

HERPETICKÉ KOŽNÍ INFEKCE A JEJICH LÉČBA

MUDr. Radek Litvik

Kožní oddělení FN Ostrava

Kožní a slizniční onemocnění vyvolané herpetickými viry patří mezi jedny z nejčastějších kožních onemocnění. Název vznikl z řeckého herpeton (had) a z historické představy, že se jedna vezikulární morfa rozšiřuje plazivě od druhé. Lidské herpetické viry vyvolávají mnoho pestrých projevů, mají schopnost přežívat v latentním stadiu v lidském těle a mohou se reaktivovat. Z hlediska lidské patologie mají význam zejména viry herpes simplex 1 a 2 a virus varicella-zoster (10).

Klíčová slova: herpes simplex virus, varicella-zoster virus, primoinfekce, rekurentní infekce, virostatika.

Med. Pro Praxi 2008; 5(4): 170–175

Onemocnění vyvolaná herpes simplex viry 1 a 2 (HSV-1 a HSV-2)

Etiologie

Kožní a slizniční onemocnění vyvolaná herpes simplex viry patří mezi jedny z nejčastějších kožních a slizničních onemocnění. Původcem onemocnění je Herpesvirus hominis typu 1 a 2 (HSV). Jedná se o obalený DNA virus patřící do čeledi Herpesviridae. Můžeme rozlišovat dva typy tohoto viru: typ 1 (HSV-1) a typ 2 (HSV-2). V dnešní době není přesná hranice mezi symptomy vyvolanými HSV-1 a HSV-2, i když starší označení HSV-1 bylo herpes simplex labialis a HSV-2 herpes simplex genitalis. HSV je pantropní a fakultativně neurotropní virus. Může postihovat nejen kůži a sliznice, ale postihuje také oko, centrální nervový systém a další vnitřní orgány. Virus může infikovat fétus a způsobit těžké kongenitální malformace. U novorozenců, zejména nezralých, může vyvolat sepsi (3, 4, 5, 10, 11).

Epidemiologie

Zdrojem herpetických virů jsou lidé, jejichž sekrety z úst a genitálu obsahují virové partikule HSV-1 či HSV-2. Osoby mohou být asymptomatickými nosiči viru nebo mohou trpět manifestní herpetickou infekcí. K přenosu HSV-1 dochází zejména slinami při líbání, případně kontaminovanými předměty. HSV-2 se přenáší především pohlavním stykem, orogenitálními a oroanálními sexuálními praktikami dochází ke vzestupu genitálních infekcí vyvolaných HSV-1 a labiálních infekcí vyvolaných HSV-2. Se způsobem přenosu původců herpes simplex souvisí i věková stratifikace nákazy. K infekcím HSV-1 dochází mezi 1. a 5. rokem života, zatímco infekce HSV-2 stoupá mezi 15.–30. rokem života, což souvisí se sexuální aktivitou. Možný je dále transplacentární přenos infekce na plod s rozvojem kongenitálních malformací či infekce plodu během porodu v infikovaných porodních cestách (4, 10).

Primoinfekce HSV

K infekci HSV dochází obvykle po 4. měsíci života, po odeznění ochrany mateřskými protilátkami

proti HSV, které pronikají transplacentárně. V 99 % případů probíhají všechny formy primoinfekce asymptomaticky. Manifestní primoinfekce HSV zahrnuje následující jednotky (3, 4, 5, 10, 11):

- gingivostomatitis herpetic
- primoinfekce herpes genitalis
- primoinfekce přímou inokulací HSV do kůže
- primoinfekce u novorozence

Gingivostomatitis herpetic

Onemocnění začíná prodromálním stadiem s necharakteristickými celkovými příznaky: horečkou, nechutenstvím, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi v krku a zvětšenými, bolestivými submandibulárními lymfatickými uzlinami. Po čtyřech dnech dochází ke spontánnímu ústupu celkových projevů při současném rychlém rozvoji generalizovaného intraorálního postižení. Jedná se o výsev velkého množství drobných puchýřků na zarudlé ústní sliznici, na sliznici gingivy, hřbetu jazyka a sliznici tvrdého patra. Puchýřky splývají, kryta puchýřků praská a vznikají bolestivé eroze na sliznici, připomínající afty. Postižení červeně rtů a přilehlé periorální kůže není pravidlem. Doprovodným příznakem je foetor ex ore, hypersalivace a ztížený příjem potravy, u malých dětí tak hrozí riziko dehydratace. Onemocnění odeznívá spontánně během 10 dnů, hojení slizničních projevů probíhá bez jizvení, ad integrum. Po prodělané primoinfekci dochází k celoživotní perzistenci HSV v organizmu, nejčastěji v ganglion trigeminale. Recidivy při reaktivaci viru jsou popisovány u 30 % infikovaných jedinců. U imunodeficientních jedinců probíhá primoinfekce pod těžkým obrazem gingivostomatitického aphthoidu Pospischill–Feyrter, eventuálně s možnou generalizací projevů herpetické infekce či s neurologickými komplikacemi typu meningoencefalitidy či polyradikuloneuritidy.

