

Herpes zoster virus a oční postižení

MUDr. Helena Štrofová¹, doc. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D.²

¹Soukromá oční ambulance – Ophthos s.r.o., Praha

²Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a VFN v Praze

Herpes zoster virus je DNA virus. Po odeznění primoinfekce virus herpes zoster přežívá v některém gangliu a při jeho reaktivaci vzniká tzv. pásový opar – herpes zoster. Herpes zoster ophthalmicus je výsev puchýřků v oblasti I. větve nervu trigeminu a představuje přibližně 10 až 25 % všech případů herpes zoster. U pacientů s virem herpes zoster se může vyvinout konjunktivitida, keratitida, uveitida i postižení sítnice. Trvalé následky této infekce mohou zahrnovat chronický oční zánět, neuropatickou bolest až ztrátu zraku. Antivirové léky, jako je aciclovir, valaciclovir a famciclovir, zůstávají základem léčby a mohou být účinné v prevenci očního postižení, pokud je léčba zahájena do 72 hodin po nástupu kožních projevů. Včasná diagnostika a léčba herpes zoster ophthalmicus jsou důležitou prevencí zrakového postižení. Při kožním postižení je vhodné vyšetření oftalmologem. Tento článek se zabývá virem herpes zoster, jeho klinickým obrazem, diagnózou a terapií.

Klíčová slova: Herpes zoster virus, herpes zoster ophthalmicus, keratitida, uveitida, retinitida, antivirotika.

Herpes zoster virus and ocular involvement

The Herpes zoster virus is DNA virus. After the initial infection has been treated, the virus remains dormant in a ganglion until reactivation of the latent virus resulting in shingles – Herpes zoster. Herpes zoster ophthalmicus is defined as a classic dermatomal rash in the ophthalmic division of the trigeminal nerve. It represents approximately 10 to 25 percent of all cases of herpes zoster. Patients with herpes zoster may develop conjunctivitis, keratitis, uveitis and retinal disorders. Lasting effects of this infection may include chronic eye inflammation, neuropathic pain or even loss of vision. Antiviral drugs such as aciclovir, famciclovir and valaciclovir remain the mainstay of treatment and can be effective in preventing ocular disability if treatment is started within 72 hours after the onset of skin manifestations. Early diagnosis and treatment of ophthalmic herpes zoster are important prevention of visual impairment. When skin manifestation is present it is advised to also run appropriate ophthalmological examinations. This work deals with the herpes zoster virus, the clinical picture, diagnosis and therapy.

Key words: Herpes zoster virus, herpes zoster ophthalmic, keratitis, uveitis, retinitis, antiviral drugs.

Interní Med. 2014; 16(4): 159–162

Úvod

Herpes zoster virus (HZV) neboli varicella zoster virus (VZV) patří stejně jako herpes simplex virus (HSV) do podskupiny *alphaherpesviridae*. Je charakterizovaný rychlým šířením a destrukcí infikovaných buněk. HZV je tvořen dvojitou spirálou DNA, jeho obal pochází z vnější buněčné membrány hostitelské buňky. Izolaci viru v buněčné kultuře provedl v roce 1953 Weller (Nobelova cena) (1).

Virus může způsobit záněty předního segmentu oka – záněty víček, spojivky, rohovky, skléry a episklery, duhovky a řasnatého tělesa, i záněty segmentu zadního. Záněty se mohou navzájem kombinovat či doprovázet (tabulka 1).

Primární infekce herpetickými viry často proběhne asymptomaticky, může se však projevit charakteristickými příznaky nebo vzácně způsobí diseminované onemocnění s postižením různých orgánů (nejčastěji u imunodeficientních pacientů). Po primární nákaze přežívají herpetické viry v buňkách hostitele. Tato latentní infekce většinou nezpůsobuje žádné klinické příznaky, nicméně vlivem různých okolností na straně hostitele i viru může dojít k její reaktivaci (1).

