

Léčba recidivujících klinických projevů herpetických infekcí

doc. MUDr. Michal Holub, Ph.D.

Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

V textu souhrnného článku je diskutována problematika recidivujících klinických projevů herpetických infekcí vyvolaných alfaherpetickými viry – tj. herpes simplex virem typ 1, herpes simplex virem typ 2 a varicella zoster virem. Důraz je položen na novinky v diagnostice těchto infekcí, kdy lze rutinně využít metody přímého průkazu, jako je imunohistochemický průkaz antigenů herpetických virů nebo případně detekce jejich deoxyribonukleové kyseliny pomocí polymerázové řetězové reakce. Současně je podán přehled terapeutických schémat využitelných pro léčbu recidivujících klinických projevů infekcí vyvolaných alfaherpetickými viry, která jsou založena na podávání antivirotik. Zvláštní pozornost je pak věnována problematice terapie recidivujícího labiálního, genitálního a pásového oparu.

Klíčová slova: alfaherpetické viry, recidivující infekce, diagnostika, terapie, antivirotika.

Treatment of recurrent clinical symptoms of herpetic infections

This review article deals with recurrent herpetic infections caused by alpha herpesviruses, i.e., herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella zoster virus. The stress is put on the novel diagnostic methods that can be utilized routinely such as detection of viral antigens with immunohistochemistry or the detection of deoxyribonucleic acid using polymerase-chain reaction. Also, the overview of the current treatment methods for recurrent clinical symptoms of infections caused by alpha herpesviruses based on the use of antiviral agents is presented. Special attention is paid to the treatment of recurrent labial and genital herpes as well as herpes zoster.

Key words: alpha herpesviruses, recurrent infections, diagnostics, treatment, antiviral agents.

Interní Med. 2010; 12(2): 60–62

Úvod

Herpetické viry jsou odpovědné za širokou škálu lidských infekcí. Ačkoliv se liší ve svých biologických vlastnostech, je jim společná schopnost latentně infikovat hostitele a dlouhodobě přežívat v jeho buňkách. Tato vlastnost herpetických virů vede ke značnému rozsahu klinických projevů jimi způsobených infekcí (1). Primární infekce herpetickými viry často probíhají asymptomaticky, mohou však mít charakteristické klinické příznaky jako například při infekční mononukleóze či planých neštovicích nebo vzácně způsobují diseminované onemocnění, a to především u nemocných s imunodeficiencemi. Po primární naze herpetické viry přecházejí v buňkách hostitele do latence, která většinou nemá žádné klinické příznaky. Latentní infekce se může vlivem různých okolností reaktivovat, což provází široké spektrum klinických projevů. Reaktivace herpetické infekce nepředstavuje u většiny pacientů ohrožení, výjimkou je přítomnost závažné sekundární imunodeficiency (například po transplantaci kostní dřeně, orgánových transplantacích apod.), kdy může dojít k diseminaci infekce především do parenchymatózních orgánů, což může vést ke smrti imunokompromitovaného pacienta.

V primární péči se lze nejčastěji setkat s recidivujícími klinickými projevy herpetických

infekcí vyvolaných tzv. alfaherpetickými viry, což jsou veliké, komplexní, obalené viry, které obsahují kyselinu deoxyribonukleovou (DNA). Mezi alfaherpetické viry patří herpes simplex virus typ 1 (HSV-1), herpes simplex virus typ 2 (HSV-2) a varicella zoster virus (VZV). Diagnostika infekcí vyvolaných těmito viry je většinou klinická, nicméně v posledním desetiletí došlo ke značnému pokroku v metodách laboratorní diagnostiky infekčních nemocí (2). Současně se značně rozšířily i možnosti použití protivirových léčiv, z nichž některá mohou dnes předepisovat i praktičtí lékaři (3).

Recidivující klinické projevy infekcí vyvolaných HSV-1

Mezi nejčastější recidivující klinické projevy HSV-1 infekce patří recidivující labiální opar, recidivující afty a herpetické infekce oka (především konjunktivitida a keratitida). Podstatně méně častým klinickým projevem reaktivace HSV-1 infekce jsou neurologická postižení, mezi něž patří obrna lícního nervu a herpetická nekrotizující encefalitida.