Primoinfekce herpes genitalis

V 75–95 % je původcem primoinfekce herpes genitalis HSV-2. Po inkubační době jednoho týdne dochází k herpetickému výsevu v genitoanální krajině. U postižených jedinců může být přítomna zvý-

šená teplota, eventuálně horečka, slabost a oboustranné bolestivé zvětšení tříselných lymfatických uzlin. U žen je herpetickým výsevem (puchýřky a následně vzniklé erozivní plochy) postižena vulva, perineum, vagina, cervix uteri či uretra, u mužů bývá postižen glans penis. U jedinců praktikujících pasivní anální styky bývá postižena perianální a anální krajina. U více než 10 % genitálních primoinfekcí se rozvíjí sakrální radikulomyelitida s charakteristickými neuralgiemi, urinární retencí a obstrukcí.

Přímá inokulace HSV do kůže

Primoinfekce HSV vzniká zanesením viru HSV do abraďované či normální kůže. Po jednotýdenní inkubační době dochází k výsevu herpetických vezikul, erozí a krust. Celkové příznaky jsou většinou nevýrazné. Rozlišujeme herpetické paronychium u stomatologů a u dětí s herpetickou gingivostomatitidou cučajících si prsty, traumatický herpes gladiatorum či eczema herpeticatum. Eczema herpeticatum je závažnou primoinfekcí HSV u imunitně oslabených osob (atopický ekzém, morbus Darier), u osob dlouhodobě léčených kortikosteroidy a imunosupresivy. Kožní projevy jsou generalizované, jsou doprovázeny alterací celkového stavu (bolesti hlavy, febrilie okolo 40 °C, malátnost). Obsah čirých puchýřků se rychle kalí, dochází k popraskání krytek puchýřků za vzniku hemoragických erozí. Typickým místem predilekce je obličej a krk, s přechodem na paže a trup. Onemocnění může být komplikováno bronchopneumonií a meningoencefalitidou (5). K rozvoji eczema herpeticatum může u jedince docházet i opakovaně.

Primoinfekce u novorozence

- Intrauterinní primoinfekce HSV u matky s přenosem viru transplacentárně v prvním trimestru gravidity vede k rozvoji těžkých kongenitálních malformací plodu s mikrocefalií, mikrooftalmií, s kalcifikacemi v centrálním nervovém systému a nízkou porodní hmotností. Fetální infekce HSV v prvním trimestru gravidity je příčinou potratů, předčasných porodů či narození mrtvých plodů.

2. Primoinfekce novorozence může být získána kontaminovanými porodními cestami. Do této skupiny patří herpetická vulvovaginitida, herpetická keratokonjunktivitida a herpetická sepse s meningoencefalitidou.

- a) **Herpetická vulvovaginitida** se manifestuje otokem a zarudnutím vulvy s herpetickým výsevem. Možné je rovněž postižení sliznice vaginální a cervikální s celkovou alterací organismu. Po prasknutí křtby puchýřů vznikají bolestivé eroze hojící se do 14 dnů ad integrum.
- b) **Herpetická keratokonjunktivitida** je většinou jednostranná s regionální lymfadenitidou. Oko je postižené otokem, spojivky jsou hyperemické, rohovka může ulcerovat, na okrajích víček lze rozlišit herpetický výsev, typická je fotofobie.
- c) **Herpetická sepse s meningoencefalitidou** je nejtěžším obrazem primoinfekce HSV infekce s mortalitou okolo 60%, přitom 75% těchto infekcí je vyvoláno HSV-2. Herpetická sepse se vyskytuje jen u novorozenců, zejména nezralých. Zdrojem nákazy je matka s vulvovaginální herpetickou infekcí. Po inkubační době 2–6 dnů se infekce virem herpes simplex manifestuje jako herpetická gingivostomatitida či herpetická keratokonjunktivitida. Postupně dochází k rozsevu infekce, objevuje se postižení jater, sleziny, plic a postižení centrálního nervového systému. Charakteristická je hemoragická nekróza temporálního laloku mozku s neurologickou symptomatologií a generalizovaná vezikulózní herpetická erupce na kůži a sliznicích.

Recidivy infekce HSV

Herpes simplex virus přetrvává v latentní formě v organismu celý život. Virus perzistuje v dorzálních míšních gangliích nebo gangliích mozkových nervů a po provokaci migruje podél senzorických nervů do příslušné inervací mukokutánní oblasti (9, 11). Provokačními faktory aktivace viru jsou horečka, oslunění, menstruace, traumata, stres. V klinickém obraze rozlišujeme:

- a) recidivující herpes labialis
- b) recidivující herpes genitalis
- c) recidivující herpetickou gingivostomatitidu
- d) recidivující herpetickou keratokonjunktivitidu.

