

Herpes zoster

prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.

Dermatovenerologická klinika LF MU a FN Brno

Herpes zoster je akutní virové onemocnění, které se v klasickém klinickém obraze projevuje unilaterálním výsevem herpeticky uspořádaných puchýřnatých projevů, vztahujícím se k určitému dermatomu, odpovídající oblasti kožní inervace z jednoho spinálního nebo kranálního sensorického ganglia. Příčinou onemocnění je Varicella-zoster-virus (VZV), identický pro varicellu a herpes zoster, patřící do skupiny humánních herpetických virů.

Ačkoliv varicella a herpes zoster jsou vyvolány stejným virem, mají značně rozdílný klinický obraz. Varicella představuje primoinfekci VZV s tvorbou protilátek, herpes zoster vzniká reaktivací latentního VZV v sensorických gangliích, vzácněji reinfekcí.

Autorka ve svém souhrnném článku popisuje základní klinický obraz pásového oparu, symptomy provázející toto onemocnění, dále méně časté, ale o to více závažné klinické formy a komplikace. Uvádí současné diagnostické a terapeutické možnosti.

Klíčová slova: herpes zoster, klinický obraz, diagnostika, léčba.

Herpes zoster

Herpes zoster is an acute viral disease with a classic clinical presentation of a unilateral eruption of herpetic vesicular lesions related to a certain dermatome corresponding to the region of cutaneous innervation by a single spinal or cranial sensory ganglion. The disease is caused by varicella-zoster virus (VZV) which is identical for both varicella and herpes zoster and is a member of the family of human herpes viruses. Although caused by the same virus, varicella and herpes zoster have significantly different clinical presentations. Varicella is the result of primary infection with VZV with antibody production, herpes zoster results from reactivation of a latent VZV in the sensory ganglia, less commonly from reinfection. The paper deals with the basic clinical presentation of herpes zoster, characteristic symptoms, and also less common but the more serious clinical forms and complications. Current diagnostic and therapeutic options are discussed.

Key words: herpes zoster, clinical presentation, diagnosis, treatment.

Med. Pro Praxi 2009; 6(1): 38–41

Definice

Herpes zoster je akutní virové onemocnění, které se v klasickém klinickém obraze projevuje unilaterálním výsevem herpeticky uspořádaných puchýřnatých projevů, vztahujícím se k určitému dermatomu, odpovídající kožní inervaci z jednoho spinálního nebo kranálního sensorického ganglia (1). Dominantním symptomem provázejícím výsev je ve většině případů segmentální bolest.

Etiologie

Herpes zoster je onemocnění, které vyvolává Varicella-zoster-virus (VZV), identický pro varicellu a herpes zoster, patřící do skupiny humánních herpetických virů. Jsou to DNA viry se schopností přetrvávat v organismu po primoinfekci v latentním stadiu a s možností aktivace za podmínek snížené imunitní obrany hostitelského organismu (2, 3). VZV je kulatého nebo podlouhlého tvaru o velikosti 150–200 nm, viditelný ještě světelným, dobře prokazatelný elektronovým mikroskopem. Replikační cyklus tohoto viru je krátký (1, 4).

Historie

Vztah mezi herpes zoster a varicellou byl objasněn pracemi von Bókaye v roce 1888 (publiko-

váno v roce 1909), Kundratitz v roce 1925 objasnil infekčnost onemocnění, v roce 1906 americký patolog Tyzzler pracující na Filipínách poprvé popsal identický histologický obraz kožních projevů herpes zoster a varicelly, serologický vztah mezi herpes zoster a varicellou byl objasněn v roce 1934 Amiesem a virus byl poprvé vizualizován v roce 1943, izolace VZC na buněčných kulturách se zdařila v roce 1958 Wellerovi (Nobelova cena), genom VZV byl objasněn Davisonem a Scottem v roce 1986 (5, 6, 7, 8).

Vztah varicelly k herpes zoster poprvé objevil Bokay v roce 1888. O něco později potvrdil Lipschütz, že histologický obraz kožních lézí herpes zoster a varicelly je shodný. Neurologické změny v segmentu s kožním výsevem herpes zoster zjistil v roce 1831 Richard Bright a téměř o 30 let později v roce 1862 Barendsprung popsal zánětlivé změny v odpovídajících spinálních gangliích (1). Elektronmikroskopický a histologický průkaz VZV v sensorickém gangliu n. trigeminu jako první podal v roce 1972 Esirini a Tomlison (9).