Recidivující labiální opar, který je nejčastějším klinickým projevem reaktivace HSV-1 infekce, má charakteristický klinický obraz. Výsev labiálního oparu často předchází prodromální příznaky, především lokálního, ale někdy i celko-

vého charakteru. Mezi lokální prodromy patří bolestivost a svědění v místě, kde posléze dojde k výsevu. Celkové příznaky mohou zahrnovat subfebrilní teploty, nevolii a zvýšenou únavnost. Labiální opar se projevuje jako puchýř na rtu, který v počátku obsahuje serózní tekutinu. Tekutina v puchýři se posléze zkalí a v konečné fázi se puchýř změní na krustu. Recidivující labiální opar je někdy značně rozsáhlý a postihuje tvář i nos pacienta. Přesné důvody, proč dochází k reaktivaci latentní HSV-1 infekce a výsevu labiálního oparu, nejsou známy. Ví se, že po primární infekci, která se může projevit u dětí jako aftózní stomatitida nebo u adolescentů jako tonzilofaryngitida, HSV-1 přežívá v trigeminálních gangliích. K reaktivaci latentní infekce pak dojde vlivem některých faktorů, mezi něž patří nadměrná fyzická zátěž, psychický stres, oslunění, menstruace nebo těžké bakteriální infekce (výsev labiálního oparu například často provází bakteriální meningitidu).

Terapie recidivujícího labiálního oparu se liší dle rozsahu klinického nálezu, celkových příznaků a imunitního stavu pacienta. U většiny nemocných vystačíme se symptomatickou léčbou, případně lze i při lehkém průběhu podat acyklovir (ACV) topicky. Celkové podání antivirotik je doporučeno při větším lokálním nálezu, celkových příznacích a u imunokompromito-

Tabulka 1. Terapeutická schémata pro recidivující labiální opar

Epizodická léčba
- acyklovir topicky (5% mast) – aplikuje se 5x denně po dobu 5 dnů - acyklovir tablety – 200 mg 5x denně po dobu 5 dnů - valacyklovir tablety – 500 mg 2x denně po dobu 5–7 dnů
Profylaktické použití antivirotika při známém vyvolávajícím faktoru
- acyklovir tablety – 200 mg 5x denně po dobu 3 dnů - valacyklovir tablety – 500 mg 2x denně po dobu 3 dnů
Dlouhodobá potlačovací léčba (alespoň 6 měsíců)
- acyklovir tablety – 400 mg 2x denně - valacyklovir tablety – 500 mg 1x denně

vaných pacientů. V těchto případech lze podat ACV nebo valacyklovir (VCV). Při velmi častých recidivách labiálního oparu (tj. při > 10 recidivách ročně) lze zvolit tzv. dlouhodobou potlačovací terapii, kdy se rovněž podává ACV nebo VCV. Další možností, kterou lze využít především u pacientů, u nichž je spolehlivě znám vyvolávající faktor (např. cestování, oslunění, menstruace apod.), je zahájení léčby ještě před příslušnou expozicí (4). Nicméně tento postup je vhodný jen pro dobře spolupracující nemocné. Souhrn možných schémat léčby recidivujícího labiálního oparu s využitím antivirotik je uveden v tabulce 1.

Podobný terapeutický postup jako u recidivujícího labiálního oparu lze zvolit i v případě recidivujících aft. Herpetickou etiologii aft je však nutné ověřit například detekcí antigenů HSV-1 pomocí imunohistochemického vyšetření nebo případně detekcí DNA viru, což se provádí s použitím polymerázové řetězové reakce (PCR) (5). Pro tato vyšetření je nutné provést stěr z ulcerací v dutině ústní na dakronový tampon, který se vloží do zkumavky s fyziologickým roztokem.

Obrázek 1. Recidivující afty herpetické etiologie



Zkumavku s tamponem je po provedení stěru možné skladovat několik dní v teplotě kolem 4°C. Na obrázku 1 je snímek dutiny ústní pacientky s takto diagnostikovanou herpetickou etiologií recidivujících aft (detekován T-1 antigen HSV-1).

Při herpetické nekrotizující encefalitidě, ale i u dalších závažných klinických projevů reaktive HSV infekce (především u imunokompromitovaných pacientů), se podává ACV v dávce 5–10 mg/kg každých 8 hodin intravenózně. Celková délka terapie se pohybuje v rozmezí 14–21 dnů (6).

Recidivující klinické projevy HSV-2 infekce

Nejčastějším projevem recidivující HSV-2 infekce jsou recidivy genitálního oparu. Klinický obraz recidivujícího genitálního oparu je odlišný od příznaků primární infekce, která se projevuje extenzivním výsevem často spojeným s celkovými příznaky. Při recidivujícím genitálním oparu jsou výsevy naopak většinou menšího rozsahu (až 10x oproti primární infekci) a subjektivní potíže jsou spíše jen lokálního charakteru (obrázek 2). Reaktivace HSV-2 může být i asymptomatická, v tomto případě je virus bezpříznakově vylučován do cervikovaginálního sekretu či do uretry u mužů. Asymptomatické vylučování viru je epidemiologicky velmi závažné, neboť způsobuje až 70 % všech přenosů HSV-2 infekce. Asymptomatické i symptomatické reaktivace HSV-2 mohou být také provázeny postižením periferního i centrálního nervového systému.

