

Varicella hos barn

Barn med varicella har på grunn av smittefaren vanligvis vært innlagt ved voksenmedisinske avdelinger. Etter at Barnesenteret ved Ullevål sykehus ble åpnet i 1998, fikk man tilfredsstillende luftsmitteisolater som gjorde at barn med varicella kunne innlegges her.

Artikkelen bygger på egne erfaringer og gjennomgang av relevant litteratur. Isolasjon, smitte, forebygging, komplikasjoner og behandling diskuteres. Retningslinjer ved egen avdeling blir gjennomgått.

Barn med varicella med behov for sykehusinnleggelse innlegges ofte i voksenmedisinske avdelinger. Etter at Barnesenteret på Ullevål sykehus ble åpnet i september 1998, blir barn med varicella i Oslo innlagt på Barnesenterets infeksjonspost. Vi presenterer i denne artikkelen egne erfaringer med barn med varicella, og anbefalinger fra litteraturen.

Varicella zoster-infeksjon gir to relaterte sykdommer. Den ene er primær varicella, på norsk vannkopper, med karakteristiske papulovesikler med en sone av erytem rundt. Etter førstegangs smitte slår viruset seg ned i nervegangliene, og kan senere reaktiveres. Reaktivering av viruset fører til den andre sykdommen, herpes zoster, på norsk helvetesild, der hudforandringen er begrenset til hudområdet som forsynes av det affiserte gangliet.

Mens primær varicella først og fremst er en sykdom blant barn (90 % av tilfellene forekommer hos barn under ti år), er herpes zoster primært en sykdom hos eldre. Herpes zoster reaktiveres, vanligvis først etter flere tiår i latens (1). Varicella er vanligvis en mild sykdom hos barn, men alvorlige og fatale komplikasjoner kan forekomme. Dette gjelder spesielt hos de immunosupprimerte, men komplikasjoner kan også forekomme hos ellers friske barn.

Epidemiologi

Varicella er ikke meldepliktig. Det finnes derfor ikke tall på total årlig forekomst i Norge. I USA har man estimert årlig antall varicellatilfeller til ca. 3,5 millioner (2). Dersom insidensen er den samme i Norge, ville det tilsvare ca. 40 000 nye tilfeller i året.

Forekomsten i Norge er ganske konstant og lite sesongavhengig. Man ser imidlertid en opphopning sen vinter og tidlig vår. Det

Anette Ramm-Pettersen

anette.ramm-pettersen@ullevaal.no

Karl-Olaf Wathne

karl-olaf.wathne@ullevaal.no

Seksjon for infeksjonssykdommer

Barnemedisinsk avdeling

Barnesenteret

Ullevål sykehus

0407 Oslo

Ramm-Pettersen A, Wathne K-O.

Varicella in children.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 956–9.

Chickenpox in childhood is a milder condition than in older patients, but serious and even fatal complications may occur. Complications occur especially in immunosuppressed individuals, but can also be seen in previously healthy children.

In Norway, children with varicella and complications have traditionally been hospitalized in departments of medicine. After the new Department of Paediatrics was opened at Ullevål University Hospital in 1998, we have been able to isolate them there. This article describes our experience with these children and discuss our current policy guidelines. We review issues relating to isolation, contagiousness, prevention, complications and treatment, and recommendations from the literature.

☞ Se også side 898

har ikke vært meldt epidemier. (A.L. Bru, Statens institutt for folkehelse, personlig meddelelse). Tabell 1 viser totalt antall barn med komplikasjoner til varicella, innlagt ved norske sykehus i 1999.

