se vytváří celoživotní imunita.

Pro analýzu epidemií, zjištění vztahů mezi jednotlivými infekcemi, detekci cest šíření, je důležité charakterizovat virového původce spalniček z hlediska jeho genotypu. Jestliže máme nemocné se stejným genotypem spalničkového viru, pak mohou mít souvislost, a to dokonce i tehdy pokud na první pohled vypadají zcela nezávisle. Genotypizace je navíc jediným dosud známým způsobem jak od sebe dokážeme odlišit nákazu divokým typem viru od nákazy kmenem vakcinačním. Právě v průběhu epidemie je vakcína distribuována a aplikována obyvatelstvu, aby napomohla získání kontroly nad epidemií. V takové situaci, pokud dojde k průlomové infekci vakcinačním kmenem, by mohl být případ bez genotypizační analýzy omylem klasifikován jako přirozená infekce. U malého počtu očkováných se může zhruba deset až čtrnáct dnů po vakcinaci objevit exantém a teplota. Informace o genotypu viru poukazuje i na možný importovanou nákazu, pokud má pacient genotyp, který necirkuluje běžně v jeho domovině a navíc lze poukázat na cestovatelskou historii.

Od roku 1990 bylo postupně detekováno 19 genotypů spalničkového viru (na základě sekvence specifické oblasti 450 virových nukleotidů): A, B2, B3, C1, C2, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, G2, G3, H1, H2. Od kmene A byly v minulosti odvozeny vakcinační kmeny – Moraten, Edmonston a Zagreb. Globální výskyt vykazují genotypy B2, B3, D4, D8, D9, D11, G3 a H1.

Virus zarděnek se taxonomicky řadí do čeledi Togaviridae, rodu Rubivirus. Genom viru zarděnek obsahuje jednořetězcovou RNA, o délce přibližně 9 760 nukleotidů, obklopenou kapsidou a lipoproteinovým obalem. Kapsida je složena z kapsidového proteinu, obal tvoří dva glykoproteiny E1 a E2, které se velkou mírou podílejí na indukci imunitní odpovědi. Virus existuje v jediném antigenním typu, genetickou

analýzou byly identifikovány 2 subtypy, mezi nimiž je rozlišováno na 13 genotypů. Virus lze inaktivovat detergenty, je citlivý vůči extrémním teplotám a pH. Hostitelem viru je pouze člověk. Nákaza se šíří vdechnutím infekčního aerosolu. K rozvoji onemocnění je potřebná vyšší infekční dávka než v případě spalniček či chřipky, rizikový je blízký delší kontakt s nakaženým jedincem. Inkubační doba je 14 až 21 dnů. K vylučování viru obvykle dochází 7 dnů před a 5 dnů po výsevu exantému, avšak jedinec může být infekční až 10 dnů před a 15 dnů po výsevu. Novorozenci a kojenci s vrozeným zarděnkovým syndromem dlouhodobě vylučují virus močí a sekrety z nosohltanu. Před zavedením plošné vakcinace se nákaza vyskytovala v 6-9letých epidemických cyklech a typicky postihovala děti mladšího školního věku. Na základě sérologických přehledů bylo zjištěno, že v dospělém věku bylo 80 až 90 % jedinců imunních. K primárnímu pomnožení viru dochází na sliznici nosohltanu a ve spádových lymfatických uzlinách. Přibližně kolem sedmého dne od nákazy dochází k virémii, během které probíhá diseminace viru do kůže a parenchymatózních orgánů. Virémie končí spolu s výsevem exantému, který je zřejmě důsledkem imunitní reakce. V případě nákazy těhotných proniká virus placentou do krevního oběhu plodu, kde se dále množí a může způsobit závažná orgánová postižení plodu v závislosti na pokročilosti gravidity.

Vyvolavatelem páté nemoci je lidský parvovirus B 19, který proniká do kostní dřeně, kde se replikuje v erytroblastech. Vyvolává krátkodobý dřeňový útlum červené krevní řady (ten se ale nemusí nutně projevit). U gravidních žen může infikovat plod s následnou těžkou anemizací, asfyxií plodu s vyvoláním potratu nebo předčasněho porodu mrtvého hydropického plodu. Exantém se pak může projevit asi 18. den po nákaze a je výsledkem imunitní odpovědi na virus.

Původcem šesté nemoci je HHV-6. Typ B je odpovědný za 90 % klinických onemocnění. Nákaza typem A většinou proběhne inaparentně. Tyto viry mají afinitu k CD4+ buňkám a nervové tkáni, kde mohou dlouhodobě perzistovat (5, 6, 12, 15, 16, 18, 19).