Přesná etiologická diagnostika HSV-2 infekce spočívá v detekci antigenů viru nebo jeho DNA ve stěru z ulcerací. Určitý význam má i stanovení

Obrázek 2. Recidivující genitální opar



Tabulka 2. Terapeutická schémata pro recidivující genitální opar

Pětidenní epizodická léčba
- acyklovir topicky (5% mast) – není doporučován vzhledem k riziku iritace vaginální sliznice - acyklovir tablety – 400 mg 3x denně nebo acyklovir 200 mg 5x denně - valacyklovir tablety – 500 mg 2x denně
Dlouhodobá potlačovací léčba (alespoň 1 rok)
- acyklovir tablety – 400 mg 2x denně - valacyklovir tablety – 500 mg 1x denně, při počtu >10 recidiv ročně 1g 1x denně - recidiva genitálního oparu při potlačovací léčbě - acyklovir tablety – 400 mg 3x denně po dobu 3–5 dní - valacyklovir tablety – 500 mg 2x denně po dobu 3–5 dní
Asymptomatické vylučování
léčba není doporučována

typově specifických protilátek (anti-HSV-2 protilátky), což je velmi důležité u gravidních žen s recidivujícími genitálními opary. Je totiž známo, že u žen s dostatečnou sérovou hladinou anti-HSV-2 protilátek je významně nižší riziko přenosu infekce na plod nebo novorozence oproti ženám, které tyto protilátky nemají (7).

Terapie recidivujících projevů HSV-2 infekce je obdobná jako u infekce vyvolané HSV-1. Nicméně existuje celá řada možných léčebných schémat. Přehled vybraných terapeutických postupů je uveden v tabulce 2. Je nutné zdůraznit, že v terapeutických postupech je věnována značná pozornost gravidním ženám s anamnézou genitálního oparu nebo s příznaky recidivujících projevů genitálního HSV-2 v průběhu těhotenství. Recidivující projevy HSV-2 infekce se v graviditě léčí, pouze pokud jsou lokálně rozsáhlé nebo jsou-li přítomny celkové příznaky (např. horečky). U žen s pozitivními protilátkami proti HSV-2 a/nebo anamnézou recidivujícího genitálního oparu je doporučeno pro snížení rizika perinatálního přenosu infekce profylaktické podávání ACV v dávce 400 mg 3x denně od 36. týdne gravidity do porodu (8).

Recidivující klinické projevy VZV infekce

Nejznámějším recidivujícím klinickým projevem VZV infekce je herpes zoster (pásový opar), který se může objevit v kterémkoliv věku, i když nejčastěji postihuje seniory starší 60 let věku. K výsevu pásového oparu dochází většinou na trupu, může však být lokalizován i na hlavě a krku, což často vede k postižení oka a/nebo CNS. Výsev pásového oparu předchází výrazné bolesti v příslušném dermatomu, které

Tabulka 3. Terapeutická schémata pro pásový opar u imunokompetentních pacientů

- acyklovir tablety – 800 mg
5× denně po dobu 7–10 dnů
- valacyklovir tablety – 1000 mg
3× denně po dobu 7 dnů

následuje charakteristický vezikulární exantém, jenž je většinou omezen na oblast inervovanou příslušným nervem. U imunokompromitovaných jedinců se může objevit postižení více dermatomů, generalizovaná vyrážka, hemoragické nebo gangrenózní projevy a může dojít i k diseminaci infekce do orgánů. Z komplikací pásového oparu je častá bakteriální superinfekce, postižení oka a postherpetická neuralgie.

Diagnostika pásového oparu je klinická, při nejistotě lze diagnózu stanovit podobně jako v případě HSV infekce přímými diagnostickými metodami. Vyšetření specifických protilátek nemá příliš význam, neboť pacienti mají anamnestické protilátky po prodělané varicelle a odpověď ve třídě IgM je při pásovém oparu nespolehlivá (9).

Základem léčby pásového oparu jsou antivirotika, z nichž některá mohou předepisovat i praktičtí lékaři (přehled ambulantně použitelných antivirotik je uveden v tabulce 3). Je prokázáno, že včas nasazená antivirotika významně snižují výskyt komplikací pásového oparu. Antivirotika jsou indikována vždy u pacientů starších 50 let, při významné bolesti, postižení hlavy a/nebo krku či v případě rozsáhlého výsevu. Poslední vydaná doporučení pro terapii pásového oparu uvádějí, že je vhodné léčbu antivirotiky zvažovat i u osob mladších 50 let a že se má zvážit nasazení antivirotik i po více než 72 hodinách od objevení se výsevu. U přestárších osob nebo u imunokompromitovaných pacientů se protivirová léčba zvažuje i po více než 7 dnech od prvního výsevu, a to především vzhledem k vysokému riziku diseminace infekce (10). V těchto případech je vhodné antivirotika podávat parenterálně při hospitalizaci.

