

El-ayak-ağız Hastalığı (HFMD)

Dr. Gizem Karahan

Koç Üniversitesi Hastanesi

gkarahan@kuh.ku.edu.tr


I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

21 EYLÜL 2024, ALİ EMİRİ EFENDİ KÜLTÜR MERKEZİ, İSTANBUL



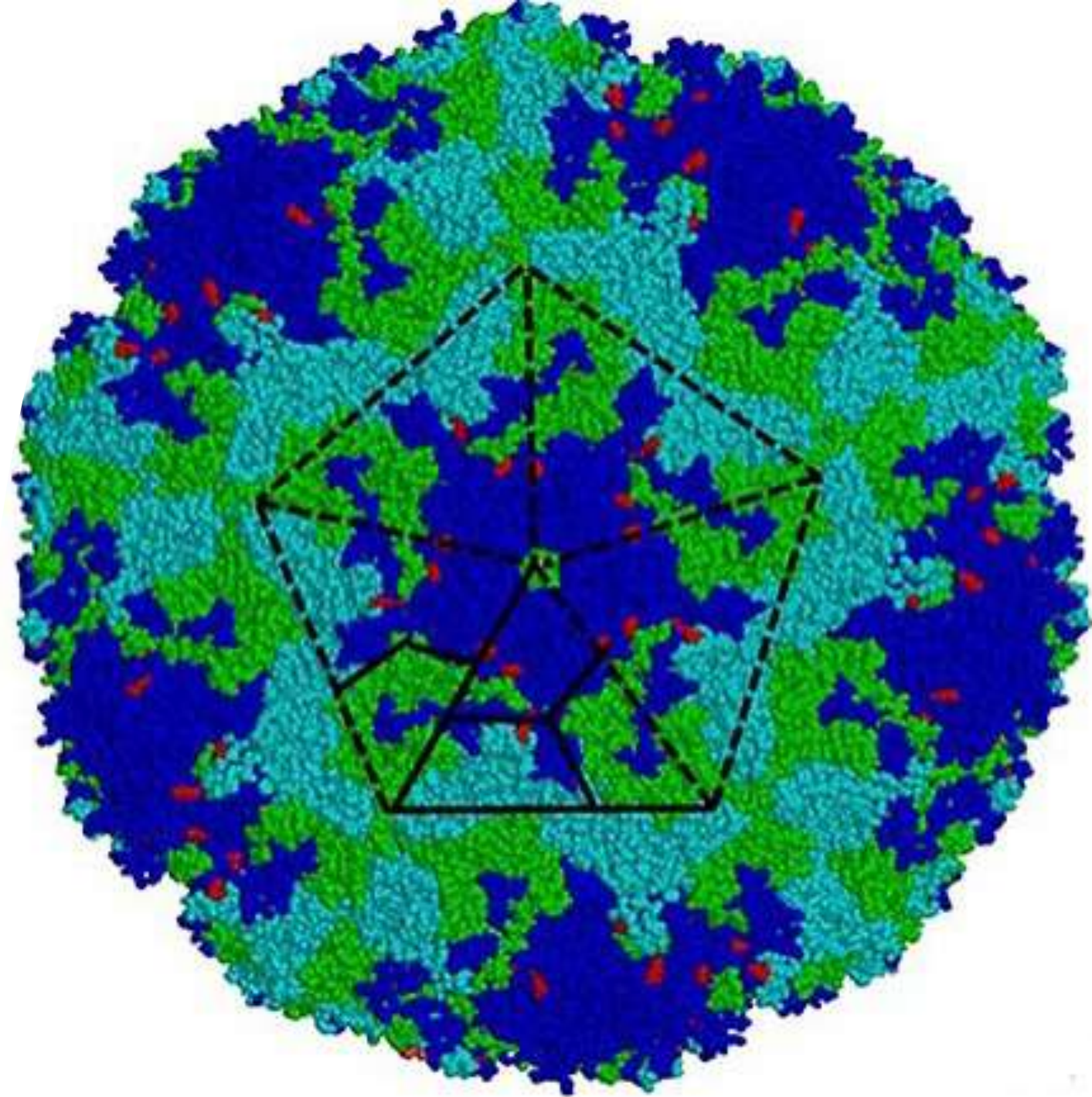


HFMD

- 
- Genellikle 5 yaş altı çocuklarda
 - Genç erişkin hasta grubu
 - Hafif seyirli
 - Bulaşıcılığı yüksek

