

INFEKCE VYVOLANÉ VIREM VARICELLA-ZOSTER A JEJICH TERAPIE

doc. MUDr. Drahomíra Bartošová, CSc.

Klinika dětských infekčních nemocí FN Brno

Herpes zoster (pásový opar) je zánětlivé onemocnění spinálních ganglií a zadních kořenů míšních nebo mozkových nervů, které vzniká reaktivací herpetického viru *Varicella-zoster* (VZV). Primoinfekce tímto virem probíhá nejčastěji v dětském věku jako generalizovaný výsev typického exantému – varicela (plané neštovice). Pásový opar se projevuje typickou kožní erupcí v příslušných postižených dermatomech a alogickým syndromem převážně u disponovaných jedinců, jimiž jsou zejména starší dospělé osoby a zejména imunokompromitovaní a onkologičtí pacienti. Onemocnění u nich relativně často zanechává dlouhodobé a trvalé následky nejčastěji ve formě postherpetické neuralgie (PHN).

Klíčová slova: virus *Varicella-zoster*, varicela, herpes zoster, postherpetická neuralgie.

INFECTION CAUSED BY VARICELLA-ZOSTER VIRUS AND ITS THERAPY

Herpes zoster (shingles) is an inflammatory disease of spinal ganglia and posterior medullar roots or cranial nerves that is caused by reactivation of herpetic *Varicella-zoster* virus (VZV). First infection with the virus manifests most frequently in childhood as a generalized eruption of typical exanthema – varicella (chicken pox). Shingles presents with typical skin eruption in corresponding involved dermatomes and algic syndrome mainly in predisposed individuals, who are mainly older adult people and especially immunocompromised and oncology patients. The infection causes long-term or persistent sequelae quite frequently in the form of postherpetic neuralgia.

Key words: *Varicella-zoster* virus, varicella, herpes zoster, postherpetic neuralgia.

Interní Med. 2008; 10(1): 31–34

Varicela (plané neštovice)

Definice

Jde o akutní vysoce nakažlivé onemocnění s papulovezikulární vyrážkou, probíhající u dětí obvykle bez komplikací, u starší populace je průběh těžší.

Původcem je DNA herpesvirus *Varicella-zoster* z rodu *Varicellovirus* (VZV) velikosti 120–200 nm, který má krátký replikační cyklus.

Primární infekce VZV je příčinou planých neštovic (varicely), kterou onemocní převážně děti ve věku do 10 let, pouze 1,8% případů varicely se vyskytuje u osob starších 20 let. Přenos se děje hlavně kapénkovou cestou, možný je i transplacentární přenos. K infekci dochází kontaktem s nemocnou osobou, kapénkovou nebo vzdušnou cestou dýchacími cestami, branou vstupu je orofarynx a spojivky. Nakažlivost u imunokompetentních pacientů je asi 2 dny před výsevem neštovic a trvá většinou 7 dnů do zaschnutí všech lézí, neboť krusty již virus neobsahují.

Etiopatogeneze

VZV po primární virémii a pomnožení v mononukleárním-fagocytovém systému během inkubační doby (10 až 23 dnů, průměr 14 dnů) dochází v prodromálním stadiu k sekundární virémii, která vede k diseminaci viru do kůže, případně dalších orgánů včetně CNS. Celkový obraz je charakteristický výsevem pleomorfního exantému – na kůži jsou současně papuly, vezikuly, pustuly i krusty, výsev je hlavně na trupu, ale i ve vlasaté části hlavy, méně často na sliz-

nici dutiny ústní, genitálu nebo očích. Během 1 až 2 týdnů se krusty odloučí a nezanechávají jizvy, pokud nedošlo k nejčastější komplikaci varicely – bakteriální superinfekci varicelózních morf, zcela vzácně může dojít i k sepsi. Ke vzácným komplikacím patří krvácivé projevy podmíněné buď trombocytopenií, nebo diseminovanou intravaskulární koagulací (trombocytopenická purpura, maligní purpura fulminans, nekrotizující fasciitida aj.). Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit od varicely generalizovaný herpes, rickettsiové neštovice a vezikulární erupce jiného původu, např. u enterovirů a poxvirů a infekci vyvolanou virem herpes simplex.

