

BOLEST ŠAKA, STOPALA I USTA *HAND-FOOT-AND-MOUTH-DISEASE (HFMD)*

Tamara Bosak¹, Kristina Sambol², Tatjana Cikač³

Sažetak

Bolest šaka, stopala i usta je akutna zarazna bolest karakterizirana vrućicom, vezikularnim lezijama u ustima te osipom na dlanovima, tabanima i/ili genitalnom području. U većini slučajeva HFMD je uzročnik Coxsackie A virus tip 16. Najčešće se javlja među mladoj djecom. Dijagnoza HFMD se postavlja na temelju kliničkog pregleda. Laboratorijske pretrage najčešće nisu potrebne. Etiološkog liječenja nema. Terapija je simptomatska i suportivna. Potrebno je uputiti pacijenta kako su potrebne dobre higijenske mjere kako bi se spriječilo širenje bolesti.

Ključne riječi: Bolest šaka, stopala i usta, Coxsackie virusi

Summary

Hand-foot-and-mouth disease (HFMD) is an acute viral illness that presents with fever, vesicular eruption in the mouth and exanthema involving the hands, feet, and/orogenitalia. Coxsackie virus A type 16 is the etiologic agent involved in most cases of HFMD. Younger children are most commonly affected. The diagnosis of HFMD is typically based on clinical grounds. Laboratory studies are usually

unnecessary. There is no antiviral agent specific for HFMD. Instead, the treatment is symptomatic and supportive. Patients should be aware of the need for good hygiene practices to avoid transmission.

Keywords: HFMD, Coxsackie virusis

Uvod

Bolest šaka, stopala i usta (hand-foot-and-mouth-disease, HFMD) je akutna zarazna bolest karakterizirana vrućicom, promjenama u ustima, te na dlanovima, tabanima i genitalijama¹. Obično je uzrokovana Coxsackie virusom A16, ali i drugim tipovima Coxsackie A virusa². Karakteristična je po vrućici, malaksalosti i anoreksiji koje prati pojava vezikularnih lezija u usnoj šupljini, kao i na dorzalnom, odnosno palmarnom dijelu šake i stopala³. Odlikuje se vezikuloznim enantemom u ustima i simetrično raspoređenim makulopapuloznim egzantemom koji obično prelazi u vezikule, a primarno zahvaća šake i stopala². Inkubacija je kratka otprilike 7 dana ili manje². Najčešća je među mladoj djecom². Dijagnoza HFMD se postavlja na temelju kliničkog pregleda². Laboratorijska dijagnostika je najčešće nepotrebna¹.

¹Specijalistička ordinacija Dr. Tatjana Cikač, Varaždin

²Ordinacija Kristina Sambol, dr. med, Varaždin

³Tamara Bosak, dr. med., Ordinacija opće medicine, Varaždin, Mali Plac1A

Epidemiologija

Enterovirusi se nalaze širom svijeta i obično uzrokuju asimptomatske infekcije³. Svake godine u SAD-u se zabilježi 5-10 milijuna simptomatskih enterovirusnih infekcija³. U umjerenim klimatskim područjima, većina infekcija nastaje u kasno ljeto i u jesen. Napretkom virologije zadnjih godina uspjelo se izolirati cijeli niz novih virusa koji se nalaze i množe u intestinalnom traktu čovjeka. Ti novi virusi, poliovirusu srodni, skupljeni su u dvije velike skupine-Coxsackie i ECHO virusi³.

Coxsackie enterovirusi pripadaju porodici Picornaviride, rod Enterovirus⁴. To su mali, neobavijeni virusi s jednolančanom RNK³. Dijelimo ih na skupinu A i B. Skupina A ima danas 24, a skupina B 6 imunološki različitih tipova⁴.

Dalldorf i Sickles izolirali su 1948.godine u gradu Coxsackie, država New York novi virus iz stolice bolesnika sa slikom paralitičkog poliomijelitisa i nazvali ga Coxsackie-virusom. Pripadaju sitnim virusima promjera 28 milimikrona. Relativno su otporni prema različitim fizikalnim i kemijskim utjecajima te antibioticima. Prošireni su po cijelom svijetu, češće se javljaju u ljetnim mjesecima. Mogu se javljati od svibnja do listopada. Povremeno u zatvorenim kolektivima mogu izazvati i manje epidemije. Prenose se uskim dodirima između ljudi najčešće anoralnim putem. Infekcije enterovirusima češće su u djetinjstvu. Nastanjuju u prvom redu crijevo čovjeka, ali mogu dospjeti u krv i središnji živčani sustav te izazvati teže oblike bolesti. Tu su aseptički meningitis izazvan Coxsackie virusom, benigni (rekurirajući) eksudativni perikarditis te sindrom paralitičkog poliomijelitisa⁴.