Friske barn, uten komplikasjoner

Smitte/isolasjon

Varicella er svært smittsomt. Opp mot 96 % eksponerte individer, som ikke tidligere har gjennomgått varicella, får sykdommen (3, 4). Smitte skjer primært ved direkte kontakt med varicellalesjoner, men også ved luftbåren smitte (5). Sekundære familiekontakter får vanligvis mer alvorlig sykdom enn den primært smittede (3). Varicella er mest smittsomt fra to dager før utslettet bryter ut, til tre dager etter (6, 7). Inkubasjonstiden er vanligvis 14–16 dager, men i sjeldne tilfeller så kort som ti dager eller så lang som 21 dager (7). Varicella er vanligvis en mild sykdom hos ellers friske barn. Det er lite dokumentasjon i litteraturen på hvor lenge barn med varicella bør isoleres. I en artikkel fra 1919 konkluderer man med at barn med vari-

cellasykdom er smittsomme til og med fem dager etter utbrudd av første varicellalesjon. Metoden som ble benyttet var å eksponere friske barn for barn med varicella i forskjellige stadier av sykdommen. Ingen barn ble smittet etter 5. sykdoms dag (8). Utover denne undersøkelsen, som inkluderte 12 barn, finnes det, så langt vi vet, ikke kontrollerte studier på området. Det er ikke vist at barn med varicella er smitteførende helt til alle krustene har falt av. Man anbefaler at barn som ikke er i kontakt med immunosupprimerte holdes hjemme fra barnehage/skole til og med 5. sykdoms dag (7).

Vaksinasjon

Varicellavaksinen er en frysetørret vaksine dyrket i kulturer av humane diploide celler. I kliniske studier er serokonversjon oppnådd hos ca. 98–99 % av vaksinerte friske barn (7). Det er vist at antistofftiter mot vaksinen har tendens til å øke med tiden etter vaksinerings (9). Fordi komplikasjoner til varicella er sjeldne hos friske barn, anbefales det ikke å vaksinere disse. Barn under ni måneder har dårlig nytte av vaksinen pga. lite utviklet immunsystem (7).

Behandling

Symptomatisk behandling i form av hvitvask ev. antihistaminer som kløestillende medikament og paracetamol som analgetika og antipyretika dersom dette er indisert.

Friske barn, med komplikasjoner

Smitte/isolasjon

Ved behov for sykehusinnleggelse isoleres disse barna på Barnesenteret. Det innføres kontakt- og dråpesmitteregime. Vi har valgt å isolere barna i sju fulle døgn fra utbrudd av første varicellalesjon. Dette skyldes at de, når isolasjonen er opphevet, er i kontakt med andre barn på avdelingen. Disse er vanligvis ikke immunosupprimerte, men barn som allikevel kan være mer utsatt for varicellainfeksjon enn andre friske barn.

Komplikasjonene til varicella er mange, men flere er svært sjeldne. Sannsynligvis er det store regionale forskjeller i komplikasjonshyppighet (10). Fordi det på forhånd ikke er mulig å forutsi hvilke barn som utvikler alvorlige komplikasjoner, anbefales det ikke rutinemessig å eksponere alle ikke-immuniserte barn for varicella (7). Dette til tross for at sykdommens alvorlighetsgrad og komplikasjonsfaren øker med alder (11). Tabell 2 viser de vanligste komplikasjoner til varicella (12).

Sekundære bakterielle infeksjoner

De vanligste komplikasjonene er sekundære bakterielle infeksjoner i hud og bløtvev. De forekommer hos 1–4 % av barn med varicella, og utgjør 50 % av årsakene til innleggelse i sykehus (2). Betahemolytiske streptokokker gruppe A og *Staphylococcus aureus* er de vanligste agenser. Bakterielle komplikasjoner varierer fra overflatisk impetigo, cellulitt, lymfadenitt og subkutane abscesser til bakteriell sepsis, pneumoni, artritt, osteomyelitt og nekrotiserende fasciitt. Nekrotiserende fasciitt forårsaker størstedelen av morbiditeten og mortaliteten ved varicella hos ellers friske barn. Osteomyelitt og septisk artritt forekommer svært sjelden, men er alvorlige komplikasjoner som krever rask diagnostikk og behandling for å unngå senfølger (13). Sekundær infeksjon med toksinproduserende stafylokokker kan gi store bullae, såkalt bulløs varicella. Alle barn med bakterielle komplikasjoner til varicella skal behandles med antibiotika etter resistensbestemmelse.

