

LIDSKÁ ONEMOCNĚNÍ VYVOLANÁ VIRY HERPES SIMPLEX

doc. MUDr. Drahomíra Bartošová, CSc.

Klinika dětských infekčních nemocí FN Brno

Lidské herpesviry jsou rozšířeny v populaci na celém světě. Charakteristickým obrazem herpesvirů je, že zůstávají v latentní formě po proběhlé primární infekci. Primární infekce je většinou spojena s dětským věkem. Většina klinických manifestací je spojena s reaktivací latentní infekce, např. opakované výsevy herpes simplex, zvláště pak herpesvirové infekce a jejich reaktive u imunodeficientních jedinců. Herpetická infekce v průběhu těhotenství může způsobit závažné generalizované infekce u novorozence. Tato práce se zabývá nejběžnějšími klinickými manifestacemi herpesvirové infekce u lidí.

Klíčová slova: Herpes simplex virus typ 1 a 2, klinická manifestace, terapie.

HERPESVIRUS INFECTION IN MAN

Herpesviruses which affect man occur ubiquitously in all populations throughout the world. It is a characteristic feature of herpesvirus that they generally remain in a latent form after clearance of the primary infection. Primary infections most commonly occur in childhood. The overall majority of clinical problems are related to activated latent infections, viz. recurrent lesions of herpes simplex, and in particular herpesvirus infections and reactivation in immunodeficient individuals. Herpes infection during pregnancy may result in severe generalised infection of the newborn. The review concerns the more common clinical manifestations of herpesvirus simplex infection in man.

Key words: Herpes simplex virus type 1 and 2, clinical manifestation, therapy.

Definice. První a druhý lidský herpetický virus (HSV – 1 orální, HSV – 2 genitální) patří mezi nejvíce rozšířená virová onemocnění člověka s mnohotvárným klinickým obrazem od mírného herpes labialis, herpes genitalis až po život ohrožující herpetickou encefalitidu nebo systémové onemocnění s fatálním průběhem. Virus HSV se po prvotní infekci usídí celoživotně v regionálních nervových gangliích v oblasti hlavy nebo genitálu. U většiny lidí zůstává takto v klidu bez jakýchkoli klinických příznaků. Za určitých okolností však může dojít ke snížení odolnosti organismu a potom i ke klinické reaktivaci infekce. Četnost opakované infekce virem herpes simplex je velmi různá, kolísá od jedné epizody za 5–10 let k výsevu i několikrát během jednoho měsíce.

Epidemiologická charakteristika. Výskyt je celosvětový a člověk je jediným přirozeným rezervoárem viru. K nákaze dochází již v časném dětství. Zdrojem infekce může být osoba, která vylučuje virus slinami nebo jinými sekrety s nebo i bez klinických příznaků onemocnění nebo asymptomatické nosiči viru. K přenosu může dojít rovněž autoinokulací kontaminovanými prsty, méně často potřísněnými předměty. Se způsobem přenosu původců nákazy (HSV) souvisí i věkový výskyt onemocnění. U novorozenců infikovaných z porodních cest matky jsou získávány většinou typy HSV – 2. Po neonatálním období převažuje infekce vyvolaná HSV – 1, takže 50–90 % dospělých má protilátky proti HSV – 1. Ve vztahu k sexuální aktivitě stoupá po čtrnáctém roce života incidence onemocnění vyvolané HSV – 2. Opakované infekce jsou zjišťovány u obou typů HSV. Klinický průběh u opakované infekce je většinou lehčí než průběh primoinfekce. Známé spouštěcí mecha-

ny, které HSV aktivují, jsou zejména ty, jež vedou ke snížení odolnosti organismu. U lidí se sníženou obranyschopností se infekce HSV objeví po nejrůznějších, někdy i nevelkých zátěžích všeho druhu. (2)