Recidivující herpes labialis

Nejčastější klinická forma recidivy HSV je infekce v orofaciální oblasti při perzistenci HSV v trigeminálním gangliu a jeho reaktivaci provokačními stimuly. Herpetickému výsevu předchází u většiny pacien-

tů prodromy ve smyslu parestézií jako jsou svědění, mravenčení, pálení až bolestivost, většinou dolního rtu. Následuje výsev herpetických puchýřků, jejichž křtba se rychle strhává a vznikají bolestivé eroze. Ret je červený, oteklý a bolestivý. Často chybí celková alterace stavu. Onemocnění má rychlou tendenci ke spontánnímu zhojení, obvykle odeznívá do pěti dnů. Jen výjimečně dochází k šíření infekce na kůži obličeje či ústní sliznici. U některých pacientů může dojít za 5–14 dnů po herpetické infekci k rozvoji erythema exsudativum multiforme. Kožní změny jsou lokalizovány na hřbetech rukou, bérkách a nohou, vzácněji na trupu. Onemocnění bývá doprovázeno febriliemi a alterací celkového stavu. Možné je rovněž postižení sliznic dutiny ústní, spojivek i genitální sliznice (12).

Recidivující herpetická gingivostomatitida

Vzniká reaktivací HSV s výsevem herpetických projevů na sliznici dutiny ústní: gingiva, hřbet jazyka a tvrdé patro, kde vezikuly zastihneme jen velmi vzácně. V klinickém obraze dominují silně bolestivé aftózní léze. Tendence ke spontánnímu zhojení je značná, obvykle dochází ke zhojení ad integrum do 10 dnů.

Recidivující herpes genitalis

a recidivující herpetická keratokonjunktivitida

Tyto mají shodný klinický obraz jako primoinfekce herpes genitalis resp. primoinfekce herpetické keratokonjunktivitidy (viz výše).

Diagnostika a terapie

Diagnóza onemocnění je dána klinickým obrazem. U nejasných diagnóz je možný průkaz viru ze stěru erozí metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Touto metodou lze na základě analýzy genomu viru rozlišit jednotlivé typy HSV-1 a HSV-2. V diagnostice herpetických infekcí kůže a sliznic lze využít také metody izolace viru na tkáňových kulturách event. průkaz specifických protilátek v séru pacienta. Elektronmikroskopický průkaz viru je možný, ale provádí se jen pro výzkumné účely (6).

K výrazným novinkám, které v posledních letech přinesly značnou úlevu nemocným s infekcemi virem herpes simplex, jsou moderní virostatika. Výzkum virostatik v léčbě virových onemocnění je velmi intenzivní. S objasněním replikačního cyklu viru se objevují nové možnosti terapeutického zásahu. Cílem vědeckých výzkumů je vývoj a zavádění stále méně toxických látek s dobrou tolerancí. Vyvíjejí se nová virostatika s větším selektivním virostatickým účinkem. Nejvíce propracovaná a účinná je v dnešní době právě léčba a profylaxe herpesvirových onemocnění. Prvním zlomem v léčbě infekcí Herpesvirus hominis (HSV-1 a HSV-2) bylo zavedení acykloviru.

Virostatika užívaná před ním se vyznačovala vysokou toxicitou (8).

V případech zachycení prodromálního stadia jsou využívána virostatika lokální. Systémová virostatika podáváme především u pacientů, u kterých předpokládáme těžší průběh onemocnění, u pacientů imunosuprimovaných, s těžkými a recidivujícími infekcemi (více než 6 recidiv za rok), jednoznačnou indikací je ekzema herpeticatum. Cílem nasazení léčby je zabránění diseminace projevů, proto je vhodné včasné podání virostatik do 72 hodin od prvních příznaků.

Virostatika lze z praktického hlediska dělit do čtyř podskupin:

- a) analoga pyrimidinových nukleozidů
- b) analoga purinových nukleozidů
- c) acyklické nukleozidy
- d) ostatní virostatika.

Analoga pyrimidinových nukleozidů

Jde o skupinu nejdéle známých halogenovaných nukleozidových virostatik. Většina z nich je při celkovém podání silně myelotoxická, proto se využívají pouze k lokální léčbě herpetických onemocnění (2, 7, 12).

Idoxuridin byl prvním nukleozidovým analogem (1952), který objektivně blokuje replikaci virových partikulí HSV. Je v zahraničí dostupný v podobě masti s 5% idoxuridinu k lokální aplikaci. Terapeutický efekt je však nejistý, aplikace u recidivujícího herpes labialis je nutná již v prodromálním stadiu onemocnění a musí být prováděna opakovaně až 5x denně tj. po 3–4 hodinách, avšak ne déle než 4 dny.

Izopropyldeoxyuridin je látka s virostatickým účinkem určena pouze k lokální aplikaci. Léčebný efekt je srovnatelný s idoxuridem.