Klinický obraz

Spalničky se přenášejí nejčastěji kapénkami infekčního aerosolu, člověk je infekční asi 4 dny před a 4 dny po nástupu vyrážky. Primárním

cílem viru jsou makrofágy a dendritické buňky v dýchacích cestách. Inkubační doba se pohybuje mezi 8 až 12 dny.

Spalničky jsou exantémovým onemocněním, které doprovází vysoké horečky (až 41 °C), zánět horních cest dýchacích, bolest v krku, kašel, rýma, časté jsou konjunktivitidy. První příznaky se objevují mezi desátým a čtrnáctým dnem od nákazy. Anglosaská literatura hovoří o „třech C“: cough (kašel), coryza (rýma) a/nebo conjunctivitis (zánět spojivek). Exantém můžeme pozorovat na obličejové části hlavy (obvykle začíná v oblasti za ušima), trupu a končetinách – typicky se šíří od hlavy směrem dolů, skvrny se mohou postupně slévat a tvořit velké zarudlé oblasti. Vyrážka posléze ustupuje ve stejném pořadí, v jakém se na těle pacienta objevila. Tzv. Koplikovy skvrny jsou typické pro bukální sliznici dutiny ústní a mají formu červených okrásk s bělavými centry. Objevují se zhruba dva až tři dny před tím než poprvé pozorujeme vyrážku. Délka onemocnění, které probíhá v několika stádiích, trvá okolo dvou až tří týdnů.

Průjemy (8 %), záněty středního ucha (7–9 %), pneumonie (1–6 %), encefalitidy (1 případ na 1000 onemocnění), eventuálně subakutní sklerotizující panencefalitida (1 onemocnění na 100 000 případů, objevující se 7 až 10 let po proděláním spalniček) jsou komplikacemi, doprovázejícími spalničkovou infekci. Nejvýznamější jsou děti do pěti let věku a nemocní starší dvaceti let. Těžký průběh onemocnění je pozorován ve skupinách dětí trpících podvýživou, specificky dětí s nedostatkem vitamínu A a u osob s oslabeným imunitním systémem v důsledku onemocnění HIV/AIDS. Právě encefalitidy končí zhruba ve třiceti procentech úmrtím pacienta, obdobně třicet procent nemocných bývá postiženo trvalými následky ve formě obrny, poškození smyslů, intelektu. Ve spojitosti se spalničkami nejsou vzácné ani záněty slepého střeva. Ty mohou přecházet až v zánět pobřišnice. Spalničky v těhotenství pak mohou být příčinou potratu, vrozených vývojových vad či poporodních komplikací. Pneumonie jsou způsobené buď primárně samotným virem, nebo ve více než 50 % případů, sekundární bakteriální infekcí. Tyto případy jsou život ohrožující. U kojců se podílejí ve více než 60 % na úmrtích asociovaných se spalničkami.

Další závažnou avšak velice vzácnou komplikací je subakutní sklerotizující panencefalitida

(SPE) – progresivní fatální onemocnění CNS, kterému předchází perzistentní infekce virem spalniček. Po infekci virus přetrvává v mozku, doba latence se pohybuje mezi 7–10 lety, pacient obvykle umírá po 1–3 letech od prvních projevů.

Rubella je virové onemocnění dětí a dospělých. Podobně jako u předchozích onemocnění, člověk je jediným rezervoárem infekce. Onemocnění se přenáší buď infekčním aerosolem a přímým kontaktem (získané zarděnky) nebo transplacentárně (kongenitální zarděnky). Vstupní branou infekce je sliznice horních cest dýchacích, virus se replikuje v krčních mizních uzlinách, odkud se dostává do krve a cirkulací se šíří do cílových orgánů.

Po inkubační době 12–23 dnů dochází u 50–80 % jedinců k nespecifickým příznakům, z nichž nejnápadnější je exantém, dále postaurikulární nebo subokcipitální lymfadenopatie, athralgie, konjunktivitida a zvýšená teplota. Katarální stadium zarděnek bývá kratší a méně výrazné než u spalniček. Makulopapulózní exantém růžovo-červené barvy se rozvíjí na obličeji, šíří se na trup a během 24 hodin se objevuje na končetinách. Exantém přetrvávající 2–3 dny je méně intenzivní než u spalniček bez deskvamace zasažených částí pokožky. Postižené uzliny jsou zvětšené a bolestivé. Přechodná arthralgie případně artritida je běžná spíše u dospělých žen. Na sliznici měkkého patra se mohou objevit petechie, tzv. Forchheimerovy skvrny.