Encefalitt

Encefalitt er den mest alvorlige komplikasjonen til varicella. Den debuterer vanligvis 4–8 dager etter initiale symptomer, men kan forekomme i inkubasjonstiden eller etter at utslettet er borte. Symptomene er som ved andre encefalitter, med høy feber og endret bevissthet. Kramper kan forekomme. Det typiske er rask komplett bedring, men det kan også ta lang tid før pasienten er fullstendig restituert. Alvorlig hemoragisk encefalitt, som ved herpesvirusencefalitt forekommer sjelden, men konsekvensene er de samme (12). Patogenesen ved varicellaencefalitt er uklar. Mekanismen kan være immunologisk eller infeksjos påvirkning av sentralnervesystemet, men en direkte effekt av varicellavirus på meningene, kan også være en forklaring (14).

Akutt cerebellar ataksi

Akutt cerebellar ataksi er en godartet tilstand som vanligvis debuterer to til seks dager etter at utslettet startet. Det kan også forekomme i inkubasjonstiden, og etter at utslettet er borte. Karakteristisk er ustø gange, nystagmus og sløret tale. Typisk er også at symptomene forsvinner raskt og fullstendig, vanligvis i løpet av 24–72 timer (12).

Reyes syndrom

Reyes syndrom er en tilstand der pasienten får akutt encefalopati og hepatisk dysfunksjon. Tilstanden oppstår vanligvis hos et tidligere friskt barn i kjølvannet av en viral infeksjon, hyppigst varicella eller influensa B. Symptomene er nedsatt bevissthet og oppkast, vanligvis noen dager etter sykdomsutbrudd. De nevrologiske symptomene kan raskt progrediere til kramper, bevisstløshet og død. Fokalnevrologiske symptomer er fraværende. De fleste tilfeller er imidlertid av mild karakter. Etter at man fant en sam-



Pasient med cellulitt som komplikasjon til varicellainfeksjon. På bildet sees ødem i hode- og ansiktsregionen og nekrotiske sår

menheng mellom barn med varicella som ble behandlet med acetylsalisylsyre og Reyes syndrom, er forekomsten av syndromet dramatisk redusert. I USA ble det i 1974 rapportert 400 tilfeller av Reyes syndrom, mens det i 1988 kun ble rapportert 20 (12, 15). Patogenesen er usikker. Det har vært foreslått immunologiske og infeksjose mekanismer i tillegg til direkte viral påvirkning av meningene.

Det anbefales kun bruk av paracetamol ved behov for analgetika og antipyretika i forbindelse med varicellasykdom (3).

Antiflogistika ved varicella

Man har i kontrollerte studier funnet en sammenheng mellom bruk av antiflogistika og utvikling av alvorlig bakteriell infeksjon med gruppe A-streptokokker. Dette gjelder spesielt ved hudmanifestasjoner. Det anbefales derfor ikke at antiflogistika brukes som antipyretikum ved varicellainfeksjoner (16).

Pneumoni

Som komplikasjon til varicella sees både varicellapneumoni og sekundær bakteriell

pneumoni. Klinisk er det vanskelig å skille de to tilstandene fra hverandre. Pasienter med interstitielle eller retikulonodulære infiltrater på røntgen thorax har med større sannsynlighet varicellapneumoni enn sekundær bakteriell pneumoni. Alle pasienter med varicellasykdom som utvikler pneumoni, skal behandles med antibiotika, fordi usikkerheten er stor.

Antiviral behandling

Man bør overveie behandling med acyklovir ved varicella hos barn over 12 år, barn med kroniske hud- eller lungelidelser, barn som behandles fast med acetylsalisylsyre og pasienter som behandles med korte og intermitterende steroidkurer, eller får orale steroider (7).