Ačkoliv varicella a herpes zoster jsou vyvolány stejným virem, mají značně rozdílný klinický obraz. Varicella představuje primoinfekci VZV s tvorbou protilátek, herpes zoster vzniká reak-

tivací latentního VZV v sensorických gangliích, vzácněji reinfekcí.

Epidemiologie

Herpes zoster je onemocnění, které se může vyskytnout v každém věku; u dětí se vyskytuje vzácně. Objevuje se sporadicky po celý rok bez sezónní prevalence. Postihuje obě pohlaví a všechny rasy stejně. Má poměrně vysokou incidenci, průměrně udávanou 1,3 na 1 000 obyvatel (0,8–4,8/1 000). Incidence herpes zoster je určována faktory ovlivňující vztah mezi hostitelem a virem. Jedním z určujících faktorů je věk pacienta. Udává se, že více než 2/3 postižených jsou osoby starší 50 let věku. Ve věkových skupinách nad 65 let věku se incidence pohybuje mezi 3,5–11,8/1 000 obyvatel (8, 10, 11). Zvýšená incidence tohoto onemocnění je také pozorována u pacientů se sníženou imunitou, např. u pacientů s HIV pozitivitou je incidence až 15x vyšší než u zdravých jedinců, dále u pacientů s maligním onemocněním, zejména lymfoproliferativním (až 25 % pacientů s m. Hodking má herpes zoster), u nemocných s imunosupresivní terapií ať již při dlouhodobé medikaci kortikosteroidních léků nebo po chemoterapii, či radioterapii.

V takových případech onemocnění mívá i těžší průběh (1, 2, 11, 12, 13).

Patogeneze

Onemocnění zapříčiňuje VZV. Při primární infekci vzniká varicella, vysoce nakažlivé onemocnění, šířící se kapénkovou infekcí. Jde převážně o dětskou chorobu s typickým generalizovaným výsevem čirých, rychle se kalících puchýřků s červeným lemem, po několika dnech zasychajících v krusty, které se do 2–3 týdnů odlučují. Pravidelně jsou postiženy i sliznice, především tvrdé patro a bukalní sliznice (14). Onemocnění obvykle zanechává celoživotní imunitu. Po prodělané varicelle VZV však z organismu nevymizí, přechází z kůže a sliznic do zakončení sensorických nervů, odkud se dostává centripetálně nervovými vlákny do sensorických ganglií spinálních nebo kranálních. V gangliích bezpříznakově perzistuje pravděpodobně po celý život. Není infekční, nemnoží se, ale ponechává si schopnost k obrátu do plné infekciozity. Herpes zoster vzniká většinou reaktivací endogenního latentního viru při snížené imunitě, zřídka exogenní reinfekcí jiným kmenem VZV od pacienta s varicellou nebo pásovým

oparem (12, 14). Inkubační doba u herpes zoster je 7–10 dní. Herpes zoster se nejčastěji objevuje v těch dermatomech, kde byl exantém varicelly nejintenzivnější. Mechanismus reaktivace viru není přesně známý, ale je uváděna celá řada patologických stavů a faktorů, které aktivaci viru podmiňují. K těm patří imunosuprese u HIV infekcí (incidence 29,4/1 000 HIV pozitivních) a jiná základní onemocnění způsobující výrazné snížení imunity (m. Hodgkin, leukémie a jiné maligní lymfomy), užívání imunosupresivních léků, cytostatik a glukokortikoidů, UV záření, toxické látky (otrava CO a arzenem), vysoký věk, psychosomatická zátěž a další (1, 4, 12, 13, 15). Dnes je známo, že důležitým faktorem hostitelské rezistence k rekurentní infekci VZV je buněčná imunita (15, 16).