Trifluridin má ve srovnání s idoxuridem a izopropyldeoxyuridem výrazně lepší virostatické vlastnosti. V zahraničí je dostupný pro lokální aplikaci v 1–2% koncentraci. Aplikaci je nutno začít již od prvních prodromů a opakovat nanášení preparátu každé 4 hodiny. Lokální analoga uvedených pyrimidinových nukleozidů nejsou v České republice k dispozici.

Brivudin (ZOSTEVIR tbl. 125 mg) je pyrimidinovým virostatickem určeným pro podání per os. Brivudin (bromovinyldeoxyuridin) se po perorálním podání obtížně vstřebává, výrazně se váže na plazmatické bílkoviny (99%), vylučování se děje po biotransformaci na neúčinné metabolity z velké části ledvinami, méně žlučí. Preparát se podává v intervalech 6 hodin, denní dávka činí 4x 125 mg. Celková doba podávání preparátu je obvykle 5 dnů, u imunosuprimovaných jedinců 10 dnů. U dětí se podává brivudin v denní dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti, rozdělené do třech dílčích dávek. Nežádoucí účinky

nejdou časté a jsou obvykle velmi mírné (trávicí potíže, nechutenství). Kontraindikací podání brivudinu je gravidita, laktace, renální insuficience. Podání brivudinu zvyšuje toxicitu současně podávaného flucytosinu (8).

Analoga purinových nukleozidů

Dihydropropyladenin je lokální virostatikum s účinkem srovnatelným s pyrimidinovými preparáty. Pro lokální použití je vhodná forma gelu s obsahem 1 % dihydropropyladeninu. Lokální aplikace se provádí 5x denně po dobu 2–5 dnů, optimální je aplikace od prodromálních příznaků labiálního oparu. Preparát s obsahem účinné látky není v České republice k dispozici (2, 7, 12).

Acyklické nukleozidy

Acyklovir (HERPESIN tbl. 200 mg, 400 mg, HERPESIN 250 inj. sicc., PROVIRSAN tbl. 200 mg, 400 mg, RANVIR tbl. 200 mg, 400 mg, ZOVIRAX susp. (200 mg/5 ml, 400 mg/5 ml), ZOVIRAX tbl. 200 mg, 400 mg, 800 mg) zabraňuje replikaci HSV v infikované buňce, aniž by negativně ovlivňoval zdravé buňky. Za přítomnosti virového enzymu tymidinkinázy je acyklovir po průniku do buňky fosforylován až na acyklovir-trifosfát, což je vlastní účinná látka. Ta se zabuduje do řetězce virové DNA a jako falešný substrát virové DNA-polymerázy inhibuje její replikaci. Pokud není v buňce virová tymidinkináza přítomna, nedochází k metabolizaci acykloviru na acyklovir-trifosfát a acyklovir je vyloučen z buňky. Acyklovir má nízkou biologickou dostupnost, při podání per os se acyklovir resorbuje z 20 %, při intravenózním podání rychle proniká do všech tkání včetně oka a centrálního nervového systému. Vylučuje se převážně ledvinami v nezměněné formě, pouze 10 % tvoří hlavní metabolit 9-karboxymetylguanin. Vrchol sérové hladiny při podání per os je za 1,36 hodin, biologický poločas acykloviru je 3,3 hodiny. U primoinfekce podáváme acyklovir 200 mg 5x denně po dobu 7–10 dnů, acyklovir 400 mg 3x denně po dobu 7–10 dnů nebo acyklovir 5 mg/kg 3x denně intravenózně. Vždy s vynecháním noční dávky. U imunokompromitovaných pacientů podáváme acyklovir 400 mg 5x denně po dobu 7–10 dnů. U rekurentních herpetických infekcí dávujeme acyklovir 200 mg 5x denně po dobu 5 dnů, acyklovir 400 mg 3x denně po dobu 5 dnů nebo acyklovir 800 mg 2x denně po dobu 5 dnů. Profylakticky u pacientů s recidivujícími herpetickými infekcemi více než 6x do roka podáváme acyklovir 400 mg 1–2x denně dlouhodobě, a to v některých případech i déle než jeden rok. U pacientů s renálním selháním je nutno redukovat dávku acykloviru podle clearance kreatininu. Acyklovir je velmi dobře snášen a má minimální množství nežádoucích účinků, mezi které

patří: kožní projevy, třes, zmatenost, nauzea, zvracení, bolesti hlavy, difúzní výpad vlasů a zvýšená únava.

Acyklovir je dostupný i pro lokální použití u pacientů s herpes labialis a herpes genitalis. Externa obsahují 5 % acykloviru (HERPESIN crm., ZOVIRAX crm., ung. ophth.). Lokální aplikace acykloviru je optimální již v prodromálním stadiu infekce, určitý efekt má acyklovir i v pozdější fázi onemocnění po výsevu puchýřků. Lokální aplikace se provádí 5x denně (2, 6, 8, 9, 12).