Immunsupprimerte barn

Smitte/isolasjon

Immunsupprimerte barn skal isoleres fra potensielt varicellasmittede personer og personer med manifest varicella. I praksis betyr det at de ikke skal bo i samme hus og ikke leke ansikt til ansikt innendørs med smittet person. På sykehus vil det i praksis bety at man isolerer den smittede med innføring av kontakt- og dråpesmitteregime (7). Immunsupprimerte skiller ut virus lenger enn friske barn. De kan derfor være smitteførende i lengre tid. Forløpet forkortes imidlertid i praksis fordi de alltid behandles med antiviralt middel. Holdningen ved Barnesenteret er at de immunsupprimerte blir isolert til alle lesjoner er tørre og krustene har falt av. Dette skyldes først og fremst at de daglig er i kontakt med andre immunsupprimerte.

Man vaksinerer ikke rutinemessig seronegative nærkontakter til immunsupprimerte. Dette bør imidlertid vurderes hos seronegative barnehagebarn. Et argument mot vaksinerer av nærkontakter er at en nyvaksinert muligens kan smitte andre (7).

Komplikasjoner

Både primært immunsupprimerte barn, for eksempel barn med T- eller B-celledefekt, og sekundært immunsupprimerte, for eksempel HIV-infiserte, barn med malign sykdom, barn som behandles med cytostatika eller steroider, er mer utsatt både for alvorlig varicellainfeksjon og for alvorlige komplikasjoner til varicellasykdom. Varicella er derfor en fryktet infeksjon hos disse barna. De kan utvikle progredierende sykdom med vedvarende utvikling av vesikler, organaffeksjon, koagulopati og alvorlige blødninger. Hos HIV-infiserte kan utvikling av nye vesikler vedvare i uker eller måneder (7, 12). Kraftige magesmerter og hemoragiske vesikler kan være tegn på alvorlig utvikling av primær varicella.

Vaksinasjon

Vaksinasjon av immunsupprimerte bør unngås så lenge immunsuppressiv behandling pågår, og inntil tre måneder etter avsluttet

Tabell 1 Barn med komplikasjoner til varicella utskrevet fra norske sykehus i 1999

Diagnose	Statistisk sentralbyrå
Varicellameningitt	1
Varicellaencefalitt	6
Varicellapneumoni	1
Varicella med andre komplikasjoner	23

Tabell 2 Komplikasjoner til varicella

Sekundære bakterielle infeksjoner	Pneumoni
Impetigo	Dehydrering
Cellulitt	Konjunktivitt
Lymfadenitt	Otitt
Abscess	Reyes syndrom
Varicella gangrenosa	Sepsis
Pneumoni	Mild hepatitt
Artritt	Andre
Osteomyelitt	Trombocytopeni
Nekrotiserende fasciitt	Purpura
Toksisk sjokk-syndrom	Hemoragiske vesikler
Nevrologiske	Hematuri
Encefalitt	Gastrointestinale blødninger
Cerebellær ataksi	Nefritt
Myelitt	Nefrotisk syndrom
Hemiparese	Hemolytisk-uremisk syndrom
	Artritt
	Myokarditt
	Perikarditt
	Pankreatitt
	Orkitt
	Epiglotitt

behandling. Dette skyldes både at faren for bivirkninger etter vaksinasjon er økt hos disse pasientene, men også at vaksinen blir lite effektiv fordi kroppens evne til immunologisk respons er svekket. Man antar at det tar om lag tre måneder å gjenopprette evnen til adekvat immunrespons (7, 17). Det anbefales derfor vanligvis ikke vaksinasjon av barn med malign sykdom, fordi man har sett øket residivfrekvens ved seponering av behandling i forbindelse med vaksinasjon av disse barna.

Behandling

Det anbefales å gi varicella zoster-immunglobulin til immunsupprimerte for å unngå utvikling av alvorlige komplikasjoner i følgende situasjoner (7).