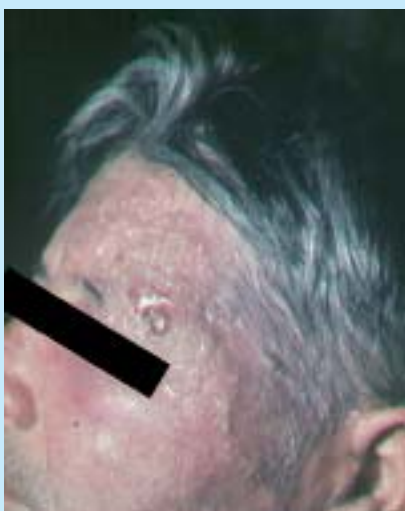
Při reaktivaci se virus množí uvnitř ganglia, kde vyvolává intenzivní zánět provázený neuralgiemi. Odtud se šíří sensorickým nervem až do kůže a sliznice, kde se uvolňuje a vyvolává charakteristické léze. Vzácněji se infekce může šířit proximálně podél zadních nervových kořetů k meningům, zcela výjimečně motorickými nervy v předních rozích míšních s následným lokálním ochrnutím (1).

Recidivy herpes zoster jsou vzácné (1–8%), mohou však upozornit na možnost nádorového, dosud nezjištěného onemocnění nebo na AIDS (4).

Klinický obraz a průběh

Erupci puchýřků někdy předchází několik dní neurčité prodromální příznaky nespecifického charakteru, které však mohou chybět. Prodromy bývají buď lokálního nebo celkového charakteru. Hlavními lokálními symptomy bývají zpravidla různé parestzie typu svědění, pálení, brnění, častěji bolesti, které se mohou lišit charakterem a intenzitou a podle postiženého dermatomu mohou imitovat kardiální bolesti, apendicitidu, renální či žlučnickovou koliku a jiné (14). Celkové symptomy se dostavují asi u 5 % pacientů a projevují se bolestmi hlavy, malátností, chuťovými abnormalitami, bolestí kloubů, vzácněji zvýšenou teplotou, případně fotofobií u herpes zoster ophthalmicus (15).

Herpes zoster je segmentálním onemocněním obvykle s jednostrannou erupcí herpeticky uspořádaných puchýřků v oblasti kožní inervace náležející jednomu sensorickému gangliu. Zcela výjimečně může být postiženo současně více segmentů (zoster multiplex unilateralis) a výsev

Obrázek 1. Herpes zoster intercostalis**Obrázek 2.** Herpes zoster lumbalis**Obrázek 3.** Herpes zoster ophtalmicus

nekříží mediální tělesnou linii. Onemocněním může být postižen kterýkoliv nerv od 1. větve n. trigeminu až po nervy plosky nohy. Nejčastěji se herpes zoster objevuje na hrudníku v oblasti inervované mezižeberními nervy (herpes zoster intercostalis) a v lumbosakrální krajině (herpes zoster lumbosacralis) nebo v oblasti n. trigeminus, kde je ponejvíce postižena 1. větev n. trigeminu (herpes zoster ophtalmicus) (17) (obrázky 1, 2, 3).

Kožní projevy začínají neostře ohraničenými erytémovými makulami a papulami, na kterých se během 12–24 hodin tvoří drobné puchýřky s čirým obsahem, v počátku s napjatou, později v centru vkleslou korytkou. Některé jsou izolované, většinou se nacházejí v herpetiformně uspořádaných skupinkách. Tvorba puchýřků trvá 2–3 dny, poté se jejich obsah žlutě kalí a protože jejich vý-

sev je postupný, nacházejí se v různé fázi vývoje. 7.–10. den většinou zasychají, mění se v krusty a okolní zarudnutí odeznívá. Po odloučení krust přetrvávají po určitou dobu barevné změny – lividní až nahnědlé makuly. Ve většině případů bývá exantém provázen zvětšením lymfatických uzlin, náležejících příslušnému regionu. Herpes ve fázi puchýřků je infekční, virus lze z puchýře izolovat, infekciozita však zdaleka nedosahuje varicelly. Dominantním příznakem provázející výsev bývá segmentální bolest, která zpravidla mizí, jakmile se odloučí krusty. Bolesti však mohou u některých pacientů přetrvávat i po vymizení exantému týdny, měsíce, i léta (postherpetická neuralgie). Další symptomy, které mohou herpes zoster provázet, jsou podmíněny postiženým dermatomem (např. ztráta chuti, postižení sluchu apod.).