Tabulka 1. Souhrn očních nálezů u pacientů s virem herpes zoster (dle 1)

	Známky	Čas nástupu (výskyt vyrážky = den 0)
Zánět víček, konjunktivitida	Makulární výsev na víčku	Den 0 (předchází bolest v oblasti příslušného dermatomu)
	Folikulární reakce na tarzální spojivce, vodnatá sekrece	Dva až tři dny
	Vezikulopapulózní eflorescence na kůži víček	Dva až šest dní
Episkleritida /skleritida	Difúzní nebo lokalizované zarudnutí, bolest a otok	Jeden týden
Tečkováná epitelální keratitida	Poškození epitelálních buněk rohovky	Jeden až dva dny
Dendritická keratitida	Epitelální defekt obrazu větvičky	Čtyři až šest dní
Přední stromální keratitida (numulární keratitida)	Jemné infiltráty pod povrchem rohovky	Jeden až dva týdny
Hluboká stromální keratitida	Hluboký stromální zánět s infiltráty a neovaskularizace rohovky	Jeden měsíc až roky
Neurotrofická keratopatie	Tečkové eroze rohovky	Měsíce až roky
	Trvalé defekty epitelu	
	Rohovkové vředy	
Uveitida	Zánět živnatky	Dva týdny až roky
Akutní retinální nekróza/Progresivní zevní retinální nekróza	Panuveitida s fulminantním průběhem	
	Okluzivní vaskulitida s postižením arterií	Nezávislé/různé
	Zkalení sklivce	
Optická neuritida	Otok papily zrakového nervu	Nezávislé/různé
Paréza okohybných nervů	Abnormality hybnosti	Nezávislé/různé

Varicella – plané neštovice – představuje primární infekci. Nejčastěji postihuje děti v předškolním a mladším školním věku. Je to vysoce nakažlivé infekční onemocnění. Šíří se přímým kontaktem z kožních lézí nebo slinami. U dětí většinou probíhá bez komplikací, vzácně se objeví pneumonie či encefalitida. Pokud postihne dospělé, průběh bývá vážnější. Projevuje se hořčkou a kožní vyrážkou.

Herpes zoster – pásový opar – se může objevit u pacientů, kteří prodělali plané neštovice. K očnímu postižení dochází nejčastěji při zasažení I. větve trojklanného nervu (obrázky 1, 2). Výsev puchýřků v této oblasti se nazývá **herpes zoster ophthalmicus** (HZO). Tzv. Hutchinsonovo znamení (erupce puchýřků na špičce nosu) představuje vyšší riziko očního postižení.

Herpetické záněty víček

Onemocnění začíná celkovými příznaky – teplotou, nevolností, zvýšenou citlivostí v oblasti trojklanného nervu a bolestmi hlavy. Následuje výsev puchýřků v oblasti nazociliární větve trigeminu a edém víček.

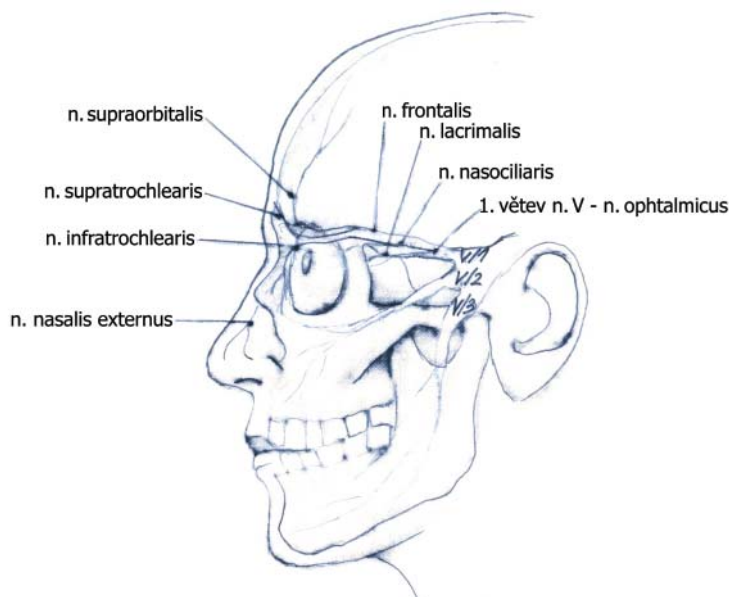
Terapie: Na kožní léze antibiotickou mast 2x denně, teplé obklady 3x denně, a pokud není vyrážka starší než 72 hod, tak p.o. aciclovir 800 mg 5x denně po dobu 7–10 dní (p.o. famciclovir či p.o. valaciclovir). Pokud je stav těžký, potom pacienta hospitalizujeme a nasadíme i.v. aciclovir (tabulka 2). Při bolestech analgetika p.o.