Patologická anatomie. Herpetické viry se replikují v místě vstupu infekce. Dochází k lýze infikovaných buněk a k zánětlivé odpovědi s následnou tvorbou tenkostěnných vezikul. V kůži je vezikula naplněna fibrózní tekutinou. Nekróza nastává a ke zhojení dochází bez jizvy. Slizniční vezikula je odlišná od vezikuly kožní, a to proto, že u ní dochází maceraci k časné ztrátě tekutiny. Změny mohou být i v lymfatických uzlinách a v závislosti na imunitním stavu hostitele může dojít k další replikaci virů, k virémii a k rozsevu do dalších orgánů. V CNS v postižené části dochází k výraznému překrvení a k tvorbě nekrotických ložisek. Změny jsou charakterizované degenerací s relativně mírnou zánětlivou reakcí a tvorbou eosinofilních inkluzí. Tyto histologické změny jsou stejné jak u primární, tak u opakované infekce.

Klinický obraz. Klinická manifestace HSV infekce je uvedena na tabulce 1 – Klinická ma-

nifestace HSV infekce. U více než 90 % infikovaných osob proběhne primoinfekce asymptomaticky a jen u malé části z nich vznikne některé z následujících onemocnění. Nejběžnější primární infekcí je *herpetická gingivostomatitida*, která se projevuje nejčastěji u malých dětí ve věku 1–3 roky. U dětí do 10 měsíců věku může přítomnost reziduálních mateřských protilátek pravděpodobně modifikovat nebo chránit dítě před zjevnými příznaky HSV infekce. Onemocnění začíná horečkou, teprve potom se tvoří na sliznici dutiny ústní, gingivě i měkkém patře charakteristické velmi bolestivé, vpadlé puchýřky nebo eroze, pokryté často žlutozelenou membránou. Sliznice dutiny ústní je překrvená, zarudlá a snadno krvácí. Regionální lymfatické uzliny mohou být značně zvětšeny a jsou bolestivé. Onemocnění je provázeno výrazným sliněním a zápachem z úst. Děti často sliny nepolykají a nechávají je voně vytékat z úst. Většinou odmítají jíst a pít, jsou neklidné, mrzuté, pláče a nespí. Někdy onemocnění probíhá mírněji a aft je málo. Jindy při bolestivém výsevu aft s hyperpyrexii a anorexií vedoucí až k dehydrataci je nutno děti hospitalizovat. One-

Tabulka 1. Klinická manifestace HSV infekce

Obvykle HSV – 1	akutní gingivostomatitida herpes labialis akutní a opakovaná keratitida eczema herpeticum encefalitida
Obvykle HSV – 2	infekce novorozenců herpetická paronychia, traumatický herpes diseminovaná infekce u imunodeficientních pacientů
HSV – 1 nebo HSV – 2	akutní a opakovaný herpes genitalis meningitida

mocnění i při mírném průběhu trvá 5–7 dnů, u závažnějších stavů 10–14 dnů (1, 2, 5).

U adolescentů způsobuje primoinfekce HSV **tonziloaryngitidu**. Opakovaná infekce se manifestuje jako **herpes labialis** s typickými vezikulami na rozhraní mukokutánního spojení rtů nebo jako opar nosu, tváře či zevního ucha. Většina primárních **očních HSV infekcí** se projevuje jako herpetická keratokonjunktivitida, někdy spojená s výsevem puchýřků na víčkách a okolní kůži, provázená preaurikulární lymfadenopatií. Recidivující oční herpes simplex se dělí podle lokalizace postižené tkáně na epitelální keratitidu, poté následuje deskvamace povrchových epitelových buněk a vzniká typická větvičky se ulcerace, dendritický vřed. Někdy jsou větvičky vředu silnější, až mapovitého charakteru – geografická ulcerace. Dalším charakteristickým znakem epitelové keratitidy je snížená rohovková senzitivita, zejména ve srovnání s druhou nepostiženou stranou. Nekrotická keratitida není častá a je způsobena aktivní virovou invazí a destrukcí stromatu rohovky. Dochází ke žlutobělavému zkalení stromatu rohovky s postupnou nekrotizací tkáně. Může být přidružena přední uveitida, která může vyústit až ve vaskularizaci, jizvení a event. i perforaci rohovky. Intersticiální keratitida je charakterizovaná infiltrací stromatu bez nekrózy, často s vaskularizací rohovky. Terapie je obtížná a patří vždy do rukou oftalmologa. Opakované ataky mohou trvat i několik týdnů až měsíců.

