

Infekce vyvolané herpetickými viry herpes simplex a varicella zoster a jejich léčba

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí FN Na Bulovce, Praha

Klinika infekčních a tropických nemocí UK 1. LF UK a NNB, Praha

Článek je zaměřen na infekce vyvolané herpetickými viry herpes simplex a varicella zoster, které mohou vyvolat infekční onemocnění již v kojeneckém věku, ale mohou být příčinou zdravotních potíží až do věku seniorského. Zatímco primoinfekce vyvolané virem herpes simplex typ 1 probíhají v naprosté většině inaparentně, u herpes simplex virus typ 2 jsou bezpříznakové průběhy méně časté a u primoinfekce vyvolané virem varicella zoster jde naopak téměř vždy o průběh spojený s klinickými projevy tj. onemocněním planými neštovicemi. Typickou vlastností herpetických virů po primoinfekci je jejich další celoživotní setrvávání v organismu. Tato přítomnost je po většinu času bezpříznaková, ale i u osob jinak zdravých se mohou opakovat recidivy klinických manifestací, jež jsou pro svého nositele velmi nepříjemné, často spojené i s dlouhotrvajícími bolestmi a celkovým snížením životního komfortu. V léčbě zmíněných herpetických virů se uplatňují antivirotika, která jsou schopna blokovat replikaci viru, nedokáží jej však zahubit. Vzhledem k možným dlouhodobým potížím při a po některých herpetických infekcích je však nutné podávat i léčbu symptomatickou, zaměřenou na bolest.

Klíčová slova: herpetické viry, klinické projevy, léčba, antivirotika, prevence.

Infections caused by herpetic viruses Herpes simplex and Varicella zoster and their treatment

The article focuses on infections caused by the herpetic viruses herpes simplex and varicella zoster, which can cause infectious illness in infancy as well as be the source of health problems in those of advanced years. While acute primary infection caused by type 1 herpes simplex usually develops asymptotically, type 2 herpes simplex does so less often and acute primary infection caused by the varicella zoster virus is almost always accompanied by clinical symptoms, i.e. those of chickenpox. The typical characteristic of herpetic viruses after acute primary infection is their life-long presence in the body. This presence is most often symptom free, but, even in otherwise healthy persons, clinical manifestations may reoccur—often accompanied by chronic pain and an overall decrease in well-being. While unable to eradicate the virus themselves, antivirals which block the replication of the virus have proven a successful treatment. Given the possible long-term complications both during and after an herpetic infection, it remains, however, important to offer symptomatic treatment for pain as well.

Key words: herpetic viruses, clinical symptoms, treatment, antivirotics, prevention.

Dermatol. praxi 2014; 8(2): 53–56

Etiologie

V současné době je známo osm lidských herpetických virů. Jde o herpes simplex typ 1 (HSV-1) labialis, herpes simplex typ 2 (HSV-2) genitalis, varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barrové virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), další 3 viry jsou označovány číslicí jako 6., 7. a 8. lidský herpetický virus (HHV-6, HHV-7, HHV-8), přičemž HHV-6 se dělí ještě na typ HHV-6A a HHV-6B.

Herpetické viry patří mezi DNA viry s výrazným cytopatickým efektem. Rozdělují se na alfa, beta a gamaherpesvirinae.

Další text je věnován pouze virům HSV-1, HSV-2, VZV.

Epidemiologie

Cesta nákazy se u jednotlivých herpetických virů liší. HSV-1 se přenáší užším kontaktem-slínami či slinami potřísněnými předměty. HSV-2 patří mezi choroby sexuálně přenosné a šíří se tedy pohlavním stykem, event. při porodu z matky na dítě. Onemocnění vyvolaná VZV patří k nejinfekčnějším vůbec. Virus se šíří vzduchem

a k infekci není potřeba úzký kontakt, rovněž může dojít k přenosu na plod v období gravidity.

Patogeneze

Herpetické viry po vniknutí do organismu, člověka neopouštějí, ale zůstávají přítomny dále v latentní formě. Mohou zůstat po celou dobu inaktivní, ale mohou se také aktivovat a projevit se klinickou manifestací. Primoinfekce je u HSV-1 ve většině případů inaparentní, u HSV-2 může být primoinfekce jak inaparentní, tak může být provázena klinickými projevy. U VZV jsou bezpříznakové projevy vzácné. Mechanismus nákazy je u HSV-1 a HSV-2 podobný. Oba viry se po infektu množí v mukoepiteliálních buňkách, což může vést ke klinickým projevům, poté zůstávají v latentní podobě v nervové tkáni. HSV-1 ve většině případů v horní polovině těla, HSV-2 v dolní polovině těla. U HSV-2 je uváděn větší potenciál k virémii a k vyššímu procentu klinické manifestace ve formě chřipkovitých potíží (1). VZV je akvírován inhalační cestou a primoinfekce začíná na sliznici respiračního traktu. Virus se dále šíří

krví a lymfatickými cestami do buněk retikuloendotelové soustavy. Sekundární virémie nastane po několika dnech, kdy se virus šíří do kůže a výsledkem je klinická manifestace onemocnění. Po proběhlé primoinfekci zůstává virus v latentní podobě v gangliích nervové tkáně.