Postherpetická neuralgie je bolest, která přetrvává po zhojení exantému. Bolest může být konstantní či intermitentní, horší v noci a zvýšená minimálními stimuly, jako je dotek a teplo. Úprava je velmi pomalá. Může vést k depresím. Pacienti by měli být sledováni ve speciální poradně pro chronickou bolest. Léčba spočívá v užívání studených obkladů, lokálně se testuje kapsaicin (Zostrix) či lokální anestetikum lidokain 5 % v podobě krému. Celková léčba by měla být postupně navyšována následovně – paracetamol až na 4 g za den, silnější analgetika jako kodein až na 240 mg denně, psychofarmakum amitriptylin 10–25 mg na noc až na 75 mg, antikonvulzivum carbamazepin 400 mg denně u bodavé bolesti. Nesteroidní antiflogistika jsou většinou neúčinná. V indikovaných případech se provádí opich senzitivních ganglií. (2)

Herpetické záněty spojivky

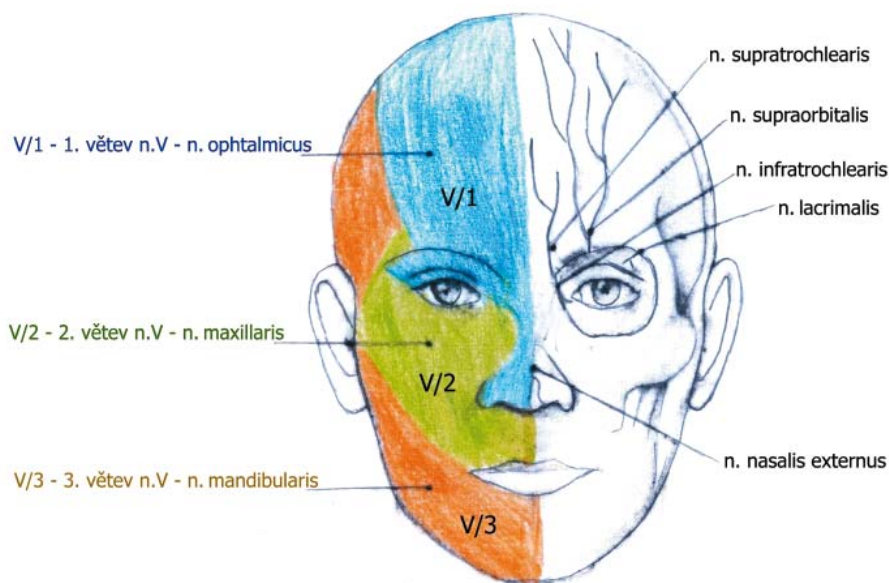
Spojivku postihuje virus vzácně v podobě malých ulcerací při limbu nebo pod obrazem **folikulární konjunktivitidy** (vznik avaskulárních oválných elevací spojivky – folikulů) či **nekroti-**

Obrázek 1. 1. větev n. trigeminus – n. ophthalmicus (1, 9)



n. – nervus, n.V – nervus trigeminus

Obrázek 2. Inervační okrsky n. trigeminus (1, 9)



n. – nervus, n.V – nervus trigeminus

zující konjunktivitidy s petechiemi na spojivce, někdy i spolu s episkleritidou a skleritidou.

Terapie: Lokálně aciclovir nebo ganciclovir 5x denně 2 týdny jako prevence keratitidy.

Herpetické záněty rohovky

Pacienti s **onemocněním rohovky** mají různý stupeň poklesu vizu, udávají bolest, slzení a světloplachost. Zpočátku se onemocnění projevuje silnou bolestí, později hypestezií až anestezií rohovky z důvodu nekrotické ganglionitidy. Keratitida se může objevit při výskytu HZO – jsou-li tedy kožní erupce v oblasti n. trigeminus, ale i u herpes zoster sine herpete – bez kožních erupcí. Na rohovce může mít klinický

obraz několik forem – **keratitis superficialis (epithelialis) punctata** (tečkovaná povrchová léze epitelu rohovky), **dendritica** (větvičkovitá povrchová léze epitelu; obrázek 3) či **pseudo-dendritická keratitida** (elevované mukózní plaky). Tečkovaná epitheliální keratitida se může objevit za jeden nebo dva dny po počáteční kožní vyrážce, zatímco dendrity se často objeví za čtyři až šest dnů, ale i o několik týdnů později. Dendrity se skládají z edematózních epitelových buněk a tvoří obraz větvičky nebo obraz podobný „medúze“ se zužujícími se konci. Dendrity se barví bengálskou červení a fluoresceinem. Dendritické léze mohou přejít v přední stromální rohovkové infiltráty.