Uobičajeni način prijenosa je izravnim i neizravnim fekalno-oralnim kontaktom³. HFMS se širi od osobe na osobu direktnim kontaktom sekretom iz nosa, slinom, fecesom i tekućinom iz vezikula inficirane osobe. Lako se prenosi kihanjem i kašljanjem. Može se prenijeti putem kontaminiranog namještaja, prilikom mijenjane pelena, te preko predmeta koje djeca stavljaju u usta. Stoga bolest često izbije u zajednici⁵.

Inkubacijski period može biti 2-14 dana, najčešće je manje od 7 dana². Nakon što je osoba bila izložena virusu potrebno je 3-6 dana kako bi dobila simptome HFMD. To vrijeme nazivamo inkubacijski period⁶.

U Hrvatskoj je 2013.godine zabilježena jedna epidemija u kojoj su oboljele 33 osobe, a imali su simptome enterovirusnog stomatitisa (Coxsackie A 16)⁷. Prema podacima iz 2014.godine zabilježena je jedna epidemija bolesti šake, stopala i usta u kojoj je bilo 15 oboljelih osoba⁸. Zaražene osobe javile su se grupno, u obliku epidemije u nekom vremenski ili prostorno izdvojenom događaju, a iziskivali su posebnu protuepidemijsku intervenciju epidemiološke službe. Pregled zabilježenih epidemija ujedno je i dokument da su u svim tim slučajevima provedene i sve potrebne protuepidemijske mjere, čime je postignuto da se spomenute epidemije suzbiju te je spriječen veći broj oboljelih⁸.

Klinička slika

U bolesnika sa HFMD javljaju se neki tipični znakovi i simptomi kao što su promjene u ustima i grlu, temperatura 38-39°C koja traje 24-48h, slabost, slabiji apetit, razdražljivost te rjeđe povraćanje i glavobolja. Vrućica i promjene u ustima uz upalu ždrijela su najčešće prvi simptomi HFMD. Karakteristične promjene se javljaju kasnije najčešće 1-2 nakon što se razvije vrućica⁹.

Kliničkim pregledom možemo naći početno makularne bolne lezije bukalne sluznice, jezika i/ili tvrdog nepca koje brzo progrediraju u vezikule okružene eritematoznim haloom¹. Eritematozne lezije možemo naći na dlanovima, tabanima, gluteusima i/ili genitalnom području¹. Vezikule imaju tendenciju ulceriranja. Nisu praćene svrbežom što ih razlikuje od vodenih kozica¹⁰.

Diferencijalna dijagnoza HFMD: druge enteroviroze, erythema multiforme, herpangina, herpes simplex, herpes zoster, Kawasaki bolest, toksična epidermalna nekroliza, virusni faringitis¹.

Ozbiljne komplikacije su rijetke. Najčešće, iako rijetko u 5-10% slučajeva, javlja se aseptični me-

ningitis. Komplikacije aseptičkog meningitisa uključuju letargiju, epileptičke napadaje, komu i poremećaje sustava za kretanje. Još se javljaju i kardiopulmonalne komplikacije tipa mioperikarditis, perikardijalni izljev, aritmije, blokovi, valvularne disfunkcije i dilatacijska kardiomiopatija¹.

Rijetka komplikacije je akutni hemoragijski konjunktivitis (AHC) uključujući keratitis i paralizu. Prognoza HFMD je jako dobra. Bolest je u 90% bolesnika samolimitirajuća, nespecifična i blaga sa slabo izraženim simptomima¹⁰.

Dijagnoza

Dijagnoza HFMD postavlja se na temelju anamneze i kliničkog pregleda kojim pronalazimo patognomonične lezije na dlanovima i tabanima¹¹.