Når den immunsupprimerte:

- Bor i samme husholdning som varicella smittet person
- Har delt rom i sykehus med smittet person
- Har stått ansikt til ansikt med smittet person
- Har lekt innendørs med smittet person

Varicella zoster-immunglobulin kan maske-re en asymptomatisk varicellainfeksjon. Man bør derfor kontrollere pasientens immunstatus etter ca. to måneder. Det er imidlertid usikkert om en asymptomatisk infeksjon gir varig beskyttelse. Derfor skal de immunsupprimerte ha varicella zoster-immunglobulin hver gang de utsettes for smitte til tross for at de har varicellaantistoff som uttrykk for at de har gjennomgått asymptomatisk varicellainfeksjon. Varigheten på beskyttelsen etter administrasjon av immunglobulin er usikker. Det anbefales derfor å gi ny dose dersom pasienten utsettes for smitte mer enn tre uker etter forrige administrasjon.

Immunglobulin må gis så raskt som mulig, og senest innen 96 timer etter eksponering, for å ha noen effekt på sykdomsutviklingen (7).

Acyklovir bør gis rutinemessig intravenøst til immunsupprimerte når de har utviklet varicellasykdom. Det er svært viktig med tidlig start av behandlingen for å forkorte og moderere forløpet. Man skal starte med acyklovir selv om varicella zoster-immunglobulin er gitt (7).

Gravide/Nyfødte Smitte/isolasjon

Seronegative gravide og nyfødte bør de to første døgn, akkurat som de immunsupprimerte, i størst mulig grad unngå kontakt med varicellasmittet person. Barn født av seropositiv mor og som ammes vil imidlertid vanligvis være godt dekket med antistoff fra mor fra to dager etter fødsel (7). Barn født av seronegativ mor får vanligvis en mild varicellasykdom dersom de smittes senere enn to dager etter fødselen. Disse barna behøver derfor ikke isoleres.

Komplikasjoner

Tre ulike tilstander er registrert etter varicellainfeksjon in utero.

Varicellaembryopati forekommer vanligvis i forløpet av maternell varicellainfeksjon i svangerskapets første trimester. Det typiske er ekstremitetsanomalier, øye- og hjerneskader, samt skade av sympatiske fibrer i cervikal og lumbosakral columna som kan gi effekter som Horners syndrom og dysfunksjon av urethral- og analsfinkter (1).

Medfødt varicellasyndrom. Maternell varicella som debuterer innenfor de fem siste dager før til to dager etter fødsel kan føre til medfødt varicellasyndrom. Alvorlighetsgra-

den varierer sterkt. Internasjonale studier har vist at 20–50 % av de affiserte nyfødte utvikler moderat til alvorlig sykdom og mortaliteten er så høy som 30 % (1).

Infantil zoster består av klassiske zosterlesjoner hos barn under ett år i kjølvannet av maternell varicellainfeksjon etter 20. svangerskapsuke. Tilstanden utgjør mindre enn 0,2 % av alle herpes zoster-tilfellene. Utsettelse involverer vanligvis torakale ganglier med et godartet forløp (1).

Vaksinasjon

Varicellavaksine skal ikke gis til gravide, da man ikke kjenner mulig påvirkning av fosteret. Når fertile kvinner vaksineres, skal graviditet unngås i minst en måned etterpå (7, 17). Barn under ni måneder skal ikke vaksineres.

Behandling

Dersom seronegativ mor utsettes for smitte i svangerskapet, spesielt i første trimester, bør hun gis varicella zoster-immunglobulin. Gravide har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige symptomer enn andre. Det er imidlertid faren for at barnet utvikler kongenitalt varicellasyndrom som er den viktigste indikasjon for vaksinerings. Det er imidlertid usikkert om immunglobulin hemmer utviklingen av et slikt syndrom.