Tabulka 2. Doporučená léčba infekcí viru herpes zoster

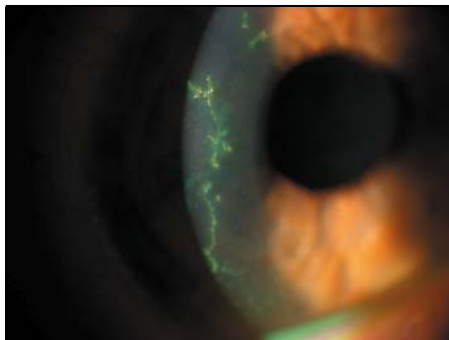
Typ postižení	Léčba
Kůže víček	Při akutním výsevu aciclovir perorálně (800 mg 5x denně 7–10 dní), antibiotická mast 2x denně, paliativní léčba s vlhkými teplými obklady, mechanické čištění
Konjunktivitida	Lokálně aciclovir nebo ganciclovir jako prevence keratitidy Lokální širokospektré antibiotikum u sekundární bakteriální infekce
Epiteliální keratitida	Lokálně aciclovir nebo ganciclovir, debridement
Stromální keratitida	Lokální kortikoidy Lokální antibiotika u defektu epitelu U nehojících se defektů krycí amnion nebo tarzorafie
Uveitida	Lokální kortikoidy Perorální aciclovir v úvodní dávce 400 mg 5x denně, dávku v následujících týdnech pozvolna snižovat
Skleritida/episkleritida	Lokální nesteroidní protizánětlivé léky a /nebo krátkodobě kortikoidy, v případě skleritidy aciclovir perorálně
Akutní retinální nekróza/ Progresivní zevní retinální nekróza	Intravenózně aciclovir (10 mg/kg/den po 8 hod.) 2–3 týdny, poté aciclovir perorálně (400–800 mg 5x denně) 2–4 týdny; léčbu ponechat dlouhodobě s postupným snižováním dávky. Valaciclovir je alternativou acicloviru.

Přední stromální keratitida – se vyskytuje v průběhu druhého týdne nemoci, bývá u 25 až 30 % pacientů s HZO. Stav, známý jako přední stromální keratitida nebo numulární keratitida, se vyznačuje několika jemnými infiltráty v předním stromatu pod epitelální vrstvou. Většina infiltrátů leží přímo pod existujícími dendrity nebo v oblasti tečkované epitelální keratitidy. Jde o imunologickou odpověď na virový antigen. Přední stromální keratitida může recidivovat. Později se může objevit **hluboká stromální keratitida – disciformní keratitida** provázená **nekrotizující intersticiální keratitidou s vaskulitidou a Wesselovým prstencem** (imunologický prstenec obkružující vlastní infekci).

Keratouveitida postihuje asi 1/3 pacientů s HZO. Uveitida je většinou negranulomatózní s výsevem drobných precipitátů na endotelu, často se objevují spolu s **trabekulitidou** (zánět trávčiny v komorovém úhlu, který může způsobit zvýšení nitroočního tlaku – NOT) a **endotelitidou**.

Neurotrofická keratopatie je sekundárním výsledkem ulcerativní ganglionitidy. Projevuje

Obrázek 3. Herpetická dendritická keratitida – větvičkovitá léze na rohovce barvená fluoresceinem



se permanentní anestézií rohovky s neopravitelnými defekty epitelu. Při progresi se rohovka ztenčuje a může dojít k její perforaci. Postižení oka se může objevit až za několik měsíců či let po vyrážce na kůži (3, 4, 5).

Laboratorní vyšetření: imunochromatografie, polymerázová řetězová reakce (PCR), kultura (detekuje jen živé viry), případně serologické vyšetření (3).