Dijagnoza bolesti može biti postavljena i na temelju viroloških i seroloških pretraga⁴. Izolacija virusa je moguća iz obriska ždrijela, stolice ili brisa rektuma. Izolacija ne znači povezanost s bolešću zbog kolonizacije probavnog trakta virusima. Izolacija virusa iz primarno sterilnih tekućina (likvor, perikardna tekućina) je rjeđa, ali je od dijagnostičkog značaja. PCR likvora je visoko osjetljiv i specifičan test koji omogućuje brže dokazivanje virusa za razliku od kulture stanica. Serološko testiranje služi za kritične slučajeve ili epidemiološke studije

budući da veliki broj serotipova poskupljuje dijagnostiku i otežava mu interpretaciju³. U HFMD virus se može izolirati direktno iz lezije. Najčešće je uzročnik Coxsackie virus tip 16. Nije točno poznat virusni niti imunološki mehanizam nastanka lezije. Dijagnoza ostalih tipova moguća je PCR metodom ili serologijom¹⁰.

Dijagnoza HFMD se prvenstveno postavlja kliničkim pregledom. Laboratorijske pretrage su najčešće nepotrebne, ali mogu se učiniti¹. Virus se može izolirati iz kulture stanica te imunoenzimskim testom iz kožnih i mukoznih lezija ili stolice. Iz sluznice usne šupljine dobijemo najbolji uzorak jer sadrži najveću koncentraciju virusa. prilikom izolacije virusa iz tekućine vezikula ili brisa rektuma preporuča se uzimanje dva uzorka: iz brisa ždrijela i vezikule ili rektuma. Serološkim testiranjem dobit ćemo razine protutijela koja govore za akutnu infekciju ili preboljelu bolest. PCR metodom možemo dokazati točan tip virusa¹.

U Hrvatskoj je moguća dijagnostika Coxackie virusa PCR metodom iz cerebrospinalnog likvora u Klinici za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ u Zagrebu (tab 2)¹². Također se imunoenzimskim testom venepunkcijom iz krvi može dokazati titar protutijela na određeni tip virusa kao što prikazuje tablica 1¹².

Tablica 1. Otkrivanje enterovirusa iz krvi (preuzeto iz Kataloga laboratorijskih pretraga)¹

Table 1. Enterovirus detection in blood sample (from Catalogue of laboratory tests)¹²

Pretraga	Enterovirusi IgA*
Klinički materijal	Serum/plazma
Način uzimanja kliničkog materijala	Venepunkcija: uzimanje uzorka krvi iz vene ubodom igle
Referentne vrijednosti	Negativno < 9 pozitivno > 11 Jedinice: VE
Kliničko značenje pretrage	Kvalitativni i semikvantitativni imunoenzimski test za određivanje heterotipnih protutijela IgA na enteroviruse (Coxsackie A, Coxsackie B, Echo, Polio, enterovirusi 68-71). Protutijela IgA načelno su pokazatelj akutne infekcije. Značenje nalaza za kliničku dijagnozu mora se interpretirati individualno u skladu s kliničkim simptomima, anamnestičkim i epidemiološkim podacima te praćenjem dinamike protutijela u parnim serumima uzetim u razmaku od 2 tjedna.
Vrijeme potrebno za izdavanje nalaza	5-10 dana ili po dogovoru
Zavod/Odjel	Zavod za kliničku mikrobiologiju / Odjel za virusologiju

* Radi se samo u dogovorenim paketima pretraga

Tablica 2. Otkrivanje enterovirusa iz cerebrospinalnog likvora (preuzeto iz Kataloga laboratorijskih pretraga)¹²**Table 2.** Enterovirus detection in cerebrospinal fluid (according to Catalogue of clinical laboratory tests)¹²

Pretraga	Detekcija RNA enterovirusa*
Klinički materijal	Cerebrospinalni likvor
Način uzimanja kliničkog materijala	Lumbalna punkcija
Referentne vrijednosti	Nije primjenjivo
Kliničko značenje pretrage	Ovaj molekularni test (PCR u stvarnom vremenu) koristi se za detekciju RNA enterovirusa u cerebrospinalnom likvoru bolesnika s kliničkom dijagnozom enterovirusnog meningitisa unutar klinički relevantnog vremena (brza dijagnostika). Test ne identificira pojedine enteroviruse već je struktuiran kao pan-enterovirusni test.
Vrijeme potrebno za izdavanje nalaza	24 h
Zavod/Odjel	Zavod za molekularnu dijagnostiku i staničnu imunologiju