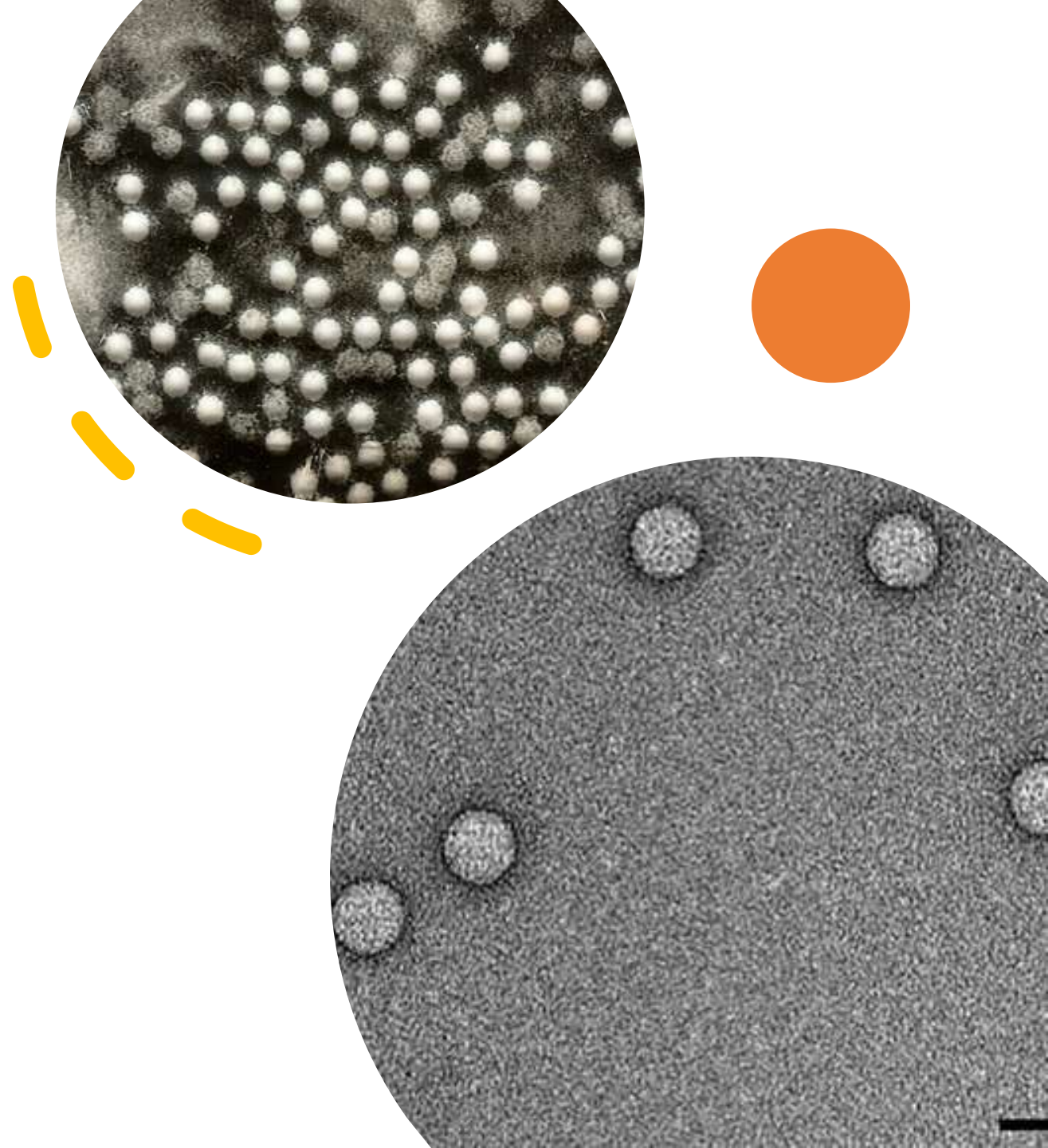
Tarihçe

- HFMD vakaları ilk olarak 1957'de Kanada ve Yeni Zelanda'da klinik olarak tanımlanmıştır
- Hastalığa, 1960'taki benzer bir salgının ardından Thomas Henry Flewett tarafından "El Ayak Ağız Hastalığı" adı verilmiştir



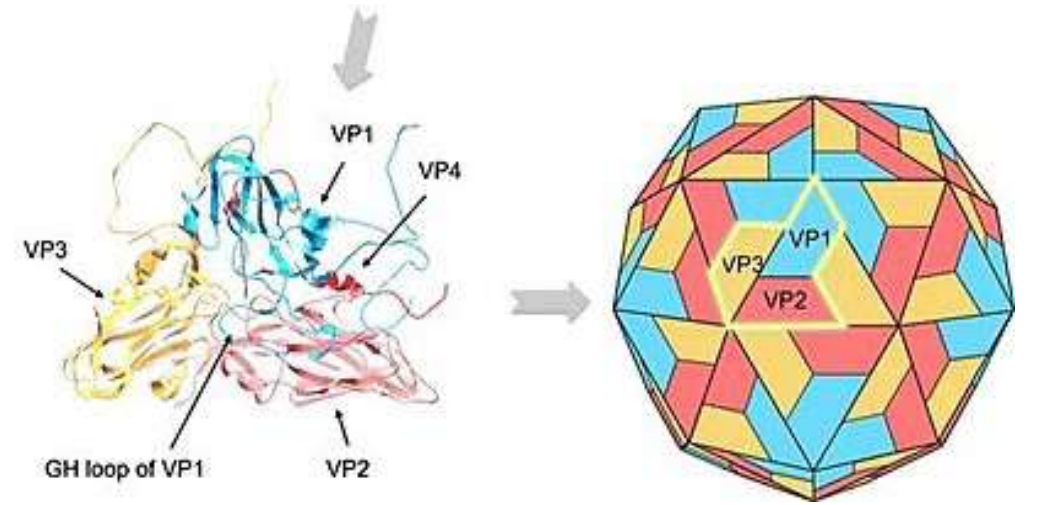
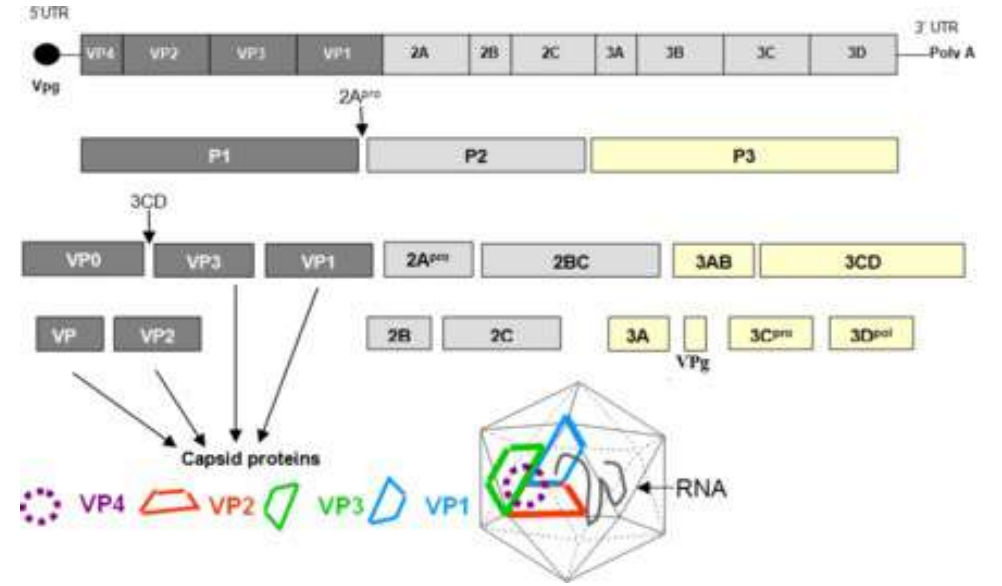
HFMD Etken

- Picornaviridae
- Non-polio enterovirus
- Human Enterovirus (HEV)-A
- Zarfsız tek sarmallı RNA
- 30 nm çaplı virion