Terapie: Lokální aplikace 3% acicloviru v masti 4–5x denně po dobu 10–14 dnů, topická antibiotika. Perorálně aciclovir v úvodní dávce 5x denně 400 mg (3, 4).

Herpetická přední uveitida – většinou vzniká s odstupem několika měsíců či let po kožních projevech. Vyskytuje se také u herpes zoster sine herpete. Na endotelu rohovky jsou přítomné precipitáty (obrázek 4), v přední komoře jsou buňky a tyndalizace, duhovka bývá překrvená. Častá je iridoplegie zornice (obrázek 5), vzácněji vznikají zadní synechie a hypopyon (nahromadění hnisu v přední oční komoře). Uveitida bývá spojena s trabekulitidou a tedy zvýšením NOT v prvních dnech zánětu, později

Obrázek 4. Herpetická přední uveitida – Negranulomatózní precipitáty na endotelu rohovky



vzniká sektorovitá atrofie duhovky. Také se může vyskytnout akutní ischemie předního segmentu s hyphemou (krvácení do přední komory oka). Iritida bývá negranulomatózní a často přechází do chronické formy.

Diagnostika: anamnéza s opakujícími se keratitidami a uveitidami, klinický náález. Pouze u nejisté diagnózy je indikována PCR detekce DNA HZV z komorové vody, vyšetření protilátek proti herpetickým virům a výpočet Goldmannova-Wittmerova koeficientu. Pokud je tento koeficient větší než 3, je lokální produkce protilátek pozitivní.

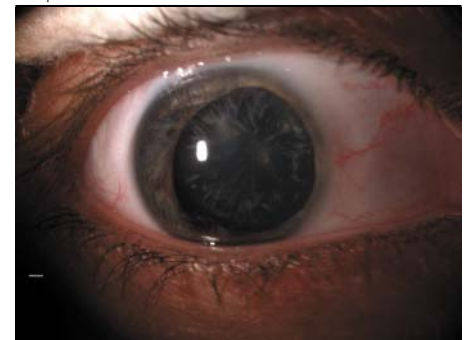
Terapie: Lokální kortikoidy, pokud není přítomna keratitida. Zpočátku volíme kortikoidy se silnějším protizánětlivým účinkem i při zvýšení NOT, s ústupem trabekulitidy se většinou sníží i NOT. Dále symptomatická terapie – ke snížení NOT – lokálně betablokátory a inhibitory karboanhydrázy (případně celkově dle výše NOT), cykloplegika a mydriatika jen v indikovaných případech (výrazná buněčná reakce v přední komoře, hypopyon). Silná mydriatika (CAVE atropin) způsobují ireverzibilní mydriázu, proto se volí mydriatika slabší, s kratší dobou účinnosti. Celková terapie aciclovirem p.o. 5x denně 400mg 10–14 dní s pozvolným snižováním dávky v následujících týdnech až měsících. Při těžkých nebo recidivujících infekcích lze ponechat nižší dávky 400–800 mg/den dlouhodobě. Na podání systémových kortikoidů není jednotný názor, v indikovaných případech jsou dobré zkušenosti s nízkými dávkami při současné léčbě aciclovirem.

Všichni pacienti s HZO by měli být sledováni pravidelně 6 týdnů po vzniku exantému k detekci přední uveitidy, která může probíhat asymptomaticky (3, 6, 7, 8).

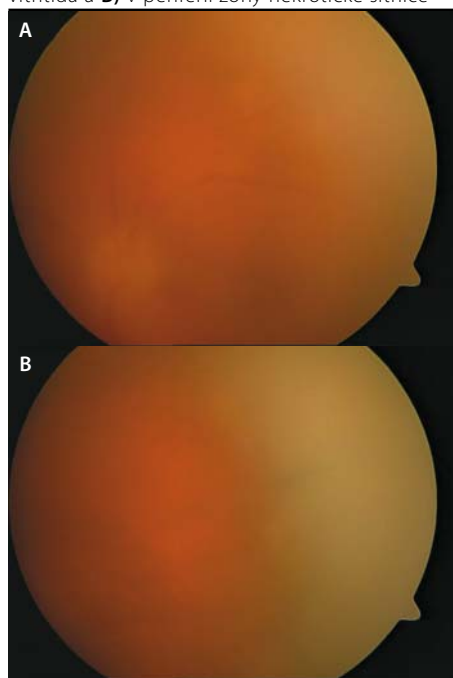
Zadní herpetická uveitida Může být ve 2 formách – jako akutní retinální nekróza (ARN), progresivní zevní retinální nekróza (PORN). Ostatní retinitidy, které nesplňují kritéria, se označují jako nekrotizující herpetické retinopatie.