Další významnou klinickou jednotkou, která je možnou komplikací pásového oparu, je zoster oticus (Ramsay Huntův syndrom), jenž je druhou nejčastější příčinou netraumatického postižení lícního nervu. Herpes zoster oticus se projevuje jako typický vezikulární výsev ve vnějším zvukovodu, na bubínku či případně na patře nebo jazyku (obrázek 3). VZV může také způsobovat Bellovu parézu lícního nervu nebo neuralgie trigeminu, které mohou někdy představovat variantu pásového oparu nazývanou herpes sine herpete, což je postižení nervu probíhající bez charakteristického kožního výsevu (11). Při přímé

invazi VZV do míchy může také dojít k myelitidě; k této komplikaci dochází při šíření viru podél centrálních axonů z primárně infikovaných senzoryckých neuronů. V závažných případech se VZV myelitida může projevit jako transverzální míšní léze (12).

Komplikované průběhy pásového oparu, jako je postižení CNS nebo VZV infekce diseminovaná do orgánů, se léčí parenterálně podávaným ACV, a to v dávce 20 mg/kg každých 8 hodin. Doporučená délka léčby je v těchto případech 14 dnů. Delší terapie se užívá u imunokompromitovaných osob a u závažných neurologických postižení, jako je například chronická VZV encefalitida, u HIV-pozitivních osob, kdy se ACV podává až 3 týdny (12). Použití antivirotik při Bellově paréze lícního nervu nebo u neuralgií trigeminu zůstává zatím nejasné.

Závěr

Diagnostika a terapie recidivujících projevů herpetických infekcí vyvolaných HSV-1, HSV-2 i VZV se v posledních desetiletích značně změnila. V současné době lze rutinně použít spolehlivé diagnostické metody, které slouží k přesnému ověření etiologie herpetické infekce. Podobně jsou i v primární péči k dispozici účinná anti-

Obrázek 3. Ramsay-Huntův syndrom



rotika, jejichž dobrý efekt je při recidivách herpetických infekcí znám již od 90. let minulého století. Je tedy žádoucí, aby se tyto pokroky více projevyly v každodenní praxi.

Seznam zkratek

ACV – acyklovir

DNA – deoxyribonukleová kyselina

HSV-1 – herpes simplex typ 1

HSV-2 – herpes simplex typ 2

PCR – polymerase-chain reaction (polymerázová řetězová reakce)

VCV – valacyklovir

VZV – varicella zoster virus

Poděkování: Autor děkuje as. MUDr. Hanušovi Rozsypalovi, CSc., za obrazovou dokumentaci a PhDr. Boženě Zachovalové za jazykovou korekturu.

Literatura

1. Lobovská A. Infekční nemoci. Praha: Karolinum 2002: 263 s.
2. Lobovská A, Holub M. Diagnostika infekčních nemocí. In: Zima T, kol. Laboratorní diagnostika. 2. vydání. Praha: Galén Karolinum 2007: 639–649.
3. Hayden FG. Antiviral drugs (other than antiretrovirals). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 514–550.
4. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. Arch Intern Med 2008; 168(11): 1137–1144.
5. Schmutzhard J, Merete RH, Zwegberg WB, et al. Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. J Clin Virol 2004; 29(2): 120–126.
6. Bell DJ, Suckling R, Rothburn MM, et al. Management of suspected herpes simplex virus encephalitis in adults in a U.K. teaching hospital. Clin Med 2009; 9(3): 231–235.
7. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 2003; 289(2): 203–209.
8. Holub M, Aster V, Roubalová K, et al. Doporučený postup pro diagnostiku a terapii genitálního herpesu u žen. Klin mikrobiol inf léc 2009; 15(3): 102–106.
9. van Loon AM, van der Logt JT, Heessen FW, et al. Antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assays that use enzyme-labelled antigen for detection of virus-specific immunoglobulin M, A and G in patients with varicella or herpes zoster. Epidemiol Infect 1992; 108(1): 165–174.
10. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007; 44(Suppl 1): 1–26.
11. Bojar M. Obrna lícního nervu. Čes a Slov neurol a neurochir 2007; 70(6): 613–624.
12. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. Herpes 2007; 14 (Suppl 2): 35–39.

doc. MUDr. Michal Holub, Ph.D.

Klinika infekčních a tropických nemocí

1. LF UK a FN Na Bulovce

Budínova 2, 180 81 Praha 8

michal.holub@lf1.cuni.cz