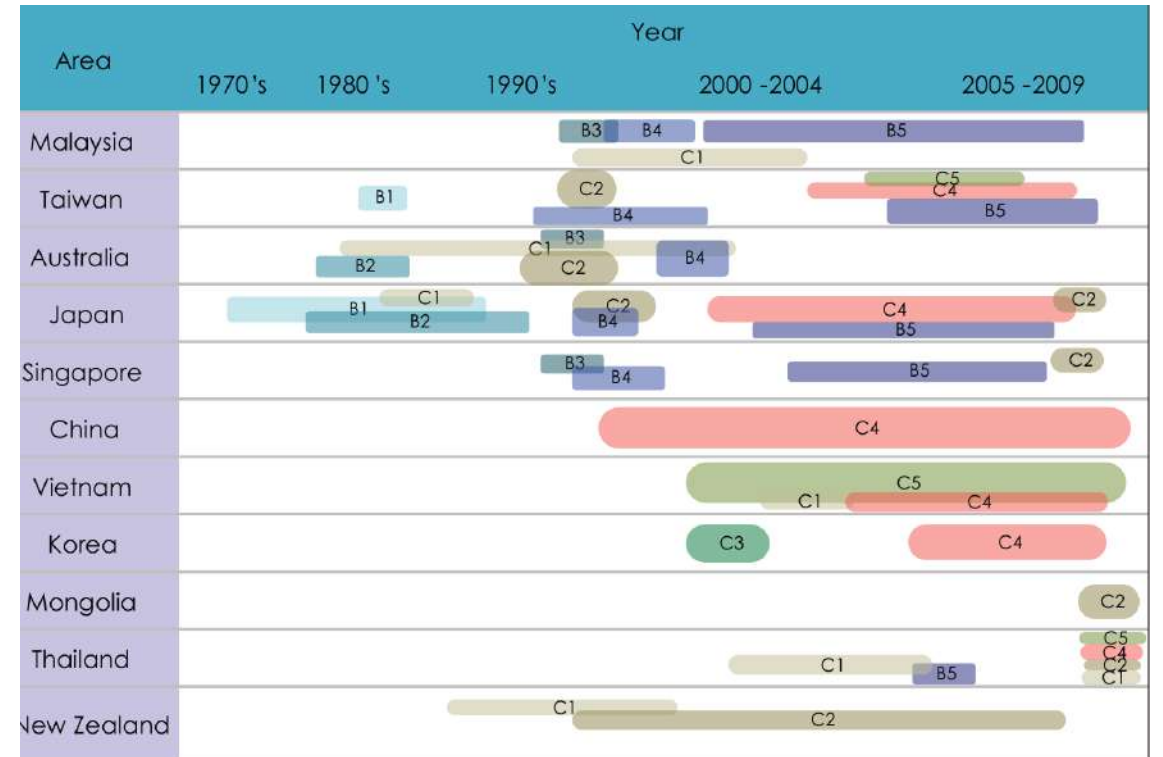
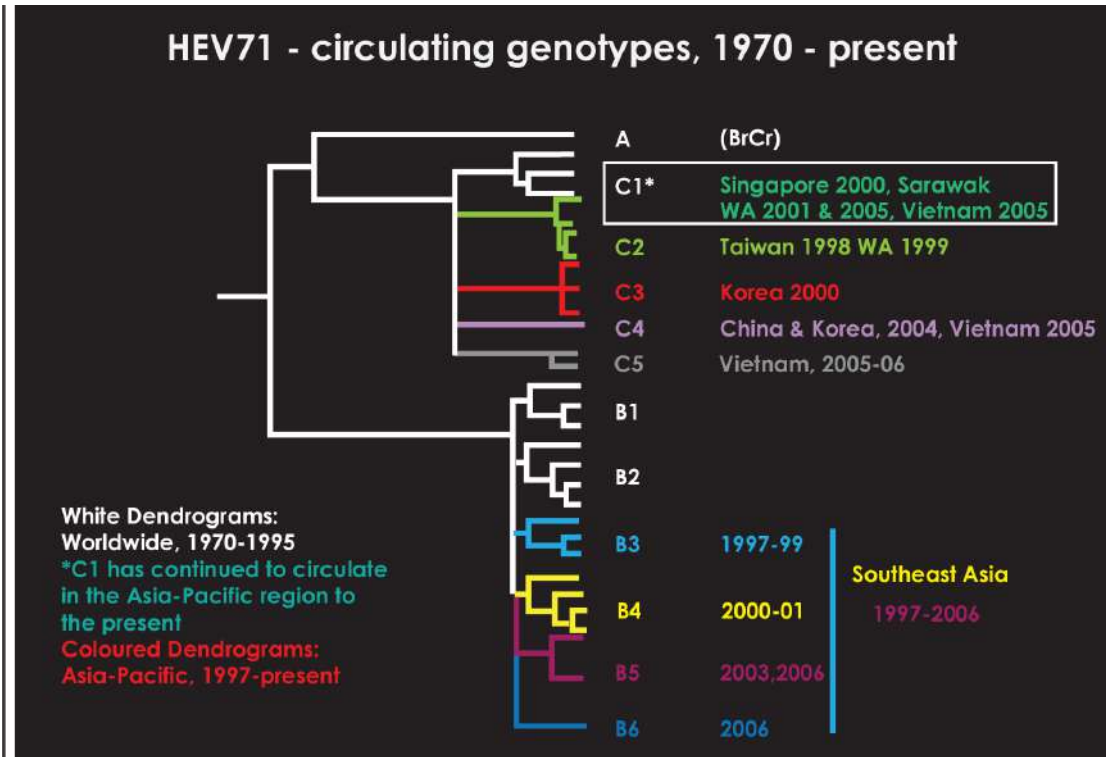


HFMD Etken

- Hızlı evrimsel değişikliklerle genogrular
- Prototip 1969'da Kaliforniya'da EV-71 BrCr genogrubu (Genogrup A'nın tek örneęi)
- VP1 majör kapsid proteini, moleküler tiplendirmede kullanılır
- VP2, VP3
- VP4 kapsid yapısında yer almaz