Klinický obraz

Infekce vyvolané HSV-1 při primoinfekci mohou vyvolat aftózní stomatitidu, hemoragicko-nekrotizující encefalitidu, variceliformní dermatitidu, keratokonjunktivitidu, tonzilo-faryngitidu, genitální opar a diseminovanou infekci novorozence. Reaktivace mohou být v podobě nejčastěji labiálního oparu, aftózních projevů v dutině ústní, ale i nekrotizující encefalidity, neuritidy 5. hlavového nervu. U HSV-2 primoinfekcí při klinické manifestaci může jít o aseptickou neuroinfekci většinou příznivého průběhu, při přenosu z matky na dítě během porodu se může rozvinout generalizovaná infekce novorozence naopak těžkého průběhu, může však dojít i k infekci v době gravidity

Tabulka 1. Dávkování antivirotik u vybraných herpetických infekcí

Agens	Typ onemocnění	Dávky	Délka léčby
VZV	Varicella u imunokompromitovaných Varicella u těhotných Neonatální varicella ² Varicelózní pneumonie Varicelózní encefalitida	Aciklovir 10–20 mg/kg i. v. 3x denně nebo 800 mg p. o. 5x denně ¹ Valaciklovir 1 g p. o. 2–3x denně Famciklovir 500 mg p. o. 3x denně	5 dnů
	HZ u osob nad 50 let HZ u imunokompromitovaných Generalizovaný HZ HZ meningoencefalitida Erupce herpes zoster v oblasti nervus trigeminus	Aciklovir, valaciklovir, famciklovir stejně jako u varicelly	– 1–2 týdny
HSV-1 HSV-2	Lokalizovaný kožní či slizniční herpes u imunokompetentních osob	Aciklovir 200 mg p. o. 5x denně ¹ Valaciklovir 500 mg p. o. 2x denně Famciklovir 250 mg p. o. 3x denně	5 dnů
	Lokalizovaný kožní či slizniční herpes u imunokompromitovaných osob	Aciklovir 400 mg p. o. 5x denně ¹ Valaciklovir 500 mg p. o. 2x denně Famciklovir 250 mg p. o. 3x denně	7 dnů
	Herpetická nekrotizující encefalitida Generalizovaná infekce HSV Kaposiho varicelliformní dermatitida	Aciklovir 10–20 mg/kg i. v. 3x denně	2–3 týdny
	Generalizovaná novorozenecká infekce	Aciklovir 20 mg/kg i. v. 3x denně	3 týdny
	Supresivní terapie recidivujících infekcí	Aciklovir 400 mg p. o. 2x denně Valaciklovir 500 mg p. o. 1x denně	měsíce až roky

¹dávkování po 4 hodinách s noční pauzou 8 hodin²novorozencům matek, které v perinatálním období onemocněly varicellou, se k virostatické léčbě přidává pasivní imunizace hyperimunním globulinem

s kongenitálním postižením (2). Zatímco u infekcí nervového systému vyvolaných HSV-1 nejsou většinou přítomny kožní projevy, u neuroinfekcí vyvolaných HSV-2 je často nacházena i kožní léze. Vznik neuroinfekce je průměrně 3–12 dní po objevení se kožních příznaků (3). U novorozenců vzniklá encefalitida HSV-2 může vést až k rozvoji malatických ložisek v mozku. Většina dětí, které přežijí, má trvalé následky (4). Také myelitida, která může mít transversální charakter, je popisována v rámci infekce HSV-2. Dochází při ní k poruchám inervace dolních končetin, které mohou zanechat i dlouhodobé následky. Recidivující meningitidy vyvolané HSV jsou označovány jako Mollaretova meningitida. Encefalitida vyvolaná častěji virem HSV-1 (95 %) patří k nedramatičtěji probíhajícím nehnisavým zánětům nervové soustavy. Může k ní dojít v rámci primoinfekce či reaktive viru. Její začátek je rychlý, často bývá spojen s křečemi, poruchami vědomí kvalitativního či kvantitativního charakteru. Velmi často bývá přítomna vysoká horečka, ale někdy může být nemocný i subfebrilní. Při zánětu dochází k hemorhagickým nekrotickým mozkoměkkým tkáním. Postižen bývá nejčastěji temporální, méně často frontální či parietální lalok. Až 20 % končí úmrtím, u přeživších bývají časté následky (5). Recidivy virem HSV-2 jsou často pro pacienty velmi obtěžující, i když některé reaktive mohou být také bezpříznakové. Právě asymptomatické vylučování viru je zodpovědné