Akutní retinální nekróza Akutní nekrotizující zánět periferie sítnice způsobený HSV

Obrázek 5. Iridoplegie a kortikální katarakta po herpetické uveitidě



Obrázek 6. A) Akutní retinální nekróza u imuno-kompetentní osoby, v klinickém obraze dominuje vitritida a **B)** v periférii zóny nekrotické sítnice



nebo HZV. Poprvé byla popsána v roce 1971 v Japonsku. Imunitní reakce jsou odpovědné za zánětlivé pochody vedoucí k nekróze sítnice. U imunodeficientních pacientů (zvláště pacientů s AIDS) bývá častější. Tvoří 2% zadních uveitid.

Symptomy: Projevuje se náhlou ztrátou zraku, bolestí a fotofobií. Často předchází onemocnění podobné chřipce. Druhé oko může být postiženo až po delším čase.

Klinický obraz: Přední granulomatózní uveitida je různé intenzity, buňky a tyndalizace v přední komoře a velké špekovité precipitáty na endotelu rohovky. NOT je často vyšší, vitritida může svou sytostí zakrýt změny na sítnici (obrázek 6a). Žlutobělavé léze vznikají v úrovni RPE nebo v hlubokých vrstvách sítnice a jsou lokalizovány hlavně do oblasti mezi ora serrata a střední periferií sítnice, zadní pól bývá dlouho bez zánětlivých změn, zraková ostrost může být dlouho zachována i přes výraznou devastaci periferie sítnice. Současně se objevuje retinální vaskulitida (i arteriol) až typu omrzlých větví a neuritida zrakového nervu. Následuje nekróza rychle se šířící po periférii s retinálními hemoragiemi. Postižená sítnice je bělavá, ztlustělá (obrázek 6b), častá je elevace sítnice. Nemoc bez léčby progreduje a vede k úplné destrukci sítnice. Léze se vstřebávají během 6–12 týdnů, zůstává nekrotická sítnice s hyperpigmentací při okraji. Asi u 30% pacientů je nebezpečí postižení druhého oka do 6 týdnů po propuknutí ARN na prvním oku.

Diagnóza je na základě klinického obrazu, případně podpořena virologickými testy, ana-

lyzou očních tekutin metodou PCR, případně detekce částí viru z materiálu retinohoroidální biopsie elektronovým mikroskopem může pomoci ve sporných případech. Negativní výsledek PCR nevylučuje diagnózu.

Diagnostická kritéria ARN dle Hollanda G.N. a výboru Americké uveologické společnosti:

- Diagnóza je postavena jen na klinickém průběhu a nález. Nález musí splňovat tato kritéria:
 - 1 či více fokusů retinální nekrózy v periférii sítnice. Makulární léze jsou méně obvyklé, nevylučují ale diagnózu ARN, pokud jsou současně přítomné i periferní léze,
 - rychlá progresie nemoci,
 - progresie okrajů léze nebo vznik nových fokusů nekrózy, pokud nebyla včas zahájena antivirová léčba,
 - šíření nemoci po obvodu sítnice,
 - okluzivní vaskulopatie s postižením arteriol,
 - výrazná zánětlivá reakce v přední komoře a ve sklivci.
- Příznaky podporují diagnózu, nejsou pro ni však nezbytné – bolest, skleritida a neuropatie či atrofie optického nervu.
- Diagnóza nezávisí na rozsahu postižení.
- Diagnóza nezávisí na pohlaví, věku nebo imunologickém stavu pacienta.
- Diagnóza není postavena na identifikaci etiologického agens pacienta.

Pokud onemocnění nesplňuje kritéria uveidená v bodě I, nejedná se o akutní retinální nekrózu ani tehdy, je-li virus z oka izolován.