Dersom mor utvikler varicellasykdom fra fem dager før til to dager etter fødselen, skal barnet ha varicella zoster-immunglobulin så raskt som mulig etter fødsel. Barnet skal ha ny dose etter fødsel selv om mor har fått immunglobulin før fødsel. Dette skyldes at antistoff gitt til mor før fødselen i liten grad passerer over placenta, og ikke er nok til å beskytte barnet mot varicellasykdom. Om lag halvparten av disse barna utvikler varicella til tross for at de får immunglobulin, men får da et langt mildere forløp. De barna som utsettes for varicella mer enn to døgn etter fødselen, inkludert barn til mødre som utvikler varicella senere enn to døgn etter fødselen, skal ikke ha immunglobulin. Årsaken er at disse barna ikke ser ut til å ha noen større risiko for utvikling av komplikasjoner enn eldre barn.

Til tross for at nosokomiale infeksjoner med varicella i nyfødtavdelinger er svært sjeldne, vet man at det er liten overgang av antistoffer over placenta i første del av svangerskapet. Derfor bør barn født før 28. svangerskapsuke og/eller som veier mindre enn 1000 g, fortsatt er hospitalisert og utsettes for varicellasmitte, gis immunglobulin. Barn født i 28.–36. svangerskapsuke av seronegativ mor bør også få immunglobulin etter fødsel dersom de utsettes for varicellasmitte.

Gravide som utvikler varicella i svangerskapet, bør behandles med acyklovir. Barn født av mødre som utvikler varicella fra fem dager før til to dager etter fødsel skal i tillegg til å gis immunglobulin behandles med acyklovir (7).

Konklusjon

Varicella i barneårene er vanligvis en mild sykdom, men kan gi alvorlige komplikasjoner hos tidligere friske barn. Sykdommen er hyppigst forbundet med komplikasjoner hos de eldste barna. Det vanligste er sekundære bakterielle infeksjoner. Sykdommen er dessuten fryktet hos immunsupprimerte som kan utvikle progredierende sykdom og livstruende bivirkninger.

Litteratur

1. Warren DC, Lori L. In utero varicella-zoster infections. *South Med J* 1998; 11: 1064-6.
2. Jackson MA, Barry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalisation in previous healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 441-5.
3. Tarlow MJ, Walters S. Chickenpox in childhood. *J Infect* 1998; 36 (suppl 1): 39-47.
4. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma-globulin. *N Engl J Med* 1962; 267: 369-73.
5. Leclair JM, Zia JA, Levin MJ, Gongon RG, Goldmann DA. Airborne transmission of chickenpox in a hospital. *N Engl J Med* 1980; 302: 450-3.
6. Moore DA, Hopkins RS. Assessment of a school exclusion policy during a chickenpox outbreak. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1161-7.
7. Peter G, Hall CB, Halsey NA, Marcy SM, Pickering LK, Orenstein WA. Varicella-zoster infection. I: Report of the Committee on Infectious Diseases. 4. utg. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997: 510-17.
8. Thompson F. Contact infection of chickenpox. *Lancet* 1919; 1: 397.
9. Krause PR, Kliniman DM. Evidence for frequent reactivation of the vaccine strain in healthy children. *Nature Med* 2000; 4: 451-4.
10. Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C. Complications of Varicella in a defined central European population. *Arch Dis Child* 1998; 79: 472-7.
11. Chelsom J, Langeland N. Varicella zoster-komplikasjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 2486-8.
12. Meyers MG, Stanberry LR. Varicella-zoster virus. I: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, red. *Nelson textbook of Pediatrics*. 16. utg. London: Saunders, 2000: 973-7.
13. Ertvaag GM, Haakonsen MO, Gudmundsen TE, Hoyer H, Solheim DM. Osteomyelitt som komplikasjon ved varicella. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4515-6.
14. Wagner HJ, Seidel A, Grande-Nagel I, Kruse K, Sperner J. Pre-eruptive varicella encephalitis: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 814-5.
15. Hurwit ES MD, Goodman RA MD. A cluster of cases of Reyes syndrome associated with chickenpox. *Pediatrics* 1982; 70: 6: 901-6.
16. Peterson CL, Vugia DJ, Meyers HB, Chao SM, Vogt J, Larson J et al. Risk factors for invasive group A Streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 151-6.
17. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics* 2000; 105: 136-41.

○