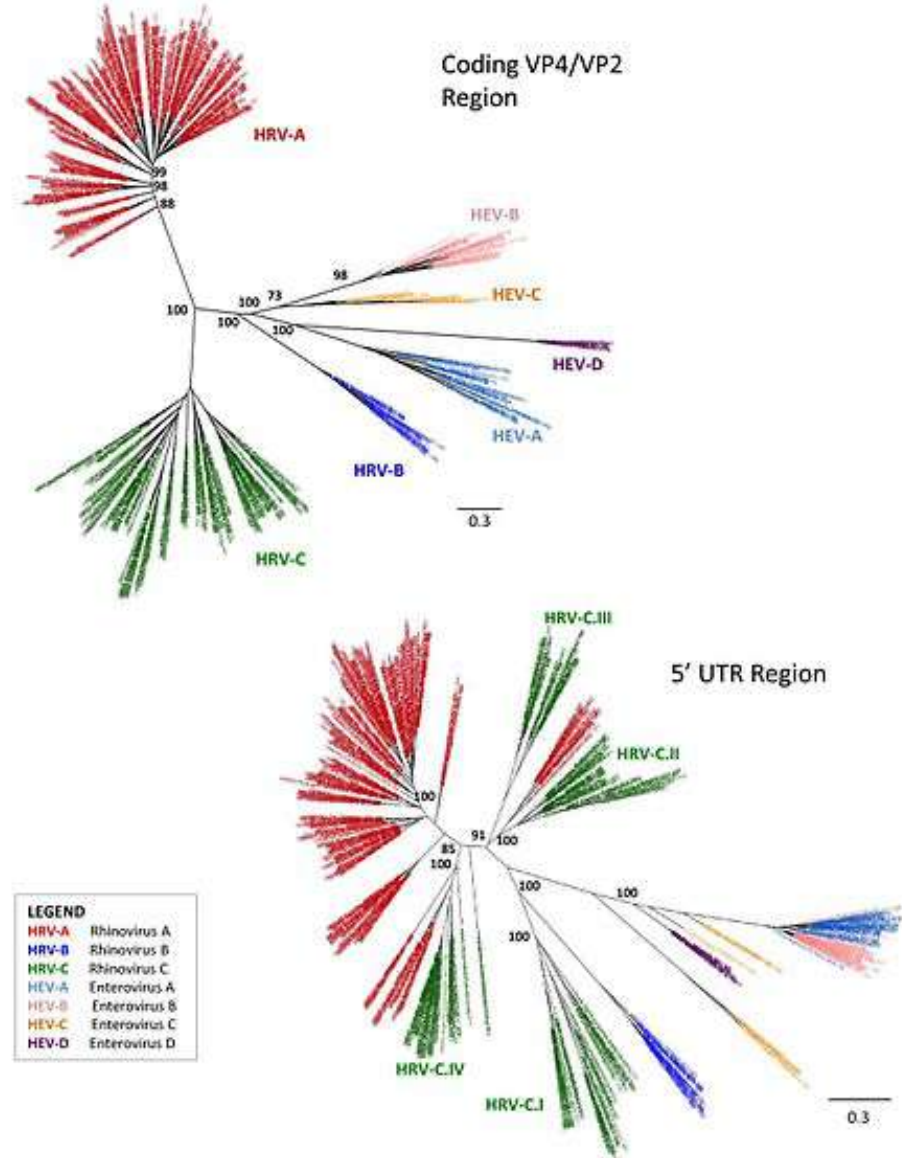


Genogruplar



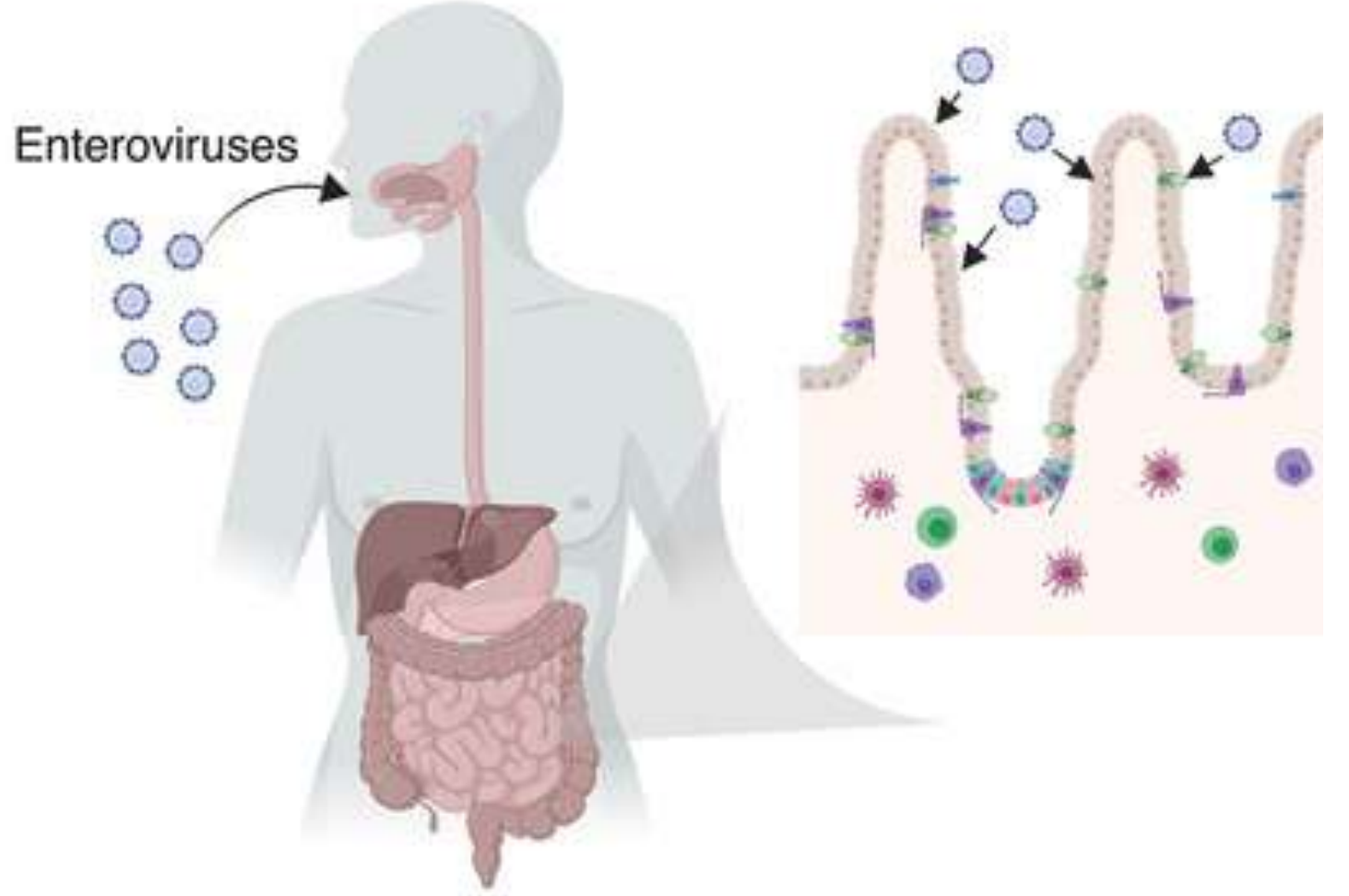
HFMD Etken

- Coxsackie virus-16 (CA-16)
Avrupa ve Amerika
CA-6 atipik döküntü
CA-10 daha nadiren etken
- Enterovirus-71 (EV-71)
Asya-Batı Pasifik
Daha ciddi klinik tablo
Mortalite ve sekel
Salgınlarla daha çok ilişkili



Viral Replikasyon

- İntestinal epitel hücrelerinde ilk replikasyon
- İnkübasyon periyodu 3-6 gün
- Semptom sonrası ilk bir hafta en bulaşıcı
- Üst solunum yollarında replikasyon ilk 2 hafta belirgin
- Tipik olarak 2-4 hafta viral shedding
- Saçılım 12 haftaya kadar uzayabilir



HFMD Bulaş

Oral
sekresyonlar

Nazal
sekresyonlar

Vezikül sıvısı

Dışkı



Viral Reseptör

- P-selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL-1)
- Human scavenger receptor class B Member 2 (SCARB2)
- Syalic-acid-linked glycans
- Komplikasyon patogenezinin açıklanması
- Konak hücreye girişte anahtar
- Farklı tropizm ve replikasyon dinamikleri