Terapie: Základem léčby je aciclovir i.v. s počáteční dávkou 10 mg/kg po 8 hod po dobu 10–14 dní. Dále navazuje p.o. podání acicloviru 600–800 mg 5x denně po dobu 4–6 týdnů a poté pozvolné snižování dávky během měsíců na dávku udržovací. Celková doba léčby je řadu měsíců až let. Při kontraindikaci acicloviru lze podat valaciclovir 1–2 g 3x denně nebo famciclovir 500 mg 3x denně. K prevenci vazookluzivních komplikací se doporučují antikoagulanty, např. kyselina acetylsalicylová v dávce 125–600 mg denně. Ke snížení zánětlivé reakce je doporučeno 24–48 hod od nasazení virostatik přidat kortikoidy (0,5–1 mg/kg/den) s postupnou redukcí dávky v následujících 2–6 týdnech. Účinná může být i laserová baráž lézí sítnice k profylaxi amoce. Rhegmatogenní amoce se řeší chirurgicky, s výhodou je laváž sklivcového prostoru aciclovirem o koncentraci 40 µg/ml ke konci operace – pars plana vitrektomie s vnitřní tamponádou silikonovým olejem (8).

Progresivní zevní retinální nekróza postihuje pacienty trpící syndromem AIDS a imunosuprimované pacienty, tento syndrom byl popsán v roce 1990. Je charakterizovaný náhlou nekrozou zevních vrstev sítnice se skvrnitými chorioretinálními lézemi. Léze jsou většinou v periférii, rychle splývají a končí ložisky atrofické sítnice a choroidey a bledým atrofickým terčem zrakového nervu, bez známek vaskulitidy a vitritidy. Příznaky jsou podobné syndromu ARN, ale obvykle rychleji progredují. Příčinou je HZV. Recidivy jsou časté.

Symptomy: náhlá, jednostranná ztráta vizu.

Diagnóza: klinický obraz, mnohdy obtížné odlišit od ARN.

Terapie: Terapie: Celkově se podává aciclovir i.v., poté udržovací dávka p.o., která trvá řadu měsíců až let. Alternativou je ganciklovir v monoterapii či s foscarnetem. Intravitreální aplikace gancikloviru nebo foscarnetu doplňuje systémovou léčbu. Častou komplikací také bývá rhegmatogenní odchlípení sítnice, které se řeší pars plana vitrektomií (obdobně jako u ARN) (8).

Závěr

Cílem článku je upozornit na zrak ohrožující projevy infekce virem herpes zoster, která může postihnout všechny oční struktury. Nezbytná je včasná diagnóza a okamžité nasazení antivirové léčby, které může v řadě případů zabránit ireverzibilnímu poškození zrakové ostrosti. Při výskytu kožních eflorescencí v okolí očí je nezbytné vyšetření specialistou k vyloučení očního postižení.

Literatura

1. Shaikh, S., Christopher, N.T.A. Evaluation and Management of Herpes Zoster Ophthalmicus. Stanford University Medical Center, Stanford, California, Am Fam Physician. 2002 Nov 1;66 (9): 1723–1730.
2. Kanski, J.J. Clinical Ophthalmology a systematic approach. 6th edition. Elsevier limited, 2007, s. 262–270, 477–482.
3. Rozsival, P. a spol. Infekce oka. Praha: Grada Publishing, a.s., 2003, 228 s.
4. Kuchynka, P. a kol. Oční lékařství. Praha: Grada Publishing, a.s. 2007, s. 2–6, 186, 226–230, 435–438.
5. Pavan-Langston, D. et al. Advances in the management of ocular herpetic disease. Florida. 2011, 20 s.
6. Kolektiv autorů. Diagnostika a léčba očních chorob v praxi. The Wills eye manual. Praha: Triton, 2004, 620 s.
7. Boguszaková, J., Řihová, E., Krásný, J. Oční záněty. Praha: Maxdorf, 2007, 96 s.
8. Jeničková, D. Infekční uveitidy. In: Řihová, E. a kol. Uveitidy. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 27–32.
9. Čihák, R. a kol. Periferní nervy. In: Čihák, R. a kol. Anatomie 3. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 473–475.

Článek přijat redakcí: 2. 12. 2013

Článek přijat k publikaci: 27. 1. 2014

MUDr. Helena Štrofová

Oční oddělení Thomayerovy nemocnice, Praha
Videňská 800, 140 59 Praha 4
doktorkastrofova@seznam.cz