U dospělých osob a nemocných s poruchou obranyschopnosti může být onemocnění komplikované varicelovou encefalitidou s akutní mozečkovou ataxií nebo poruchami mozkových nervů, myelitidou a polyneuritidou. Obávaná je fulminantní encefalitida, Reyeův hepatocerebrální syndrom či závažná intersticiální pneumonie, myokarditida, perikarditida, glomerulonefritida, orchitida, artritida nebo hepatitida. Po této primoinfekci virus (VZV) proniká z kožních lézí nervových zakončení do zadních senzitivních kořenů spinálních ganglií, kde perzistuje v latentní formě v satelitních buňkách senzitivních ganglií, zde se za vhodných okolností reaktivuje, množí se uvnitř nervového ganglia, vyvolává zánět projevující se neuralgií. Odtud se šíří senzitivním nervem z něho vycházejícím do kůže a vyvolává unilaterální výsev bolestivých vezikul uspořádaných skupinově v rozsahu jednoho nebo více dermatomů – pásový opar (herpes zoster, HZ).

Onemocnění těhotné ženy varicelou v prvních měsících gravidity (do 3 měsíců) může vzácně vést k vrozeným vadám končetin či lebky, mozku a rozsáhlým jizevnatým změnám na kůži plodu. Tato embryopatie se označuje jako **kongenitální, vrozený syndrom**. Naopak při onemocnění matky v posledních 2–3 týdnech těhotenství může virus transplacentárně nakazit plod. Vzniká novorozenecká **neonatální varicela**, kdy se dítě rodí již s varicelovou vyrážkou nebo se u něj objeví v prvních dnech života. Onemocnění u těchto dětí je mírněno mateřskými protilátkami a proběhne zpravidla lehce. Onemocnil však matka varicelou v posledních 5 dnech před porodem či 2 dny po porodu, nedojde k významnějšímu transplacentárnímu přenosu mateřských VZV protilátek, průběh onemocnění novorozence bývá těžký a často dochází i k postižení parenchymatózních orgánů (**viscerální varicela**).

Diagnostika

K jejímu stanovení postačí většinou klinický obraz a epidemiologická anamnéza. Potvrzující význam má izolace viru z kožních eflorescencí a sérologické vyšetření.

Terapie

Ve většině případů je léčba symptomatická, podávají se antihistaminika, z antipyretik nepodáváme kyselinu acetylsalicylovou pro možný rozvoj Reyeova syndromu. Specificky působí antivirové preparáty aciklovir, valaciklovir, famciklovir, deri-

váty uracilu (sorivudin), u rezistentních virů foscar-net.

Prognóza

S výjimkou komplikací a varicely u imunokompromitovaných pacientů je prognóza onemocnění dobrá.

Prevence

Novorozenci matek, které onemocněly v době kolem porodu, a také osoby s poruchou imunity (onkologická onemocnění, imunosupresivní léčba) se pasivně imunizují podáním hyperimunního globulinu do 72 hodin po expozici. Nutné je chránit těhotné ženy před infekcí varicelou vzhledem k možnému poškození plodu. K dispozici je také živá očkovací vakcína, která se doporučuje k vakcinaci vybraných rizikových skupin pacientů. Do selektivní vakcinace s úhradou pojišťovny jsou zařazeny zejména dětské hematologické pacienti, pacienti s dlouhodobou imunosupresivní terapií, nebo osoby s vysokým rizikem závažného průběhu varicely (chronická onemocnění apod.). Vakcíny proti varicelle registrované v ČR jsou Varilrix inj. a kombinovaná vakcína Priorix-Tetra inj.