Herpes genitalis, perianalis a analis je nejčastějším klasickým projevem HSV infekce u dospělých. V 70–95 % případů je původcem onemocnění HSV – 2, přenášený pohlavním stykem. Od poloviny 70. let se na celém světě jeho výskyt neustále zvyšuje. Infekce se manifestuje herpetickou vyrážkou u žen na vulvě, perineu, vagině a děložním čípku, u mužů na glans penis. Onemocnění je provázeno teplotou, bolestmi hlavy, malátností, nechutenstvím, regionální oboustrannou lymfadenitidou a myalgii trvající 2 a více dnů. U více než 10 % primoinfekcí se vyvine i aseptická meningitida, v jejímž průběhu se může u obou pohlaví objevit sakrální radikulomyelitida. Vezikuly na postižených sliznicích se mění v ulcerace, postižená sliznice bývá pokryta šedobělavým exudátem. Proces může zasahovat až do uretry a projeví se bolestivostí při močení, průvodní radikuloneuritida může vyvolat výraznou bolestivost, retenci moče, obstipaci, sakrální parestezie nebo impotenci, u 20 % postižených dochází i k extragenitální manifestaci vezikul. Celkový stav může zhoršovat ještě sekundární bakteriální či mykotická superinfekce. Kompletní zhojení primoinfekce může trvat bez léčby až několik týdnů. Symptomy klinické reaktivity herpes genitalis jsou méně závažné a mají kratší trvání, systémové projevy nejsou časté (7, 9).

HSV akutní nekrotizující encefalitida je charakterizovaná hemoragickou nekrózou temporálního laloku. Toto vzácné, zato ale závažné, často fatální postižení mozku způsobuje obvykle HSV – 1,

u novorozenců HSV – 2. Onemocnění se vyskytuje sporadicky, bez závislosti na věku či pohlaví. Začátek je většinou prudký až fulminantní. Někdy je i dvoufázový, navazující s několikadenním odstupem na kratší období chřipkových příznaků (1–7 dnů). Se vzestupem teploty až na 40 °C a bolestmi hlavy se časné objevují psychické poruchy, které mohou i dominovat. Kromě halucinací se vyskytují i změny v chování, až změny osobnosti. S prohlubující se poruchou vědomí nastupují křeče, spíše lokalizované než generalizované, následované ložiskovými zánikovými příznaky. Centrální parézy jsou vzhledem k lokalizaci procesu (temporální a frontální laloky) nejvýraznější v oblasti obličeje. Z poruch mozkových nervů jsou nejzávažnější obrny okohybných nervů. Komprese mozkového kmene při edému mozku bývá častou příčinou smrti, k níž může dojít během jednoho až dvou týdnů po začátku onemocnění. U dětí pak bývá průběh zvlášť rychlý. Hlavní anamnestické údaje a klinické příznaky jsou uvedeny v tabulce 2 – Anamnestické a klinické příznaky HSV encefalitidy. K základním vyšetřením patří vyšetření mozkomíšního moku, kde laboratorní diagnostika HSV encefalitidy se opírá o průkaz virové DNA HSV metodou PCR (polymerázové řetězové reakce). Diagnostickou cenu má i vzestup specifických protilátek v likvoru. Přínosem je EEG vyšetření, změny lze prokázat vyšetřením mozku počítačovou tomografií (CT) či magnetickou rezonancí (MRI). (6, 10) Příčinou aseptické meningitidy a ascendentní myelitidy může být HSV – 2. U **traumatického herpesu** je vstupní branou poraněná kůže. K sekundární infekci HSV může dojít u popálenin nebo drobných poranění (herpetické paronychie, panaritium, herpes gladiatorum, herpes rubiginosus). **Eczema herpeticum** je charakterizována výsevem typických herpetických vezikul v místech postižených ekzémem nebo chronickou dermatitidou, provázená těžkým klinickým stavem s vysokou teplotou. Zprvu dochází ke zhoršení ekzému se zarudnutím a mokváním. Posléze dochází k rozšíření puchýřků nejen do ekzémových ploch, ale i na zdravou kůži. Puchýře jsou velikosti čočky s charakteristickou umbilikální vkleslinou a vyplněné mléčně zkaleným obsahem. Vezikuly praskají, vznikají mokvavé eroze, na jejichž okraji se tvoří nové vezikuly. Celková doba výsevu trvá 7–9 dnů. K typickým příznakům celkového postižení patří