Komplikace jsou vzácné, trombocytopenie se vyskytuje asi u jednoho na 3 000 případů a encefalitida u 1/6000 případů. Velice vzácně se může rozvinout autoimunitní onemocnění postihující periferní nervovou soustavu – Guillain-Barré syndrom. Jedinec se zarděnkami je infekční asi 8 dní před a 8 dní po výskytu příznaků onemocnění. Virus může být z nazofaryngu izolován 8 dní před a 14 dní po vzniku symptomů, z krve týden před výsevem vyrážky. Imunita po proběhlém onemocnění je považována za trvalou, nicméně byly zaznamenány případy reinfekce.

Zejména u žen je možnou komplikací artritida. Infekce v prvním trimestru gravidity, může vést ke generalizované a perzistující infekci plodu – vrozenému zarděnkovému syndromu. Frekvence kongenitálních malformací se odhaduje až na 90 % u matek s prokázaným výskytem zarděnek v prvním trimestru. Při infekci v graviditě do 16. týdne se manifestuje

malformace v 10–20 %. Při časně infekci plodu je riziko abortu, intrauterinního úmrtí a porodu s příznaky zarděnkového syndromu. Objevují se mikrocefalie, hluchota, mikroftalmus nebo se onemocnění manifestuje až v prvním roce života.

Greggův syndrom je projevem vrozené embryopatie. Je charakterizován sdruženým výskytem vrozených vad srdce (zúžení aorty a plicnice, defekty septa), oka (glaukom, katarakta, retinopatie). Z orgánových poškození se vyskytuje hepatitida, myokarditida, poruchy metafýz dlouhých kostí.

Onemocnění erythema infectiosum začíná bez prodromů vyrážkou, která se manifestuje nejdříve na tvářích a kolem nosu. Na koženi nosu postupně splývá do obrazu motýlovitého erytému postihující tváře, vynechává okolí úst. Později se objeví na končetinách, kde tvoří velké nepravidelné červenofialové skvrny s tendencí ke splývání predilekčně na extenzorových plochách. Na trupu je vyrážka méně a na dlaních a ploskách nebývá vůbec. Skvrny postupně blednou od svého středu a okraje zůstávají živě červené. Exantém postupně vybledává, trvá asi 6 až 10 dní ale může se přechodně znovu na krátkou dobu objevit po slunění. Časté jsou přidružené symetrické bolesti periferních kloubů, které mohou přetrvávat několik týdnů. U některých nemocných může být tento příznak jediný. Asi u čtvrtiny pacientů proběhne toto onemocnění jen jako „flu-like“ syndrom se subfebriliemi, bez exantémových projevů. Závažné je onemocnění u gravidních, virus prochází placentou a způsobuje útlum ertropoézy plodu.

Klinicky se infekce exanthema subitum projeví náhlou vysokou horečkou s minimálními dalšími klinickými příznaky. Při vyšetření můžeme diagnostikovat mírnou faryngitidu či drobný uzlinový syndrom. Teploty klesají v řádu hodin po objevení se vyrážky. Vyrážka je drobné skvrnitá růžové barvy a začíná na trupu a posléze se šíří na krk a proximální části končetin. Vynechává obličej. Doba trvání je od několika hodin do dvou dnů. U dospělých může HHV-6 vyvolat syndrom infekční mononukleózy s mírným průběhem. U nemocných s HIV infekcí tyto viry vykazují pozitivní interakci. HHV-6 může být i kofaktorem rejekce štěpu u pacientů s transplantovanými solidními orgány a původcem pneumonie u nemocných

po transplantaci kostní dřeně či hematopoetických kmenových buněk (1, 7–9, 12, 19, 20).

Vyšetření

Laboratorní vyšetření spalniček se opírá o sérologické testy detekující IgG a IgM protilátky, a molekulárněgenetické metody PCR. Krevní obraz může odhalit leukopenii s relativní lymfocytózou a trombocytopenii. Při postižení jaterní tkáně se mohou objevit zvýšené hodnoty transamináz.