HFMD Erişkin İmpaktı

Erişkinlerde koruyucu
nötralizan antikorlar

Maternal kord kanında
seropozitivite

Erişkinlerde asemptomatik
bulaştırıcılık olabilir

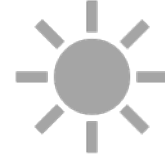
Maternal antikorların
azalmasıyla beraber
çocuklarda hastalığa
yakalanma için yıllık %12
artış ile beş yaşta ortalama
%50 risk

Genç erişkinlerde nötralizan
antikor titrelerindeki düşüşle
birlikte tekrar duyarlı
popülasyon ortaya çıkıyor

HFMD Yayılım



Sosyoekonomik ve
çevresel faktörler
Küresel ısınma
Bulaş ve yayılım
dinamikleri



Sıcaklık °C
Yağış kg/m²
Güneş radyasyonu
kJ/m²
Basınç hPa
Nem %
Hava kirliliği
(PM2.5, PM10, NO₂,
O₃, SO₂)

HFMD Epidemiyoloji

Yaz mevsiminde ve sonbaharın ilk haftalarında salgınlar

Yağmurlu ve rüzgarlı havalarda risk artar

Tropikal ve subtropikal bölgelerde yıl boyu hastalık görülebilir

Batı Pasifik Bölgesi'nde Japonya, Malezya, Singapur, Avustralya, Vietnam, Kore, Brunei Darussalam, Moğolistan ve Çin'de EV-71 salgınları

ABD'de California, Philadelphia, New York ve Avrupa'da İsveç ve Fransa'da da salgınlar



2008 - 2015

DON'T PANIC, IT'S NOT MONKEY POX

- Hand-foot-mouth disease (HFMD) is a viral infection that gets cured in 6-7 days
- It's nowhere related to monkey pox, tomato fever, chicken pox etc
- It spreads faster, infection stays for a week, and children develop immunity against the virus
- Intermittently sucking on ice



- chips or popsicles, eating ice cream or drinking cold beverages good option to relieve pain
- Limiting citrus fruits, fruit drinks, soda, and stopping spicy or salty foods for some days a must
- Swishing warm salt water around mouth may also help relieve pain

REPORTED IN 2014:

move to eastern and western suburbs.

A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD)

Klinisyen
&
Halk Sağlığı
İřbirlięi

- WHO Regional Office for the Western Pacific
- REDI (Regional Emerging Diseases Intervention) Centre
- Sürveyans, epidemiyoloji ve hastalık yükü, etiyolojinin belirlenmesi ve bulaş dinamikleri, patogenez, laboratuvar tanı, klinik özellikler ve vaka yönetimi, önleme ve kontrol

HFMD Salgın Yönetimi



Sürveyansın oluşturulması ve güçlendirilmesi



İyi hijyen ve temel sanitasyon konusunda bilgilendirme ve eğitim kampanyaları yürütmek



Salgınlar sırasında anaokullarına, kreşlere ve okullara yardım sağlanması



Enfeksiyon kontrol tedbirlerinin güçlendirilmesi



Klinik vaka yönetimi iyileştirilmesi



Salgınlar sırasında bilgi alışverişinde bulunmak ve en iyi uygulamaları yaygınlaştırmak



Kurumlar arası/sektörler arası işbirliğinin ve koordine risk iletişiminin güçlendirilmesi



İzleme ve değerlendirme

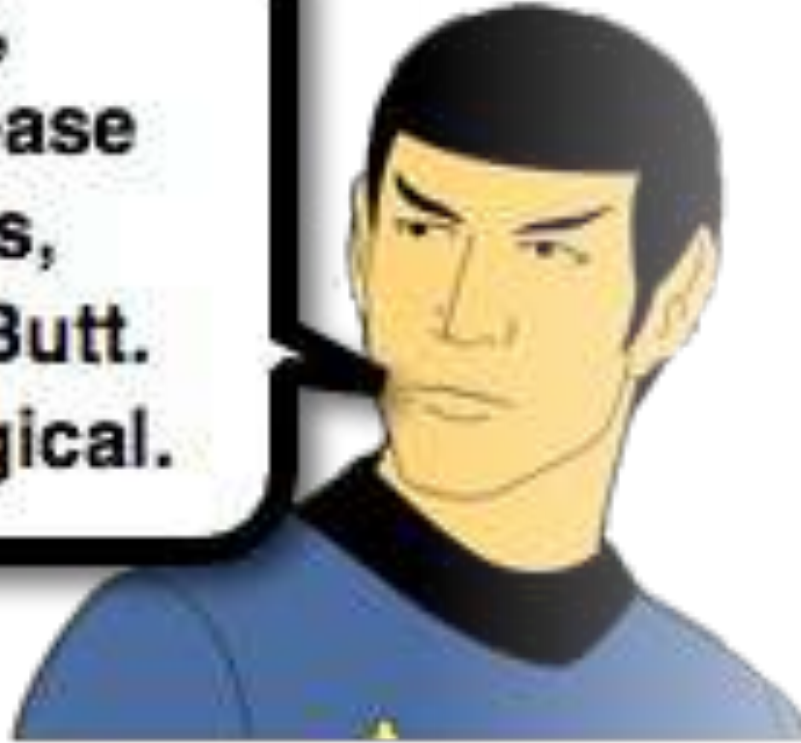


HFMD Semptomlar

- Ateş
- Halsizlik
- İştah kaybı
- Boğaz ağrısı
- Ağız içi ülserler ve/veya tipik döküntü



**Hand, Foot,
Mouth Disease
on the Arms,
Legs, and Butt.
That is Illogical.**



- Posterior oral kavitede multiple ağrılı oral ülserler
- El ayası ve ayak tabanında papüloveziküler döküntü
- Gluteal bölge, diz, dirsek tutulumu
- Jeneralize olabilir
- Ağrılı ve genellikle kaşıntısız kırmızı (deri rengine göre kırmızı beyaz gri olabilen) döküntüler
- Düz zeminde kırmızı maküllerle başlar ağrılı papül ve veziküllere ilerler
- Lezyonlar skar bırakmaksızın spontan iyileşir
- Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar nadirdir





The typical "American football" oval shaped vesicles in hand, foot and mouth disease



Small aphthae like vesicles on the tongue tip in hand, foot and mouth disease (HFM-patient)



Heel vesicles in hand, foot and mouth disease (HFM-patient)





Palatal vesicles in hand, foot and mouth disease (HFM-patient5)



A family outbreak of hand, foot and mouth disease - it is highly contagious! (HFM-patient6)



A family outbreak of hand, foot and mouth disease - it is highly contagious! (HFM-patient6)



Vesicles in a father and daughter on the dorsal hands in hand, foot and mouth disease (HFM-patient7)