zduření mízních uzlin. V eruptivní fázi vystupuje teplota až na 40 °C, je provázena těžkými klinickým stavem s dehydratací a možným rozvratem minerálního metabolismu.

Herpetická esofagitida, zjišťovaná většinou u imunodeficientních pacientů, se projevuje charakteristickou retrosternální bolestí při polykání a může být příčinou úporné škytavky. **Herpetická pneumonitida** je známou komplikací herpetické tracheobronchitidy u pacientů s těžkou poruchou obranyschopnosti. Mortalita u neléčených je vysoká (více než 80 %). **Herpetická hepatitida** je spojena s teplotou, zvýšenými hodnotami bilirubinu a sérových aminotransferáz, leukopenií, event. vznikem diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Není běžnou komplikací u pacientů s normální imunitou.

Generalizovaná HSV u imunodeficientního hostitele je nejtěžší formou HSV onemocnění, projevující se postižením vnitřních orgánů (jícnu, žaludku, jater, nadledvinek, sleziny, ledvin) a také CNS. Na kůži může bohatost morf připomínat varicelu, nebo morfy mohou být velké, hemoragické, nekrotické nebo bulózní. **Herpetická infekce novorozenců** patří ke vzácnějším onemocněním novorozence, ale její často dramatický průběh a možná záměna s jinými těžkými onemocněními novorozence patří vždy do rukou specialisty. Incidence se stoupající tendencí se udává od 1:2000 až 1:10000 živě narozených. Téměř 70 % těchto onemocnění je vyvoláno HSV – 2 a je způsobeno kontaktem plodu s genitální HSV – 2 infekcí matky v době porodu. Fetální infekce HSV v prvním trimestru těhotenství vedou k potratům, mrtvorozenosti, předčasným porodům nezralých plodů, nebo mají za následek různé malformace. Nejčastějšími klinickými příznaky kongenitální HSV infekce jsou časné vezikulární raš, nízká porodní váha, chorioretinitida, mikrocefalie, intrakraniální kalcifikace, mikroftalmie, katarakta a retinodysplazie. Většinou se novorozenci infikují až v průběhu porodu za průchodu infikovanými částmi porodního kanálu nebo jeho vyšších partií za předpokladu vzestupného směru infekce po protržení vaku blan. Vedle subklinického průběhu infekce a lézí prokazatelných na kůži, očích či v dutině ústní (kožní léze jsou obvykle samostatné vezikuly, výsev může být i v trsech, děti mohou mít opakovaný výsev vezikul během kojeneckého období až do 2 let věku), může dojít i k postižení viscerálních orgánů novorozenců – diseminovaná infekce. Přitom někdy nemusí dojít ani k infekci CNS na rozdíl od izolovaných novorozeneckých herpetických encefalitid. Generalizovaná infekce se většinou projeví kolem 5. dne života novorozence pod obrazem těžké sepsy s alterací teploty, letargií, dyspnoí, zvracením, anorexií, cyanózou, intravaskulární diseminovanou koagulopatií. Téměř 60 % všech dětí s HSV infekcí má příznaky postižení CNS. (4)

Erythema multiforme se může objevit někdy po proběhlé HSV infekci. Považuje se za alergickou odpověď na opakovanou HSV infekci s typickým kožním nálezem a ulceracemi na sliznicích.