Se zarděnkami jsou asociovány IgM protilátky s vrcholem 7–10 dnů po infekci a následným poklesem po několika týdnech (s výjimkou infikovaných novorozenců, kde lze IgM detekovat měsíce až za rok) a IgG protilátky, s pomalejším vzestupem titru a celoživotním perzistencí (nositel imunity). Protilátky IgG mohou být odrazem i imunity dané vakcínou MMR. Z hlediska veřejného zdraví je důležité potvrzení diagnózy u těhotných a novorozenců. Exponované ženy by měly být ihned sérologicky testovány. Přítomnost specifických IgG značí imunitu, při negativě testu je nutné jej opakovat do 3–4 týdnů včetně opakovaného testu z prvního vzorku. Je-li opakovaný test pozitivní, došlo k manifestaci infekce. Je-li negativní druhý test, opakuje se test do 5 týdnů opět s testem z prvního vzorku. Negativita v obou vzorcích pak vylučuje infekci, zatímco pozitivita druhého testu s negativitou prvního vzorku znamená průkaz infekce. Dítě s KZS vykazuje protilátky od matky, mizící po několika měsících a elevaci IgM protilátek při vlastní produkci. Přítomnost IgM protilátek obvykle signalizuje čerstvou infekci (IgM neprochází placentární bariérou).

Diagnóza erythema infectiosum je obvykle stanovena dle klinického nálezu. V těchto případech lze využít například serologický ELISA IgM test.

V případě koexistence hemolytického onemocnění, gravidity či artropatie je vhodné zvládnutí vyšetření krevního obrazu s diferenciálním

krevním obrazem a sérologických testů. U infikovaných gravidních žen je vhodný monitoring hladin mateřského alfa-fetoproteinu a UZ vyšetření opakovaně (predikce komplikací).

Při časném, akutním febrilním stavu spojeném s exanthema subitum mohou laboratorní vyšetření zahrnovat vyšetření diferenciálního krevního obrazu, moče, kulturační vyšetření krve a vyšetření mozkomíšního moku. Febrilní křeče vyžadují též provedení testů k určení přesné příčiny.

Onemocnění erythema infectiosum lze potvrdit serologicky a PCR detekcí virové nukleové kyseliny v periferních monocyttech (1, 3, 5, 12, 15, 16, 19).

Terapie

Terapie spalniček je symptomatická, specifická antivirová terapie není k dispozici. Nemocnému jedinci, kterého je nutné izolovat do sedmého dne od výskytu exantému, je zajištěn dostatečný příjem potravy a tekutin. Z důvodů vyvarování se komplikací je horečka snižována antipyretiky. Doporučována je suplementace vitamínem A vzhledem k prokazatelnému vlivu na snížení poškození zraku a mortality (dvě dávky během 24 hodin, dávka dle věkové kategorie). V případě sekundární bakteriální infekce, pneumonie, infekcí oka a ucha jsou předepisována antibiotika.

U zarděnek obvykle dochází ke spontánnímu odhojení. Doporučuje se klid na lůžku a opět dostatečný příjem tekutin. Nakažlivost přetrvává zhruba 7 dnů po výsevu exantému, proto mají být postižení izolováni. V symptomatické terapii horečky a polyarthralgií (typicky u dospělých) lze užít kyselinu salicylovou a její deriváty a nesteroidní antiflogistika.

V případě erythema infectiosum jde o benigní onemocnění se spontánním hojením. Pacienty není třeba izolovat. Léčba je symptomatická. U gravidních lze dle pokročilosti gravidity a tíže postižení plodu vyvolat předčasný porod s následnou krevní transfúzí či provést transfuzi intrauterinní. U nemocných s artral-

giemi nebo pruritem lze indikovat analgetika, antihistaminika a lokální protisvědící prostředky. Doporučena je fotoprotekce kůže. Pro potenciální možnost komplikací při intrauterinní infekci parvovirem B19 se doporučuje vyšetření gynekology/porodníky (ženy s prokázanými IgM protilátkami proti parvoviru B19 nebo s prokázanou expozicí). Vhodné je též zvážit vyšetření hematologem/onkologem u nemocných s aplastickou krizí (hospitalizace s izolací, transfuze a/nebo imunoglobulin i.v.). Ke zmírnění příznaků onemocnění jako je horečka, cefalea, arthralgia se doporučuje podání nesteroidních antiflogistik, antihistaminika lokální protisvědivé prostředky. Nutný je opětovně klid na lůžku a dostatečný příjem tekutin.

U exanthema subitum je léčba podpůrná, symptomatická (antipyretika). U infekce HHV-6 imunosuprimovaných osob je možno použít gancyclovir, cidofovir nebo foscarnet. Gancyclovir může vykazovat profylaktický účinek reaktivace HHV-6 u vysoce rizikových pacientů s transplantací kostní dřeně (1, 3, 12).