Herpes zoster (pásový opar)

Definice

Herpes zoster je zánětlivé onemocnění spinálních ganglií a zadních kořenů míšních nebo mozkových nervů vzniklé reaktivací latentní varicelózní infekce a projevující se typickou kožní erupcí v příslušném dermatomu, provázené výraznou bolestivostí.

Epidemiologie

Onemocnění se objevuje na celém světě, sporadicky, celoročně a vyskytuje se v každém věku. Více jak 60 % onemocnění herpes zosterem (HZ) probíhá u osob starších 45 let, častěji u mužů. Výskyt v dětství však není výjimkou, ve věkové skupině 0–10 let je diagnostikováno asi 5 % případů HZ. Tato incidence je výrazem endogenní nebo exogenní reaktivity latentně přežívajícího VZV v částečně imunním lidském hostiteli. Úměrně s přibývajícím věkem se snižuje buněčná imunita a zvyšuje se riziko reaktivity viru *Varicella-zoster*. Faktory, které přispívají ke vzniku onemocnění, jsou traumata, UV záření, psychosomatická zátěž, toxické působení léků, terapie probíhajícího základního onemocnění apod. Eflorescence pásového oparu obsahují virus, proto mohou být zdrojem infekce u neimunních osob, infekciozita je však menší než u varicely.

Inkubační doba je 7 až 14 dnů.

Klinický obraz

Onemocnění začíná bolestí, svěděním a pálením v inervační oblasti postiženého nervu. Během

1–4 dnů se objeví nejdříve makulopapulózní vyrážka, která se rychle mění ve vezikulózní, je typicky unilaterální a její lokalizace odpovídá průběhu jednoho nebo více periferních senzitivních nervů, které mají vztah k příslušným dorzálním gangliím nebo kranialním nervovým gangliím. Pokud nedojde ke komplikacím, vezikuly se hojí krustami během 1–3 týdnů. Ve více jak 50 % případů je místem kožní erupce hrudní a bederní krajina. Z oblasti kranialních nervů je nejčastěji postižena oblast inervovaná trojklaným nervem (10–15 %). Při postižení hlavových nervů je onemocnění souhrnně označováno jako herpes zoster cephalicus. Podle postižení jednoho nebo více nervů se rozlišují 4 základní klinické typy tohoto onemocnění v oblasti hlavy nebo krku. U postižení 1. větve n. ophthalmicus (zoster ophthalmicus) je výsev eflorescencí nejen na kůži, ale i na spojivkách a rohovce. Následně může dojít k zánětům duhovky, řasnatého tělesa nebo bělimy. Vzácnější jsou neuritidy zkravového nervu, dochází k parézám okohybných nervů. Méně často se vyskytuje erupce v oblasti 2. nebo 3. větve trojklaného nervu, tj. na tváři, bradě, případně dutině ústní. Paréza n. facialis může být provázena poruchou slzení nebo vymizením chuti na jazyku (zoster facialis). Spojená s postižením ganglion geniculi (n. VIII.) vede k erupci v tzv. Ramsayově-Huntově zóně na boltci a zevním zvukovodu (zoster oticus). Při postižení sedmého nervu jsou známy rovněž poruchy sluchové a vestibulární (hypakuzie, vertigo, tinnitus, otalgie aj.). Faryngolaryngeální lokalizace se změnami v gangliích a vláknech n. glossopharyngei (zoster laryngis) a n. vagi provází již většinou rozsáhlejší postižení centrálního nervového systému. Nevýrazný výsev kožních eflorescencí je zpravidla spojen se stejnostranným intraorálním výsevem morf na sliznici předních dvou třetin hřbetu jazyka a měkkého patra. Může být přítomna hypersalivace a dysgeuzie.