Tabulka 2. Anamnestické a klinické příznaky HSV encefalitidy

Anamnestické údaje	Klinické příznaky
alterace vědomí	teploty
teplota	změny chování
bolesti hlavy	dysfázie
křeče	ataxie
změny chování	křeče lokalizované
zvracení	křeče generalizované
hemiparézy	poruchy kraniálních nervů
ztráta paměti	poruchy zraku
	edém papil

Tabulka 3. Laboratorní diagnostika herpetických virů

Metoda	Výsledek
izolace viru na tkáňových kulturách	typický cytopatický efekt
cytologie/histologie	multinukleární gigantické buňky intranukleární inkluze
imunologické testy	detekce antigenu
hybridizační technika	detekce virové DNK
polymerázová řetězová reakce (PCR)	
sérologické testy	detekce protilátek

Tabulka 4. Doporučený terapeutický postup u infekci vyvolaných HSV

Typ onemocnění	aciclovir	Aplikační cesta	Délka podávání ve dnech
Neonatální generalizovaná forma	20 mg/kg po 8 h.	i. v.	21
Encefalitida	10–20 mg/kg po 8 h.	i. v.	14–21
Akutní kožní či slizniční léze			
• lokalizované < 2 roky	5 mg/kg po 8 h. 10 mg/kg po 6 h.	i. v. p. o.	5–7 5–7
> 2 roky	5 mg/kg po 8 h. 200 mg po 4 h.	i. v. p. o.	5–7 5–7
• generalizované	10 mg/kg po 8 h.	i. v.	7–14
Rekurentní kožní či slizniční léze (suprese reaktivace)			
< 2 roky	5 mg/kg po 8 h.	p. o.	120–180
> 2 roky	200–400 mg po 12 h.	p. o.	dlouhodobě* 5
Genitální herpes primoinfekce	5 mg/kg po 8 h.	i. v.	5
Rekurentní herpes genitalis (suprese reaktivace)	200 mg po 4 h.	p. o.	dlouhodobě*
	200–400 mg po 12 h.	p. o.	
Diseminovaná HSV infekce esofagitida pneumonitida	15 mg/kg po 8 h.	i. v.	
	valaciclovir (Valtrex)		
Genitální infekce primární	500 mg po 12 h.	p. o.	5
Suprese rekurence	500 mg po 24 h. 250 mg po 12 h.	p. o. p. o.	dlouhodobě* dlouhodobě*
	foscarnet (Foscavir)		
Rezistentní HSV infekce na ACV	40–60 mg/kg po 8 h.	i. v.	

Vysvětlivka: * dlouhodobá terapie není časově omezená, je možno podávat měsíce až roky

***Postup při péči poskytované na počátku
a v průběhu onemocnění.***

Terapie má být zahájena co nejdříve po vzniku infekce, u opakovaných infekcí již při prvních příznacích. O volbě vhodného léku vždy rozhoduje klinický obraz a léčba se individuálně přizpůsobuje každému pacientovi. Život ohrožující onemocnění vyvolaná HSV je nutno hospitalizovat a patří do rukou specialistů.

Diagnostika, diferenciálně diagnostický postup. Diagnózu HSV infekce ve sporných případech potvrdí buď přímá detekce viru nebo průkaz specifických protilátek (viz tabulka 3 – Laboratorní diagnostika herpetických virů). Laboratorní diagnostika je součástí komplexního diagnostického postupu a je vždy nutno její výsledky konfrontovat s klinickým nálezem. V diferenciální diagnostice je třeba odlišit kontaktní dermatitidu, pyodermyi, herpes zoster, kandidózu, syfilis, Crohnovu chorobu, Bechetův syndrom eventuálně CMV infekci.