Stomatitis in HFMD



- HFMD'ye yakalandıktan 4-8 hafta sonra iyileşme döneminde
- El ve ayak tırnaklarında kayıp (onikomadesis)
- Avuç içi veya ayak tabanında deskuamasyon
- CV-A6 ile daha sık ilişkili
- Geçicidir ve tırnak büyümesi tedavi olmaksızın yeniden başlar



Hand, Foot and Mouth Disease / Herpangina



Central Nervous System Involvement



Automatic Nervous System Dysregulation



Cardiopulmonary Failure

Proposed Case Definition	
HFMD	Febrile illness with papulovesicular rash on palms and soles, with or without vesicles/ulcers in the mouth. Rash may occasionally be maculopapular without vesicular lesion, and may also involve the buttocks, knees or elbows, particularly in younger children and infants.
Herpangina	Febrile illness with multiple oral ulcers on the posterior parts of the oral cavity.
Aseptic meningitis	Febrile illness with headache, vomiting and meningism associated with presence of more than 5 – 10 white cells per cubic millimeter in cerebrospinal (CSF) fluid, and negative results on CSF bacterial culture.
Brainstem encephalitis	Myoclonus, ataxia, nystagmus, oculomotor palsies, and bulbar palsy in various combinations, with or without MRI. In resource-limited settings, the diagnosis of brainstem encephalitis can be made in children with frequent myoclonic jerks and CSF pleocytosis.
Encephalitis	Impaired consciousness, including lethargy, drowsiness or coma, or seizures or myoclonus.
Encephalomyelitis	Acute onset of hyporeflexic flaccid muscle weakness with myoclonus, ataxia, nystagmus, oculomotor palsies and bulbar palsy in various combinations.
Acute flaccid paralysis	Acute onset of flaccid muscle weakness and lack of reflexes.
Autonomic nervous system (ANS) dysregulation	Presence of cold sweating, mottled skin, tachycardia, tachypnea, and hypertension.
Pulmonary oedema/haemorrhage	Respiratory distress with tachycardia, tachypnea, rales, and pink frothy secretion that develops after ANS dysregulation, together with a chest radiograph that shows bilateral pulmonary infiltrates without cardiomegaly.
Cardiorespiratory failure	Cardiorespiratory failure is defined by the presence of tachycardia, respiratory distress, pulmonary oedema, poor peripheral perfusion requiring inotropes, pulmonary congestion on chest radiography and reduced cardiac contractility on echocardiography.

EV-71 Patogenez



- Fare modellerinde deri ve oral mukoza skuamöz hücrelerine tropizm
- Nörotropizmde giriş reseptörleri (PSGL-1, SCARB2 ve Sialic-acid-linked glycans), hücrel immün yanıtlarda azalma, sitokin-kemokinler etkili
- Nörovirülansta başlangıç/infektif viral yük önemli etken
- HLA-A33 profili kardiyopulmoner komplikasyonlar için belirleyici olabilir
- Pulmoner ödemde IL-6, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-10, IL-8, IP-10, MCP-1 ve MIG artmış, T lenfositler ve NK hücreler azalmış
- Yaş, cinsiyet ve komorbidite gibi konak faktörlerinin rolü belirsiz
- Viral genom mutasyonlarının nörotropizme etkisi gösterilememiş

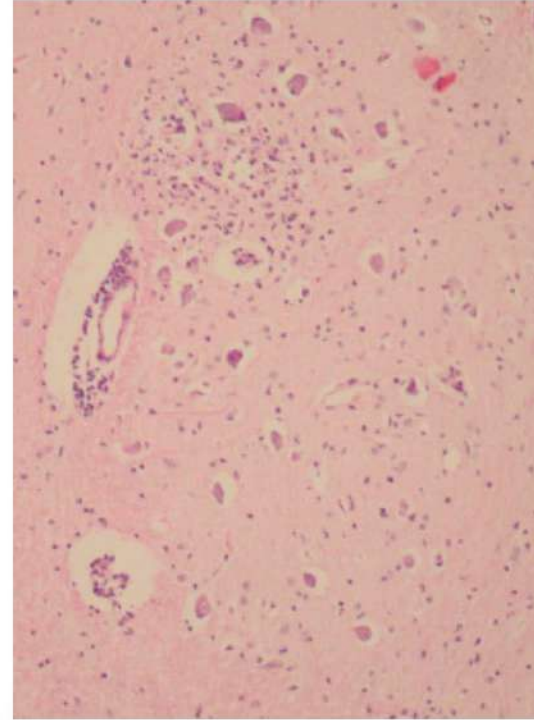
Fatal EV-71 CNS Patoloji

- Hipotalamus, beyin sapı, spinal kord ve serebellar dentat nucleus
- Retrograd periferal motor nöron viral yayılımı

Hayvan çalışmaları ile desteklenen bazı insan otopsi bulguları nöral invazyonda motor yolakların rol oynuyor olabileceğini gösteriyor

- Fokal ödem
- İnflamatuvar hücre infiltrasyonu
 - Nöronofaji
 - Sitoliz
- Perivascular cuffing