Valacyklovir (VALTREX tbl. 250 mg, 500 mg) je esterem acykloviru s L-valinem. V organizmu se metabolizuje na acyklovir. Konverze je zprostředkována jaterní valacyklovirhydrolázou. Výhodou je 3–5x vyšší biologická dostupnost preparátu než u acykloviru (okolo 55 %). Mechanismus účinku i farmakokinetická data jsou, mimo biologickou dostupnost, shodná s acyklovirem. U herpetických primoinfekcí dávujeme valacyklovir v dávce 500 mg 2x denně po dobu 7–10 dnů, u rekurentních genitálních infekcí 500 mg 2x denně po dobu 5 dnů (8, 12).

Famcyklovir (FAMVIR tbl. obd. 250 mg) je guanozinový analog, který ve formě účinné látky pencyklovir-trifosfátu účinně blokuje replikaci HSV. Po perorálním podání se famcyklovir vstřebává ze 77 %, v játrech je metabolizován na účinnou látku pencyklovir. Vrcholu sérové hladiny je dosaženo za 45 minut, biologický poločas jsou přibližně 2 hodiny. Vylučuje se močí jako pencyklovir a 6-deoxypencyklovir. U herpetických primoinfekcí je dávka famcykloviru 125 mg 2x denně po dobu 7–10 dnů, u rekurentních infekcí (především genitálního oparu) je dávka 125 mg 2x denně po dobu 5 dnů (7, 8, 9, 12). K dispozici je také lokální přípravek s aktivním metabolitem famcykloviru, krém s obsahem 1 % pencykloviru (VECTAVIR crm.).

Ostatní virostatika

Jedná se o skupinu strukturálně rozdílných látek s antivirovými účinky.

Tromantadin v 1 % gelu (VIRU – MERZ gel) je indikován v počátečních stádiích labiální a genitální herpetické infekce (2, 7).

V poslední době se začíná používat virostatiky působící **interferon beta** (FIBLAIFERON gel), který obsahuje v 1 gramu přípravku 100 000 IU lidského interferonu beta. V ČR není preparát dostupný (2, 7).

Síran zinečnatý má výrazný protivirový efekt na HSV, a to již v koncentraci 0,016 %. Má také slabý antibakteriální a adstringentní účinek. V terapii a profylaxi HSV – infekcí ústní sliznice včetně retní červene a periorální kůže lze použít 0,25 % vodný roztok síranu zinečnatého k vyplachům úst 8–10x denně po dobu 1/2–1 minuty, roztok by se neměl polykat. Optimální použití je do 24 hodin po výsevu eflores-

cencí. V profylaxi recidiv herpetických onemocnění se doporučuje dlouhodobá aplikace 0,25 % roztoku síranu zinečnatého 2x týdně (9, 12). Dostupný na zahraničním trhu je také síran zinečnatý s obsahem synergicky působícího heparinu (LIPACTIN gel).

Antiseptika s protivirovými účinky (**chlorhexidin, jodoform**) lze rovněž využít k terapii herpetických stomatitid v obvyklých koncentracích a dávkách. Lze je dobře kombinovat s jinými antivirovými. V terapii lze s úspěchem využít rovněž **chinolinová antiseptika** (ENDIARON pst.).

Imunomodulancium metizoprinol (ISOPRINOSINE tbl. 500 mg) je možno využít v nejúčinnějších dávkovacích schématech (500 mg/die, 1 000 mg/die, 2 500 mg/die) jako doplněk k terapii virostatiky (2, 9, 12).

Nemocné s herpetickými infekcemi HSV-1 a HSV-2 trápí časté recidivy onemocnění. Těmto recidivám nelze účinně zabránit. K dispozici nemáme vakcinaci, pacientům můžeme nabídnout účinnou a dlouhodobou chemoprofylaxi acyklovirem (viz výše). Nedílnou součástí terapie herpetických infekcí je dodržování doporučení, která omezí riziko nákazy: nelíbat osoby s akutními projevy herpetické infekce, nesouložit (oro-genitální, oro-anální a genito-genitální techniky) bez kondomu s osobami s floridním herpetickým onemocněním a včas léčit všechny projevy herpetických infekcí.

Onemocnění vyvolané varicella-zoster virem (VZV)

Etiologie

Plané neštovice (varicella) a pásový opar (herpes zoster) vyvolává stejný virus – varicella zoster virus (VZV). Jedná se o obalený DNA virus patřící do čeledi Herpesviridae. Varicella vzniká při primární infekci a je charakterizovaná generalizovaným vezikulózním výsevem. Po zhojení projevů varicelly však VZV z organizmu nevymizí, ale přetrvává v latentním stavu v senzoryckých nervových gangliích. Reaktivací VZV vzniká obraz herpes zoster, při kterém je vezikulózní výsev lokalizován v oblasti kůže a/nebo sliznic inervovaných příslušným senzoryckým gangliem (mukokutánní dermatom) (4, 10).