Liječenje

Liječenje je suportivno i usmjereno na simptome³. Glukokortikoidi su kontraindicirani³, jer su kao imunosupresivi rizični za razvitak težih ili fatalnih oblika HFMD¹³. Ne postoji specifični antivirusni kao niti etiološki lijek za HFMD¹³. Suportivno liječenje uključuje uzimanje dovoljno tekućine kako bi se spriječila dehidracija. Preporučuju se hladnija pića te izbjegavanje kisele i ljute hrane koja može dodatno iritirati već oštećenu sluznicu usta. Intravenska nadoknada tekućine je potrebna kod nekih bolesnika zbog nemogućnosti uzimanja tekućine na usta ili jake dehidracije. Antipireticima se snizuje povišena tjelesna temperatura, a ukoliko je potrebno mogu se dati analgetici i to acetaminofen ili ibuprofen. Vrlo su praktični oralni pripravci za analgeziju u obliku spreja ili tekućine za ispiranje usta¹. IVIG (intravenski imunoglobulin) se pokazao učinkovit u nekim slučajevima¹.

HFMD uzrokovana coxsackie virusima je uglavnom blaga, samolimitirajuća bolest u trajanju 7-10 dana uz neznatan broj komplikacija¹.

Djelotvorne specifične i nespecifične profilakse nema. U obzir dolaze osobna higijena i opće higijenske mjere koje se primjenjuju za prevenciju crijevnih zaraznih bolesti⁴.

Pacijentu treba objasniti da je to virusna infekcija koja se ne liječi antibioticima. Antibiotici se jedino koriste kod sekundarnih bakterijskih infekcija kožnih lezija. Kao posljedica bolesti nastaje specifični imunitet^{14,4}.

Mogućnosti liječenja enteroviroze-HFMD su oskudne. Istraživanja su obećavajuća u smislu pronalaska specifičnog antivirusnog lijeka. Ciljevi farmakoterapije su smanjenje morbiditeta te eventualnih komplikacija¹.

Prikaz slučaja

U ambulantu krajem kolovoza dolazi 8 godišnji dječak u pratnji roditelja zbog naglo nastale visoke temperature koja se kretala do 40°C. U jednom navratu je povratio tokom noći. Imao je i bolove u truhu oko pupka unatrag dva dana. Majka mu je dala antipiretik, ibuprofen sirup 2 žličice od 5 mililitra te je temperatura pala na 38°C. Unatrag dva dana imao je i slabiji apetit. Iako nije jeo uzimao je dovoljne količine tekućine. Sada se žalio na teško gutanje s grloboljom i slabost. Prije 2 dana vratili su se s mora gdje je bio u kontaktu s odraslom osobom koja je imala osip nerazjašnjene etiologije liječen kao tokso-alergijska reakcija na antibiotik, amoksicilin s klavulonskom kiselinom,

kojeg je dobio zbog početne jake grlobolje i visoke temperature praćene bolovima u mišićima. Dijete je uredno procijepljeno i do sada nije teže bolovao.

Kliničkim pregledom ustanovljeno je da je dijete bilo dobrog općeg stanja. Ždrijelo je bilo izrazito hiperemično uz bijeli eksudat u lakunama tonzila. Na nepcu je bila vidljiva po koja vezikula. Limfni čvorovi dostupni na palpaciju u području angulusa mandibule i uz sternokleidomastoidni mišić bili su veličine do 0,5 cm i bezbolni. Jezik je slabije vlažan. Konjunktive urednog nalaza, a meningealni sindrom negativan. Koža trupa i udova urednog izgleda bez vidljivog egzantema. Na plućima vezikularno disanje. Trbuh palpatorno mekan i bezbolan uz urednu peristaltiku. Na dlanovima i tabanima je prisutan svrbež bez vidljivih eflorescencija. Obzirom na febrilitet i probavne smetnje posumnja se na enterovirozu. Roditeljima je detaljno objašnjena nastala bolest s mogućim eventualnim komplikacijama i savjetovano im je da dijete miruje, uzima dovoljno tekućine uz laganiju prehranu te da mu daju antipiretike ukoliko bi tjelesna temperatura bila iznad 38°C uz napomenu praćenja općeg stanja djeteta. Dječak je sutradan je naručen na kontrolni pregled radi uvida u tijek bolesti te eventualno pojave nekih od komplikacija. Na kontrolnom pregledu uočen je hemoragični egzantem na dlanovima i tabanima. Na oba gluteusa su bile vidljive vezikule te po koja vezikulozna promjena po tijelu i ekstremitetima.