Tabulka 2. Léčebná schémata recidivujícího genitálního herpesu

Typ léčby	Antivirotikum, dávka, délka terapie
Epizodická léčba	Aciklovir 5 × 200 mg denně 5 dní Valaciklovir 1–2 × 500 mg denně 3 dny
Dlouhodobá potlačovací léčba více než 12 měsíců	Aciklovir 2 × 400 mg denně Valaciklovir 1 × 500–1 000 mg denně
Exacerbace při potlačovací léčbě	Aciklovir 5 × 400 mg denně 3–5 dnů

za přenos tohoto viru sexuální cestou. Uvádí se, že asi 70 % nákaz je akvírováno právě při asymptomatickém vylučování HSV-2 (6). Klinická manifestace je v podobě oparů v genitální oblasti, ale k recidivě může dojít i na vzdálenějším místě. Při erupci oparu bývá přítomna bolestivost, někdy svědění. Potíže jsou však většinou menšího rozsahu než při primoinfekci. VZV vyvolává při primoinfekci plané neštovice, při reaktivaci se u postiženého objeví pásový opar. Komplikací planých neštovic je nejčastěji impetiginizace, ale může se objevit encefalitida, akutní cerebellární ataxie, polyradikuloneuritida, intersticiální pneumonie, trombocytopenická purpura. Komplikací pásového oparu je encefalitida, meningitida, myelitida, obrna lícního nervu při herpes zoster oticus (Ramsay-Huntův syndrom), oční komplikace i porucha sluchu. Průběh encefalitidy a meningitidy bývá příznivý. Při aktivaci viru v oblasti nervových ganglií na hlavě je pozitivní likvorový nález prakticky pravidlem. Pro pásový opar je typická bolestivost, která může být velmi intenzivní. Výsev oparu může bolestivost a porucha cit-

livosti v příslušném dermatomu předcházet, trvá v době výsevu, ale nezhřídka i po tom, co již kožní projevy vymizely. Tyto postherpetické neuralgie se rozvíjí několik týdnů po onemocněním herpes zosterem a mohou být přítomny i týdny až měsíce po onemocnění.

Léčba

Kauzální léčba herpetických infekcí spočívá v podání antivirotik. Nejčastěji používaným léčivým přípravkem je aciklovir, který lze podat dle charakteru infekce ve formě krému, očních kapek, tablet i nitrožilní infuze.

V tabulce 1 je uvedeno dávkování antivirotik u vybraných herpetických infekcí (převzato z Beneš J. Infekční lékařství, Galén 2009).

V tabulce 2 jsou uvedena vybraná léčebná schémata recidivujícího genitálního herpesu (převzato a upraveno z Holub M. Důležité klinické aspekty herpetických infekcí vyvolaných virem herpes simplex a varicella zoster, Česká dermatovenerologie 2012; 2: 96–102).

Nedílnou součástí léčby je i léčba symptomatická, při které se především u pozoro-

sterových neuralgií nelze vyhnout aplikaci analgetik. Ta se nezdá podávat i dlouhodobě a jejich škála je od běžných analgetik až po opiáty (7, 8, 9).

Prevence

Herpetické infekce nepatří až na malé výjimky k preventabilním. Očkování je možné v současné době pouze u VZV. Jde o živou očkovací látku, která se aplikuje ve dvou dávkách (na trhu v České republice dostupný Varilrix) u dětí starších 9 měsíců. Při kontaktu imunokompromitovaného nemocného s varicellou nebo gravidní ženy, která neprodělala varicellu, je indikováno použití specifického hyperimunního globulinu (Varitect). K dispozici je dále v České republice dostupná od dubna 2014 vakcína proti herpes zoster (Zostavax), která je indikována u osob starších 50 let a lidí s poruchou imunity jako prevence herpes zosteru (10). Přípravky Lupidon

G a Lupidon H jsou k dispozici ve formě mimořádného dovozu a mají stimulovat imunitu proti infekcím HSV.

Literatura

1. Murray RM, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Mikrobiology, Elsevier Mosby, Fifth Edition, 2005.
2. Kimberlin DW. Herpes simplex virus. In Hutto, C.(Ed.), Congenital and perinatal infections, 1st, ed, Totowa: Human Press, 2006: 197–202.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease, Chap. 131.
4. Bartošová D. Dětské infekční nemoci, Galén, 2003, kap. 6.1.4.
5. Roháčová H. Neuroinfekce, minimum pro praxi, Triton 2001, kap. Herpetické infekce.
6. Holub M. Důležité klinické aspekty herpetických infekcí vyvolaných virem herpes simplex a varicella zoster, Česká dermatovenerologie 2012; 2: 96–102.
7. Hegmonová E. Léčba neuropatické bolesti u postherpetické neuralgie, Medicina pro praxi 2013; 10(4): 157–159.
8. Essenberg E, Mc Nicol ED, Car DB. Efficacy of mi-opioid agonist in treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. Eur.J.Pain 2006; 10: 667–676.

9. Riviere PJ. Peripheral kappa opioid agonists for visceral pain. Br J Pharmacol 2004; 141: 1331–1334.

10. Prymula R, Chlíbek R. Herpes zoster a možnosti očkování. Vakcinologie 2008, 2: 112–117.

Článek přijat redakcí: 14. 5. 2014
Článek přijat k publikaci: 2. 6. 2014

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

Klinika infekčních, parazitárních
a tropických nemocí FN Na Bulovce
Klinika infekčních a tropických nemocí
UK 1. LF UK a NNB
Budínova 2, Praha 8
hana.rohacova@bulovka.cz