Současná diseminace vyrážky při typickém lokálním seskupení eflorescencí bývá označována jako herpes zoster disseminatus nebo generalisatus. Zjišťuje se častěji u starších pacientů, může se však projevit i u dětí, které měly mírný průběh varicely v časném dětství. Naopak bolestivý syndrom segmentální neuralgie bez následného postižení kůže se nazývá zoster sine herpete. U osob s obecně sníženým stavem imunitního systému je výskyt HZ častější, průběh může být závažnější. U těchto pacientů bývá zoster primárně diseminovaný nebo i generalizovaný a morfologicky převažují hemoragické a nekrotizující, gangrenózní projevy (zoster haemorrhagicus nebo gangrenosus). Pouze gangrenózní forma se hojí jizvami. Např. u HIV infekce se zjišťuje chronický rekurentní průběh, který může být komplikován ještě viscerálním postižením a značnými jak akutními, tak postherpetickými neuralgiemi.

Tabulka 1. Charakteristika postherpetické neuralgie – PHN (3)

spontánní palčivá bolest nebo pocit pálení v postiženém dermatomu
paroxysmální záchvatovitá bolest
intenzivní svědění
alodynie – bolest vyvolaná normálními stimuly:
• pohybem (mechanická alodynie)
• tepelnými změnami (tepelná nebo chladová alodynie)
hyperalgezie – přehnaná bolest po malém podnětu

Recidivy jsou vzácné (asi v 1–8 %), mohou však diseminací nebo generalizací procesu upozornit na možnost nádorového, dosud nezjištěného onemocnění nebo na AIDS. Častá je bakteriální superinfekce. Nejčastější komplikace herpes zosteru, které se u dětí nevyskytují, jsou neuralgie (tabulka 1), a to jak v průběhu onemocnění (tzv. akutní neuralgie), tak i po zhojení kožních projevů (tzv. **postherpetická neuralgie – PHN**). Projevuje se bolestí trvající déle než čtyři týdny nebo objevující se po čtyřech týdnech po akutní infekci, může trvat měsíce až roky. Jejich incidence vzrůstá s věkem, nejvíce se vyskytují po 50. roce. Bolest je vyvolána zánětlivými změnami v nervových gangliích. Pacienti s PHN mají více senzorických změn než pacienti, u kterých neuralgie nevznikla. PHN je neuropatická bolest, která je výsledkem poranění periferních nervů a postižením centrální nervové signalizace. Růst nervového vlákna se děje výhonky (sprouting), které jsou zdrojem dalších výbojů. Tato vysoká nervová hyperexcitabilita vede ke zvýšené reaktivitě centrálního nervového systému na všechny stimuly (pohyb, tepelné změny apod.). Tyto změny mohou být také důvodem nedostatečné odpovědi v terapii PHN.

Diagnostika

Stanovení diagnózy většinou nečiní obtíže. V nejasných případech může pomoci sérologické vyšetření nebo vyšetření PCR. V počátečním stadiu onemocnění mohou bolesti připomínat vertebrogenní algický syndrom, pleuritidu, náhlou příhodu břišní a koronární příhodu. V exantémovém stadiu je třeba odlišit kontaktní dermatitidu, generalizovaný výsev HSV infekce, varicelu, erysipel a další onemocnění. Pro odlišení od jiných stomatitid při výsevu v dutině ústní je přínosem zejména přísně jednostranný výsev morf na sliznici, který se nešíří v dutině ústní přes střední čáru, a dále značná bolestivost.

Terapie

Cílem léčby je snížit až odstranit bolest, potlačit replikaci viru, omezit rozsah klinických projevů a předejít vzniku postherpetické neuralgie. Celková terapie spočívá v podávání tzv. acyklických nukleosidových analogů – aciklovir (ACV), valaciclovir a famciclovir, které zcela vytlačily starší protivirové