Léčebný postup. Terapie onemocnění vyvolaných virem herpes simplex je jednak lokální, jednak celková. Léčba virostatiky je indikována

u těžkých primárních nebo recidivujících infekcí vyvolaných virem HSV, zvláště pak u pacientů se sníženou obranyschopností. Druhou indikační oblastí virostatik je snížení četnosti opakovaných herpesvirových infekcí jejich dlouhodobým podáváním. U pacientů se závažným průběhem HSV infekce je indikována parenterální virostatická te-

Literatura

1. Bartošová D, Klapáčová L, Halová J. Klinická manifestace herpesvirových onemocnění. *Čs Pediat* 1997; 9: 700–703.
2. Corey L. Herpes Simplex Virus. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. vyd. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 1564–1575.
3. Enright AM, Prober CH. Antiviral Therapy in Children with Varicella Zoster Virus and Herpes Simplex Virus Infections. *Herpes* 2003; 2: 32–38.
4. Forsgren M, Malm C. Herpes Simplex. In: Newell ML, McIntyre J. Congenital and Perinatal Infections. Cambridge University Press, 2000: 145–163.
5. Klapáčová L, Bartošová D. Stomatitis aphthosa – léčba acyklovirem. *Scripta Medica* 1996; 3–4: 141–160.
6. Kusahara T, Nakajima H, Takahashi M, Yamada T. Parainfectious Encephalomyeloradiculitis Associated with Herpes Simplex Virus 1 DNA in Cerebrospinal Fluid. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 1199–1205.
7. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for Episodic Treatment of Genital Herpes: A Shorter 3-Day Treatment Course Compared with 5-Day Treatment. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 958–962.
8. Rabella N., Otegui M., Labeaga R. et al. Antiviral Susceptibility of Herpes Simplex Viruses and Its Clinical Correlates: A Single Center's Experience. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 1055–1060.
9. Wald A, Carell D, Remington M, et al. Two-Day Regimen of Acyclovir for Treatment of Recurrent Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2002, 34: 944–948.
10. Weil AA, Glase A, Amad Z, Forghani B. Patients with Suspected Herpes Simplex Encephalitis: Rethinking an Initial Negative Polymerase Chain Reaction Result. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 1154–1157.

rapie v průběhu hospitalizace. Z virostatik je lékem volby aciklovir (přípravky Herpesin, Rانvir, Pro-virsan, Zovirax, Virolex), dále valaciklovir (Valtrex) nebo famciklovir (Famvir), u infekcí vyvolaných aciklovir rezistentní mutantou foscarnet (Fosca-vir). Dávkování u jednotlivých klinických typů HSV infekce je v tabulce 4 – Doporučený terapeutický postup u infekcí vyvolaných HSV (2, 3).

Ošetrovateľská péče. V průběhu virostatické léčby je třeba dbát na dostatečnou hydrataci nemocného.

Prognóza. O prognóze rozhoduje věk, klinická forma nemoci a stav imunity. Všeobecně vysokou mortalitu i morbiditu i přes zavedenou specifickou antivirovou terapii mají novorozenci se systémovým onemocněním, pacienti s herpetickou encefalitidou a pacienti s těžkými poruchami imunity (pacienti po transplantaci, s HIV infekcí apod.).

Prevence. Před herpetickou infekcí musíme chránit především nemocné s ekzémy a jinými kožními defekty, dále pacienty s poruchami imunity (vrozené či získané) a novorozence. U gravidních žen je třeba se zaměřit na herpetické projevy v oblasti rodidel a na výskyt těchto projevů na genitálu partnera již při anamnéze rodičky. Podle typu HSV infekce a stadia gravidity v době infekce je třeba zvolit správný terapeutický postup a způsob porodu. Novorozence matky s akutní infekcí HSV v době porodu je třeba po dobu 4–6 týdnů sledovat, zda se neobjeví známky herpetické infekce. Tyto novorozence vždy izolujeme od ostatních novorozenců.

Doporučení dalších opatření

Je potřeba zvážit, zda by některé specifické situace neměl praktický lékař již po iniciálním vyšetření nemocného s infekcí HSV konzultovat se specialistou na infekční choroby. Je to z toho důvodu, že u imunodeficientních jedinců mohou HSV probíhat velmi těžce, nezřídka i fatálně. V těchto případech by tedy mělo být povinností praktického lékaře zajistit co nejrychlejší transport nemocného na specializované (infekční) pracoviště, které dokončí diagnostiku a zahájí specifickou virostatickou, zpravidla parenterální léčbu.