Epidemiologie

Zdrojem nákazy je nemocný varicellou nebo vzácněji nemocný herpes zoster. Virus se vylučuje z čerstvých eflorescencí a k přenosu dochází vzdušnou cestou. Nepřímý přenos kontaminovanými předměty je pro malou odolnost viru k zevním vlivům málo významný; přenos přímým kontaktem s obsahem vezikul je též možný, proto je třeba dodržovat zásady bezpečné ošetrovatelské techniky. Inkubační doba varicelly je nejčastěji 14–16 dnů. Nemocný varicellou je nakažlivý od posledního dne inkubace až do

přeměny nejpozději vzniklých eflorescencí v krusty. U imunokompetentních osob končí nakažlivost 7. den po vzniku vyrážky. Nakažlivost varicelly je značná (okolo 90 %), nakažlivost herpes zoster je menší. Výskyt varicelly je endemický až epidemický s maximem postižení dětí v předškolním a školním věku, výskyt zosteru je sporadický (z praxe poněkud častěji v období jara a zimy) a nemocnost plynule stoupá s věkem (4).

Vstupní bránou infekce jsou horní cesty dýchací, dochází k pomnožení VZV a vzniká virémie, která přivádí VZV do kůže a sliznic, kde dochází k rozvoji varicellového exantému, resp. enantému. Z kůže a sliznic se VZV dostává podél nervových vláken do sensorických nervových ganglií míchy a hlavových nervů, kde asymptomaticky dlouhodobě přežívá. Příčina aktivace latentní infekce VZV sensorického ganglia není zcela známá, známy jsou však některé provokační faktory jako je dlouhodobá imunosupresivní a cytostatická léčba, oslabená imunita u nádorových onemocnění (maligní lymfomy), osoby HIV pozitivní, pacienti s endokrinopatiemi (diabetes mellitus) a obecně polymorbidní pacienti. Tato reaktivace VZV má za následek vznik pásového oparu, kdy jsou kožní a eventuálně slizniční projevy lokalizovány v oblasti dermatomu, odpovídající „infikovanému“ sensorickému gangliu (1, 4).

Varicella (plané neštovice)

Varicella má inkubační dobu kolem 2 týdnů. Onemocnění začíná většinou bez prodromů (ojediněle nechutenství, únava) vzestupem teploty a výsevem svědivé vyrážky, který má většinou kraniokaudální (centripetální) šíření – nejdříve je postižena hlava a trup, později končetiny. Varicella obvykle začíná makulou, sytější červenou skvrnou velikosti čocky, která se v průběhu několika hodin mění v papulu a vezikulu. Jednotlivé puchýřky s různě velkým erytémovým hallo se během jednoho dne zkalí a mění v pustulu, jejíž křítba praská a vzniká eroze pokrytá krustami. Hojení projevů varicelly probíhá bez jizvení, ad integrum. Nové eflorescence se vysévají po dobu 2–4 dnů, a proto lze na kůži vidět současně různá morfologická stadia – tzv. evoluční polymorfie exantému. Bývají postiženy také sliznice, zejména sliznice dutiny ústní, na kterých jsou patrné bolestivé aftózní léze. U zdravých dětí probíhají plané neštovice bez větší alterace celkového stavu, u dospělých pacientů je průběh těžší.

K místním komplikacím planých neštovic patří sekundární impetiginizace projevů, erozivní postižení sliznic – konjunktivitida, stomatitida a vulvovaginitida či balanopostitida. U imunokompromitovaných jedinců má varicella progresivní průběh, kdy v klinickém obraze dominuje rozsáhlé postižení kůže a sliznic vezikulózním exantémem/enantémem, včetně

postižení vnitřních orgánů. Z celkových komplikací varicelly jsou nejčastější neurologické poruchy ve smyslu cerebellitidy, intersticiální pneumonie, hepatitidy či nefritidy (4, 5, 6).

Onemocnění těhotné ženy varicellou v prvním trimestru může vést k vrozeným vadám končetin, lebky, mozku a očí – kongenitální varicelózní syndrom. Při onemocnění matky více než 5 dnů před porodem, je onemocnění novorozence mitigoáno mateřskými protilátkami a proběhne zpravidla lehce. Onemocnění matka v posledních 5 dnech před porodem, průběh onemocnění bývá těžší s obrazem neonatální varicelly, která bývá komplikována postižením vnitřních orgánů novorozence – viscerální varicella.