preparáty. Při známkách bakteriální superinfekce je třeba podat současně antibiotika. Specificky působící antivirové preparáty – u dospělých aciklovir 5 x 800 mg denně 5–10 dnů (u pacientů starších 50 let podávat ACV až 3 týdny), valaciklovir 1 g 3 x denně 7–10 dnů, famciklovir 3 x 500 mg 7–10 dnů mohou být na počátku léčby podávány parenterálně. Platí požadavek včasného zahájení této terapie, neboť antivirová terapie je zřejmě jediným lékem, který může zkrátit průběh onemocnění a zabránit vzniku postherpetické neuralgie. Kombinovaná terapie pomocí virostatik a kortikosteroidů má rovněž lepší výsledky ve smyslu redukce pozdních závažných následků včetně PHN. Terapie PHN musí být komplexní. Proti bolesti se užívají nesteroidní antiflogistika, analgetika, anestetika, při silných bolestech nereagujících na tuto terapii jsou indikovány i tricyklická antidepresiva (amitriptylin), antikonvulziva (karbamazepin, gabapentin), nefarmakologická léčba transkutánní elektrostimulací, laserovou terapií či akupunkturou, nervové blokády mohou přinést krátkodobý efekt. Déle působí neuromodulační metody, které mohou dlouhodobě tlumit bolest vznikající na základě patologické stimulace, a v nejtěžších případech i chirurgické výkony (blokáda vegetativních ganglií). Terapii je možno doplnit vitaminy skupiny B, enzymoterapií (Wobenzym), imunomodulačními přípravky (isoprinosin). Lokální terapie spočívá v aplikaci různých pudrů,

mastí s antibakteriálním účinkem, v dutině ústní se aplikují lokální anestetika, výplachy dutiny ústní různými antiseptickými roztoky apod.

Prognóza je dobrá, úporné mohou být postzosterové neuralgie, jejichž výskyt je však při včasné terapii antivirovými léky méně častý. U pacientů s těžším průběhem nebo opakovanou infekcí by se měl zjistit imunologický profil pacienta. Základem u PHN zůstává komplexní léčba bolesti s multimediceinálním přístupem, farmakologie obvyklá u neuropatické bolesti včetně psychoterapie.

Prevence a profylaxe

Udává se, že očkování proti varicelle by mohlo snížit incidenci HZ v pozdějším věku. Nově je připravena vakcína proti pásovému oparu – Zostavax – pro pacienty starší 60 let (zatím registrovaná v USA a EU), která výrazně snižuje výskyt herpes zosteru, zlepšuje jeho průběh a omezuje výskyt PHN u starších pacientů.

Literatura

1. Bartošová D, Klapáčová L, Hálková J. Klinická manifestace herpesvirových onemocnění. Čs Pediat 1997; 9: 700–703.
2. Ponce MFL, Slezák R, Forstl M, Dršata J. Zoster oticus s netypickým klinickým obrazem, kasuistika. Léč. Zpr. LF UK Hradec Králové, 2003; 48(3–4): 145–151.
3. Johnson RW. Herpes zoster in the immunocompetent patient: Management of post-herpetic neuralgia. Herpes: The journal of the IHMF, 2003; 10(3): 38–46.
4. Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. Ann Intern Med, 2006; 145: 317–325.
5. Whitley RJ, Weiss HL, Soong SJ, Gnann JW. Herpes zoster: Risk categories for persistent pain. J Inf Dis, 1999; 179: 9–15.

Závěr

Jako postherpetická neuralgie (PHN) je označovaná bolest lokalizovaná v dermatomu postiženém infekcí vyvolanou virem *Varicella-zoster*, která přetrvává alespoň tři měsíce po objevení kožních morf. Je to bolest palčivá, přicházející někdy v záchvatech. Může se projevovat jako alodynzie nebo hyperalgezie. Zatím nebyl nalezen univerzální lék, který by řešil neuropatickou bolest. Postherpetická neuralgie je závažným problémem, který vyžaduje důslednou komplexní terapii preventivní, tedy ještě před jejím vznikem, neboť je vždy léčebným problémem. V odborných ambulancích pro léčbu chronické neuropatické bolesti je tomuto problému věnována velká pozornost a vždy se na léčbě podílí více odborníků.

doc. MUDr. Drahomíra Bartošová, CSc.

Klinika dětských infekčních nemocí FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: dbartos@fnbrno.cz