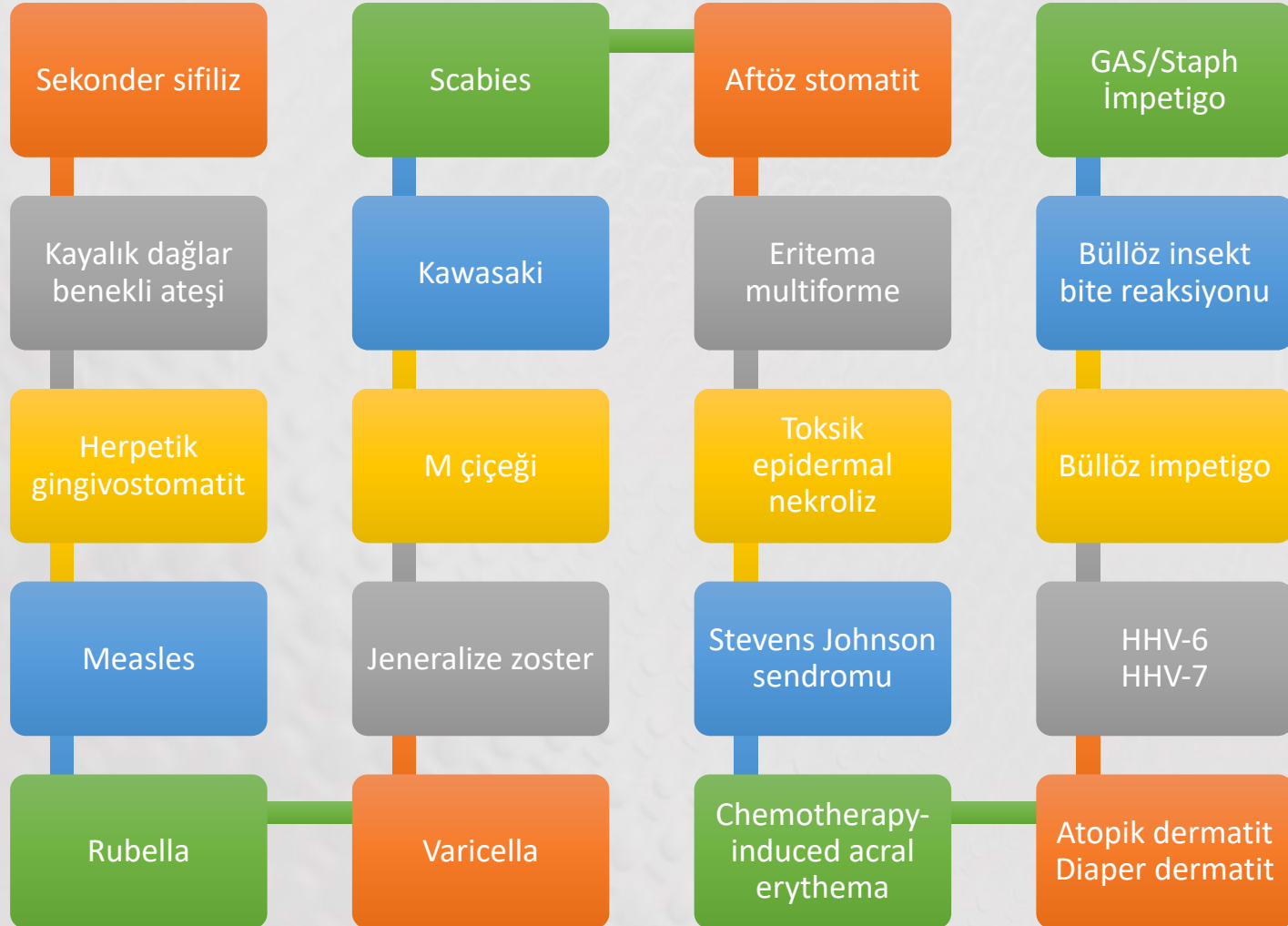
Perivascular cuffing and parenchymal infiltration by inflammatory cells in the human medulla in Enterovirus 71 encephalomyelitis (Haematoxylin and eosin stain (H&E), magnification x 10 objective)



Enterovirus 71-infected neuron showing cytoplasmic viral RNA (in situ hybridization, magnification x 40 objective)



Ayırıcı Tanı



HFMD Tanı

- Tanı genellikle klinik
- BSL-2 gerekli
- Serolojik testler dikkatle yorumlanmalı
- Doğrulama için hücre kültürü (cell lines MRC-5, HEL, HeLa, L20B) yüksek maliyetli, zaman alıcı ve emek yoğun
- Virüs izolasyonu sonrasında nötralizan antikor titrelerine bakılabilir (5-7 gün) rutin tanıda kullanılmaz herd immunity için anlamlı
- Laboratuvara dayalı sürveyans ve seroprevalans hızlı halk sağlığı yanıtını tetiklemek için değerli

HFMD PCR

- VP1 ve VP2/4 gen bölgeleri
- EV-71 spesifik RT-PCR daha hızlı, basit ve daha düşük maliyetli
- Tanı şansını artırmak için tüm hastalardan NF swab + iki vezikül / iki rektal swab örneğinin VTM içerisine alınması önerilir
- Çocuklarda tanı için, uzamış saçılımı göstermede ve sürveyans amaçlı dışkı/rektal swab örneğinden PCR
- Dışkı/rektal swab örneklerinde tesadüfi pozitiflik olabilir
- Vezikül sıvısı etken/aktif enfeksiyonu saptamada daha önemli
- BOS örneklerinden etken saptanma oranları %5 civarında

HFMD POC Test

- Olası komplikasyonları ve EV-71'i öngörebilmek için hızlı tanı
- Anti EV-71 monoklonal antikoları ile spesifik IFA: Basit hızlı maliyetli
- RT-LAMP: Hızlı ve duyarlı ama genotiplendirme yapılamaz
- Hızlı antijen testleri: Standardizasyon ve karşılaştırmalı değerlendirme gerektirir, rutin ticari olarak kullanımda değildir

HFMD Sağlık Bakım Arayışı

- Genellikle sağlık bakım hizmeti almayı gerektirmeyen minör bir tablo
- Günler içerisinde kendiliğinden sınırlanır
- Mukokutanöz/komplike olmayan HFMD evde takip
- 6 aylıktan küçük bebekler, immünsupresif kişiler, oral alım bozukluğu ve 10 günden uzun süren semptomlar varlığında hastane başvurusu önerilmelidir
- Uzamış ateş CNS tutulumu için risk belirleyicisi
- Komplikasyon düşündürecek semptomların varlığında yatış
- Otonom disregülasyon varlığında YBÜ

HFMD Self-Care

- Soğuk popsicle/dondurma
- Soğuk su/içecek yudumlama
- Ilık içecekler/çaylar
- Tuzlu su gargara
- Asitli gıdalardan, baharattan ve sodadan kaçınma
- R2 veya yumuşak gıda tüketimi
- Aktif/pasif sigara içiciliğinden kaçınma
- Yeterli sıvı alımı
- İstirahat