Slika 1. Kožne promjene na desnom tabanu.
Figure 1. Skin changes on the right sole.



Slika 2. Kožne promjene oba stopala.
Figure 2. Skin alterations on both feet.



Slika 3. Kožne promjena na dlanovima.
Figure 3. Skin alterations on both palms.



Slika 4. Kožne promjene dorzuma obje šake.
Figure 4. Skin changes on both hands.

Temperatura je nakon dva dana bila znatno manja i kretala se do 38° C, a opće stanje djeteta bolje. Dijete je naručeno na kontrolu za 3 dana. Roditelji su bili upućeni u mogućnost nastanka komplikacija te važnost stalnog praćenja stanja djeteta pa im je

savjetovano da se odmah jave u ordinaciju ukoliko bi kod djeteta došlo do pogoršanja kliničkog stanja.

Uzetom anamnezom, kliničkim pregledom te epidemiološkom situacijom moglo se dijagnosticirati da dijete boluje od enteroviroze. Nakon pregleda usne šupljine posumnjalo se na Coxsackie enterovirozu-HFMD što je i potvrđeno na kontrolnom pregledu nakon pojave egzantema na dlanovima i tabanima.

Bolest se prokazala općim i specifičnim simptomima. Opći simptomi su uključivali febrilitet, malaksalost, anoreksiju i vrućicu. Od specifičnih simptoma javile su se smetnje od strane gastrointestinalnog sustava (mučnina, povraćanje, mekana stolica), grlobolja, vezikulozni enantem, makulopapulozni osip praćen svrbežom s karakterističnom raspodjelom na dlanovima i tabanima koji je prešao u vezikule. Bolest je trajala 10 dana i završila potpunim izlječenjem. Nakon 2 mjeseca roditelji su doveli dječaka koji je kao posljedicu bolesti imao otpadanje noktiju na prstima ruku i stopala. Nakon 6 mjeseci nokatne ploče su izrasle u potpunosti nepromijenjene.

Zaključak

Obzirom da je bolest relativno česta u ljetnim mjesecima te da obiteljski liječnici u svojoj skrbi imaju i mlade dobne skupine moraju kod enteroviroza diferencijalno dijagnostički misliti na HFMD. Osobito je važno na vrijeme prepoznati moguće komplikacije te ih odgovarajuće zbrinuti. Bolest je benignog toka, a rijetko se komplicira seroznim meningitisom. Djelotvorne specifične i nespecifične profilakse nema. Važna je osobna higijena i opće higijenske mjere koje se primjenjuju za prevenciju zaraznih bolesti.

Literatura

1. HFMD. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/218402-overview>
2. MSD priručnik dijagnostike i terapije; prvo hrvatsko izdanje; Placebo.d.o.o., Split 2000.
3. Ivančević Ž, Rumbolt Z, Bergovac M, Silobričić V. Harrison - principi interne medicine 2. izd., Placebo d. o. o. Split, 2002.
4. Mihaljević F, Fališevac J, Bezjak FB, Mravunac N. Specijalna klinička infektologija, 8. izdanje. Medicinska naklada, Zagreb 1994.
5. Dostupno na: https://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home/diseases_and_conditions/h/hfmd.html
6. Dostupno na: <http://www.webmd.cohttp://children/guide/hand-foot-and-mouth-disease-topic-overview>
7. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Dostupno na http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/04/ljetopis_2013_.pdf
8. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Dostupno na http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf//
9. Dostupno na: <http://www.healthline.com/health/hand-foot-mouth-disease#Symptoms2>.
10. Dostupno na: <http://emedicine.com/article/215241-clinical#b4>
11. Dostupno na: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000965.htm>.
12. Katalog laboratorijskih pretraga. Dostupno na: http://bfm.hr/en_GB/page/odjel-za-medicinsku-biokemiju-hematologiju-i-koagu//
13. Dostupno na: http://www.cdc.gov/globalhealth/dphswd/int_night/pdf/oral_yilin-herisk-factors-for-critical-and-fatal-hfmd20120418-5.pdf
14. Dostupno na: <http://www.news-medical.net/health/Treatment-of-hand-foot-and-mouth-disease.aspx>