K profylaxi varicelly existuje živá, atenuovaná vakcína (Varilrix, Varivax), která chrání především imunodeficitní děti před varicellou, plošné očkování není v České republice zavedeno. K dispozici je též pasivní imunizace zosterovým imunoglobulinem (Varitect), který se využívá k prevenci a ke zmírnění průběhu varicelly u novorozenců matek, které onemocněly varicellou v době kolem porodu a u dětí s poruchou imunity. Zosterový imunoglobulin musí být podán do 4 dnů od kontaktu jedince s nemocným VZV. Nekomplikované plané neštovice jsou léčeny symptomaticky, při primárních komplikacích je vhodná hospitalizace na infekčním oddělení. Lokálně jsou používány především antiseptické roztoky urychlující zasychání projevů exantému, při impetiginizaci preferujeme lokální antibiotika. U těžkých infekcí dětí (progresivní a neonatální varicella) a dospělých (pneumonie) je indikována terapie acyklovirem. Maximální dávka acykloviru je 10–20 mg/kg i. v. 3x denně, maximální denní dávka acykloviru nesmí překročit 60 mg/kg/den. U novorozenců a dětí je vhodné provést přepočít dávky acykloviru v závislosti na tělesném povrchu (dávka 5 mg/kg odpovídá přibližně 250 mg/m²).

Herpes zoster (pásový opar)

Jedná se o infekci VZV, která se manifestuje výsevem silně bolestivých, skupinově uspořádaných vezikul na zarudlé spodině, postihujících unilaterálně jeden nebo více kožních nervových segmentů (dermatomů). Může vzniknout v každém věku, v dětství je vzácný, nejčastěji se manifestuje mezi 6. a 7. dékádou života. Herpes zoster vzniká reaktivací latentního VZV v sensorickém gangliu, a to u 10–20 % všech VZV infikovaných osob. Recidivy herpes zoster jsou vzácné (4–5 %) a setkáváme se s nimi zejména u onkologických pacientů. Predisponujícím faktorem reaktivace VZV je obecně snížení imunitního systému organismu jako jsou Hodgkinova choroba a jiné maligní lymfomy, viscerální karcinomy (herpes zoster bývá řazen k fakultativním kožním paraneopláziím), dále při léčbě kortikosteroidy a imu-

nosupresivy (pacienti po transplantacích solidních orgánů), při chemoterapii a radioterapii, HIV infekci. Herpes zoster může být dokonce prvním projevem u jinak asymptomatické infekce HIV, typická je zde vazba vzniku herpes zoster po insolaci a pro nositele představuje nepříznivé prognostické znamení přechodu HIV pozitivitu do stadia AIDS. Častěji se také s herpes zoster infekcí setkáváme u pacientů se sekundárním imunodefitem po traumatu, stresu, operaci, u nemocných s diabetes mellitus, hepatopatiemi a malnutricí (1, 4, 5).

Onemocnění herpes zoster začíná zpravidla prodromálními příznaky malátností, nechutenstvím a rozvojem silných neuralgických bolestí v postižené oblasti. Na příslušných místech mohou bolesti před výsevem vezikulózní vyrážky imitovat renální či žlučnickovou koliku, anginu pectoris, ischiadickou bolest nebo migrenózní bolest hlavy. Po několika dnech se v příslušném dermatomu na zarudlé spodině tvoří drobné vezikuly s čirým obsahem, většínou unilaterálního uspořádání. Postupně dochází ke kalení obsahu vezikuly, vzniká pustula, jejíž křítba se strhává a vznikají eroze pokryté krustami. Hojení projevů probíhá zpravidla bez jizvy, ad integrum. I po úplném zhojení kožních projevů mohou v postiženém dermatomu přetrvávat neuralgické bolesti, tzv. postherpetické neuralgie. Kožní erupci může doprovázet zduření regionálních lymfatických uzlin. Při těžším průběhu může mít onemocnění až nekrotický charakter a hojí se jizvami nebo může dojít ke generalizovanému výsevu herpes zoster, tzv. varicelliformní zoster nejčastěji u pacientů s poruchou imunitního systému nebo léčených imunosupresivou po transplantacích.

Nejčastěji jsou onemocněním postiženy dermatomy v thorakolumbální oblasti Th3–L2: v 53 %, krční oblasti v 20 %, oblasti trigeminu v 15 % a lumbosakrální, v 11 %. Mezi zvláštní formy manifestace herpes zoster patří (1, 5):

- herpes zoster I. větve trigeminu (herpes zoster ophthalmicus)
- herpes zoster II. a III. větve trigeminu (herpes zoster maxillaris, mandibularis)
- herpes zoster oticus
- herpes zoster u HIV infikovaných.

Herpes zoster I. větve trigeminu

Jedná se o postižení I. větve trojklaného nervu. Postižená oblast oka je oteklá, zarudlá s výsevem hemoragických vezikul, jejichž spodina často nekrotizuje. Projevy jsou doprovázeny silnými bolestmi a zduřením regionálních lymfatických uzlin. Nebezpečím pro pacienta je možnost postižení rohovky se vznikem intersticiální keratitidy a postupem infekce na celé oko. V tomto případě je nezbytná spolupráce s oftalmologem.

Herpes zoster II. a III. větve trigeminu

Při postižení II. a III. větve trojklanného nervu bývá spolu s kožními projevy postižena také sliznice dutiny ústní a jazyka herpetiformně seskupenými af-tózními lézemi. Vzácně může dojít k těžké gingivitidě a obrně motorických nervů.