Závěr

Velké množství infekčních onemocnění je doprovázeno výskytem exantému. Exantém pak není jediným a samostatně stojícím symptomem. Obvykle je třeba spolupráce infektologů, dermatologů a epidemiologů. Velmi důležitá je prevence. V případě existence očkovacích látek, pak je snaha dosáhnout dostatečně vysoké proočkovanosti populace, aby se zamezilo vzniku nových epidemií. Dále je pak nutné pokračovat a rozšiřovat monitorování a surveillance program, stejně jako umět velmi rychle reagovat v případě výskytu nové epidemie, stejně jako zlepšit komunikaci s obyvatelstvem za účelem vysvětlení problematiky, šíření a boje proti těmto vysoce infekční nemocem. WHO doporučuje obecně zlepšit osvětu, a zároveň rozšířit síť globální sítě diagnostických laboratoří a zlepšit rychlost diagnostiky a spolu se záchytem a kontrolou mezinárodního šíření těchto virů.

LITERATURA

- Opstelten W, Eekhof Ja, Neven A. Childhood diseases with exanthema. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011; 155: A3671.
- Sleha R, Boštíková V, Janovská S, et al. Od Jennera k moderním vakcínám. Vakcinologie 2015, 3: 139–143.
- Simmons TI. Rash and fever in a school-aged child. Pediatr Nurs. 2012; 38: 289–290.
- Gibbons CL, Mangen MJ, Plass D, et al. Burden of Communicable diseases in Europe consortium measuring unde-

- reporting and under-ascertainment in infectious disease datasets: a comparison of methods. BMC Public Health 2014, 14: 147.
- Jarvi Jf. Pediatric exanthems: recognize the rash. Jaapa 2001, 14: 29–32.
- Smetana J, Boštíková V, Kosina P, et al. Spalničky – epidemiologie a očkování. Vakcinologie 2012, 3(6), 109–112.
- Šplího M, Boštíková V. Pokračující epidemie spalniček v EU

- v roce 2013. Vakcinologie 2014, 1 (8): 43–45.
- Smetana J, Šošovičková R, Boštíková V, et al. Eliminace spalniček v Evropě? Vakcinologie 2014, 3: 110–117.
- Šplího M, Boštíková V. Spalničky – znovu objevující se v Evropě. Vakcinologie 2011, 1 (5), 30–32.
- CEDEF. item94/Eruptive diseases in the child. Ann Dermatol Venerreol. 2012; 139: A52–56.
- Roggendorf H, Santibanez S, Mankertz A, et al. Two conse-

cutive measles outbreaks with genotypes D8 and D4 in two mainly unvaccinated communities in Germany. *Med Microbiol Immunol* 2012, 201: 349–355.

12. Bostik V., Sleha R., Kukla R., et al. Measles problems currently. *Advances in Medicine and Biology* (editor Leon V. Berhardt), Nova Science Publishers, Hauppauge, New York, USA, 2015, V. 91, 121–129, ISSN 978-1-63483-785-9.

13. Špliňo M., Boštíková V. Je eliminace spalniček v EU do roku 2015 reálná? *Vakcinologie* 2011, 3 (5), 127–128.

14. Kukla R., Kosina P., Sleha R., et al. Očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. *Vakcinologie* 2015, 4: 201–209.

15. Vaništa J., et al. Šestá nemoc. In: *Infektologie*. Praha: Avicenum. 1990, 306–326.

16. Bartošová D. Infekce vyvolané lidským herpetickým virem 6-8. In: Beneš J. *Infekční lékařství*. Praha: Galén. 2009, 187–188.

17. Kinchington PR, StLeyer AJ, Guedon JM. HSV and VZV, the house guests who never leave. *Herpesviridae* 2012, 3: 5

18. Zamora MR. DNA viruses /CMV, EBV and herpesviruses. *Sem RespirCritCareMed* 2011, 32: 454–470.

19. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Hautarzt*; 2004, 55: 646–652.

20. Anonelli G, Turriziani O. Antiviral therapy: old and current issues. *Nt J Antimicrob Agents* 2012, 40: 95–102.

21. Qiaoyun F, Xioongfei JJ, Lihuan L, et al. Epidemiology and etiological characterisation of hand, foot and mouth disease. *Arch Virol* 2012, 11: 234–256.