HFMD Tedavi

- Spesifik antiviral tedavisi yoktur

7-10 günde spontan düzelme

- Semptomatik tedavi
- Rehidrasyon
- Ağrı palyasyonu

Topikal oral anestetik uygulama

Parasetamol/NSAIDs

Çocuklarda Reye sendromu riski sebebiyle aspirinden kaçınılmalı

HFMD Komplikasyon Tedavi

- IVIG

Havuzlanmış immünglobulinde bulunan nötralizan antikorlar

Beyin sapı tutulumu ve otonom disregölasyonda immünmodölator

Anektodal olarak otonom disregölasyon ve pulmoner ödeme gidişini azaltıyor

Randomize kontrollü klinik çalışmalar ve güçlü kanıtlar yok

Risksiz değil

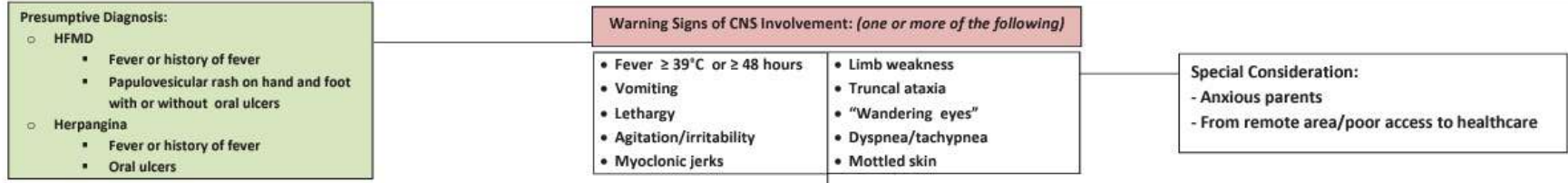
Pahalı

HFMD Tedavide Adaylar

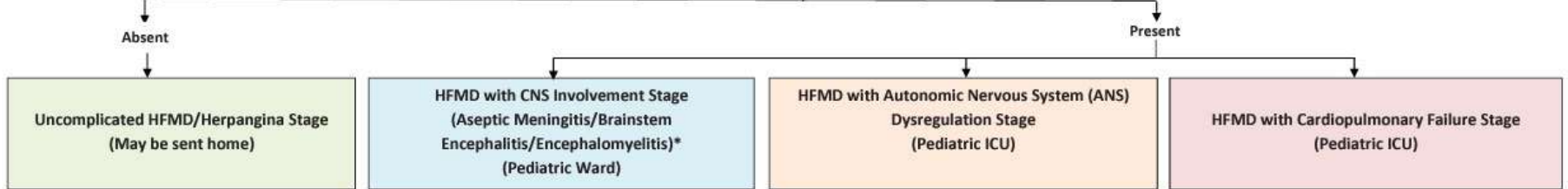
- Pelargonium sidoides extract EPs 7630
İmmünmodölatör herbal ilaç denemeleri TR
ClinicalTrials.gov, identifier ([NCT06353477](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06353477))
- EV-A71'in VP1 kapsid proteininden türetilen SP81
peptidi güçlü antiviral aktiviteye sahip
EV-A71'e karşı umut verici bir antiviral aday
Sitoprotektif
EV-A71'e karşı doğrudan virüs inaktivasyonu

MANAGEMENT ALGORITHM OF HAND, FOOT AND MOUTH DISEASE (HFMD)/Herpangina

Assessment



Diagnosis



Treatment

Criteria: Patients with any of the following and no warning signs: <ul style="list-style-type: none"> ○ Skin rash ○ Oral ulcers Laboratory Test: <ul style="list-style-type: none"> ○ Optional Treatment: <ul style="list-style-type: none"> ○ Paracetamol ○ Adequate fluid intake Monitoring: <ul style="list-style-type: none"> ○ Educate parents to watch out for warning signs ○ Clinic follow up every 1 – 2 days for the next 7 days (if possible) 	Criteria: Patients with HFMD/Herpangina and any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Meningism ○ Myoclonic jerks ○ Ataxia, tremors ○ Lethargy ○ Limb weakness Laboratory Test: <ul style="list-style-type: none"> ○ Full blood count ○ Blood glucose ○ CSF examination ○ Echocardiography (May be considered) ○ MRI, if needed (CT scan is not recommended) Treatment: <ul style="list-style-type: none"> ○ Paracetamol ○ Oxygen ○ Intravenous immunoglobulin (IVIG) * (Recommended in patients with encephalitis plus acute flaccid paralysis; may be considered in patients with brainstem encephalitis) Monitoring: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vital signs <ul style="list-style-type: none"> ▪ To transfer to ICU if resting heart rate $>150/\text{min}$ and/or hypertension ○ Myoclonic jerks 	Criteria: Patients with CNS Involvement and any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Resting Heart rate 150- 170/min ○ Hypertension ○ Profuse sweating ○ Respiratory abnormalities (tachypnea, labored breathing) Laboratory Test: <ul style="list-style-type: none"> ○ Full Blood Count ○ Blood glucose ○ CSF examination ○ Arterial blood gas ○ Echocardiography ○ Chest X-ray Treatment: <ul style="list-style-type: none"> ○ Judicious intravenous fluid therapy ○ Consider early intubation ∞ ○ IVIG ○ Inotropes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dobutamine ▪ Milrinone Monitoring: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vital signs ○ Central venous pressure ○ Arterial blood gases ○ Echocardiography 	Criteria: Patients with ANS Dysregulation and any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypotension/Shock ○ Pulmonary edema/hemorrhage ○ Heart failure Laboratory Test: <ul style="list-style-type: none"> ○ Full blood count ○ Blood glucose ○ Arterial blood gas ○ Echocardiography ○ Chest X-ray ○ Blood culture (if septicemic shock cannot be excluded) Treatment: <ul style="list-style-type: none"> ○ Judicious intravenous fluid therapy ○ Mechanical ventilation ○ Inotropes: Milrinone, Dobutamine, (Dopamine or epinephrine is not recommended) ○ IVIG may be considered if not previously used Monitoring: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vital signs ○ Central venous pressure ○ Arterial blood gases ○ Echocardiography
--	---	---	--

Monitoring and Reassessment

Laboratory:
 Samples for virological investigation (for CNS Involvement Stage, Autonomic Nervous System Dysregulation Stage and Cardiorespiratory Failure Stage) :

- Throat Swab
- Vesicles
- Rectal Swab/Stool
- CSF

* Patients with aseptic meningitis generally have a good prognosis, IVIG is not indicated

∞ Indications: Persistent and frequent myoclonus, persistent tachycardia, respiratory abnormalities, hypoxemia, fluctuating oxygen saturation level, poor tissue perfusion, altered sensorium

Diagnostic and Clinical Management pitfalls

- Failure to make a diagnosis of HFMD/Herpangina
- Failure to recognize warning signs of CNS involvement
- Failure to detect signs of autonomic nervous system dysregulation
- Failure to closely monitor HR and BP in children with CNS involvement
- Over reliance on laboratory results and imaging tests instead of clinical judgment to assess and manage patients(e.g. Chest X-ray for pulmonary oedema)
- Use of rapid fluid boluses when resuscitating children with cardiac dysfunction
- Inappropriate use of IVIG in children with aseptic meningitis

HFMD Korunma

- Kemoprofilaksi yok
- Bulaş zincirinin non-farmasötik olarak kırılması
- El hijyeni
- Temas izolasyonu
- Ortam dezenfeksiyonu
- 2015 yılında Çin'de EV-A71 aşısı mevcut, çapraz enteroviral immünite sağlar
- FDA onaylı aşısı yok
- Ülkemizde kullanımda aşısı yok
- DNA-based bivalan/tetravalan aşı çalışmaları (EV-71, CA-16, CA-10, CA-6)



Avoid close contact with sick people



Cover your coughs & sneezes



Frequent hand washing with soap and water



Clean and disinfect surfaces (toys, eating utensils, toilet floor)



Stay at home if you are sick



Avoid touching your face with unwashed hands



Eat nutritious & balanced diet

Erişkin impaktı

Ayırıcı tanı

Komplikasyonlar
ve 'tuzaklar'

Salgın
potansiyeli