Herpes zoster oticus

Klinické projevy mohou být ohraničeny na zevní ucho, v případě postižení vnitřního ucha může dojít až k obrně nervus facialis a k projevům tinitu, vertiga, nystagmu a poruchy sluchu (Ramsay-Hunt syndrom). Vzácně může docházet k manifestaci výše uvedené symptomatologie bez výsevu herpetických projevů, tzv. herpes sine herpete.

Herpes zoster u HIV infikovaných

U osob HIV infikovaných je průběh infekce herpes zoster těžký, kožní projevy mají hemoragicko – gangrenózní charakter, postiženo bývá více segmentů, průběh hojení je zdlouhavý a projevy často recidivují. V této skupině pacientů jsou také časté komplikace infekce herpes zoster. Jednou z nejobávanějších komplikací je již dříve zmíněné postižení oka (keratitida, iridocyklitida, panoftalmitida) nebo

postižení nervového systému (obrna n. facialis, myelitida, meningoencefalitida). Často se vyskytuje bakteriální superinfekce ložisek.

Diagnostika a terapie

Diagnóza varicelly a herpes zoster je dána klinickým obrazem. U nejasných diagnóz je možný průkaz viru stěrem z erozivních lézí metodou PCR. Touto metodou lze na základě analýzy genomu viru identifikovat VZV. V diagnostice lze využít také metody izolace viru na tkáňových kulturách event. průkaz specifických protilátek v séru pacienta. Elektron mikroskopický průkaz viru je možný, ale provádí se jen pro výzkumné účely (6).

K systémové léčbě herpes zoster jsou indikováni pacienti se známými závažnými chorobami (neoplázie, imunodeficit, imunosuprese), polymorbidní pacienti (diabetes mellitus, nefropatie, hepatopatie), pacienti nad 50 let věku, pacienti s projevy herpes zoster ophtalmicus a herpes zoster cervikální oblasti (riziko paréz a motorických poruch). Podáváme **acyklovir** v dávce 800 mg 5x denně po dobu 7 dnů, u rozsáhlých projevů acyklovir intravenózně v dávce 500 mg/m² nebo 10 mg/kg každých 8 hodin po dobu 7 dnů. U HIV pozitivních pacientů s rezis-

tencí k acykloviru podáváme **foscarnet** v dávce 40 mg/kg i. v. každých 8 hodin po dobu 7–10 dnů. **Valacyklovir** má lepší biologickou dostupnost než acyklovir, proto je dávka 1 gram 3x denně po dobu 7 dnů. **Famcyklovir** se u pacientů s herpes zoster používá v dávce 500 mg 3x denně po dobu 7 dnů. Symptomatická terapie herpes zoster zahrnuje **analgetika** a **lokální antiseptické roztoky**, které urychlují zasychání vezikul a zabraňují sekundární impetiginizaci projevů (5, 6, 8).

Závěr

Zavedení lokálních i systémových virostatik znamenalo pro nemocné s herpetickými infekcemi revoluci v léčbě. K orientaci v pestré paletě těchto přípravků – a pro jejich správnou volbu – je nezbytná správná edukace lékařů i farmaceutů v problematice herpetických infekcí.

MUDr. Radek Litvik

Kožní oddělení FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava-Poruba
e-mail: radek.litvik@fnspo.cz

Literatura

1. Benáková N. Léčba herpes zoster – současný stav a perspektivy. Čs. Derm. 70, 1995; 1: 25–29.
2. Fadrhonicová A. Farmakoterapie kožních nemocí. Praha: Grada Publishing, 1999: 416 s.
3. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K. Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. New York: McGraw-Hill, 2001: 1041 s.
4. Havlík J et al. Infektologie – učebnice pro lékařské fakulty. Praha: Avicenum 1990.
5. Jírová M, Arenberger P. Choroby vyvolané herpetickými viry. Postgrad Med 2002; 4: 161–166.
6. Katsambas AD, Lotti TM. European Handbook of Dermatological Treatments. Berlin: Springer, 2000: 848 s.
7. Kortring HCh, Arenberger P. Dermatologická terapie. Praha: 1998.
8. Kulíková Z. Virové kožní choroby a virostatika. In: Arenberger P et al. Nemoci s tvorbou puchýřů. Praha: Hüthig&Beneš, 1991: 75–79.
9. Litvik R, Vantuchová Y. Léčba kůže a sliznice při infekci virem herpes simplex. Dermatol. praxi 2007; 1(4): 147–150.
10. Lobovská A. Infekční nemoci. Praha: Karolinum, 2001.
11. Skořepová M. Kožní choroby vyvolané viry. In: Vosmík F et al. Dermatovenerologie. Praha: Karolinum, 1999: 87–93.
12. Slezák R et al. Infekční choroby ústní sliznice. Praha: Grada Publishing, 1997.