Morfologický obraz, lokalizace, rozsah a průběh onemocnění nemusí mít vždy výše popsanou klasickou podobu. V běžné praxi se můžeme setkat s jinými, méně častými, ale závažnými klinickými formami a komplikacemi (12, 14).

Klinické formy méně časté

Herpes zoster haemorrhagicus má hemoragicky zkalené puchýře.

Herpes zoster gangraenosus se vyznačuje nekrotickou spodinou puchýřů, které po odhojení zanechávají jizvy (obrázek 4). Objevuje se při těžším průběhu u starších a imunokompromitovaných pacientů.

Herpes zoster multiplex je varianta, při které je postiženo současně více dermatomů.

Herpes zoster bilateralis je vzácná forma, při které dochází k výsevu na obou stranách těla bez respektování mediální linie.

Herpes zoster generalisatus se objevuje nejčastěji u imunodefektních pacientů, kdy hematogenním rozsevem dochází k diseminaci exantému.

Herpes sine herpete se projevuje pouze bolestmi různého charakteru (tupé, bodavé, vystřelující aj.) bez puchýřnatého výsevu.

Herpes zoster glossopharyngicus postižuje sliznici dutiny ústní, je výsledkem postižení 2. větve n. trigeminu.

Herpes zoster oticus se vyznačuje silnou bolestí v oblasti vnitřního a zevního ucha, ztrátou sluchu, vertigem a ztrátou chuti na polovinu jazyka. Společně s parézou n. facialis je známý jako obraz Ramsayova-Huntova syndromu.

Komplikace

Postherpetická neuralgie (PHN) se objevuje asi v 10–20 % případů herpes zoster, častěji u pacientů nad 60 let věku, zvláště při postižení

Obrázek 4. Jizvy po odhojení herpes zoster ophtalmicus gagraenosus

oční větve n. trigeminu. Za PHN se považují bolesti trvající déle než 4 týdny, nebo když se po 4 týdnech znovu objeví (1, 8, 9, 18).

Postižení nitroočních struktur při zasažení nasociliárních nervů oční větve n. trigeminu představuje velmi vážnou komplikaci. Udává se, že oční komplikace se objevují u 20–70 % pacientů s herpes zoster ophtalmicus. K těmto komplikacím patří jizvení, ptóza víčka, epitelální a ulcerózní keratitida, skleritida, uveitida, vznik předčasného glaukomu, chorioretinitida, optická neuritida a slepota (17).

Motorické paralýzy a neuropatie – jejich výsledkem bývá ochrnutí svalových skupin s inervací odpovídající postiženému dermatomu. Incidence motorických neuropatií se udává v rozmezí 1–5 %, zejména při postižení kraniálních a končetinových nervů (1).

Postižení centrálního nervového systému je dále reprezentováno **granulomatózní cerebrální angitidou, meningoencefalitidou a myelitidou**.

Viscerální postižení – intersticiální pneumonie, hepatitida, postižení mezenterálního plexu s achalázií – se objevuje zejména u imunosuprimovaných osob (1, 17).

Bakteriální superinfekce, nejčastěji streptokoková nebo stafylokoková, komplikují a prodloužují průběh onemocnění.

Diagnostika

Stanovení diagnózy herpes zoster se primárně provádí podle klinického obrazu, doplněného subjektivními symptomy. Herpetiformně uspořádané puchýřky původně s čirým, postupně

s kalícím se obsahem a tvorbou krust, uspořádané v dermatomu postiženého nervu, jsou typickým klinickým projevem. Nicméně v atypických případech je k potvrzení diagnózy nutné vyšetření laboratorní. Z dostupných laboratorních metod je to izolace a identifikace viru VZV z kožních lézí na buněčných kulturách (14,3% senzitivita, 100% specifita), přímá detekce VZV – specifických IgM protilátek v krvi, PCR (polymerase-chain-reaction) detekující DNA VZV (100% senzitivita, 100% specifita) a přímá imunofluorescence potvrzující přítomnost antigenů VZV z materiálu odebraného z kožní léze (13, 19, 20, 21).

Léčba

Cílem léčby herpes zoster je:

1. léčba akutní virové infekce
2. léčba bolesti
3. prevence postherpetické neuralgie.

Léčbu lze rozdělit na místní a systémovou.

Místní léčba

Ve fázi puchýřků se doporučují zinkové mixtury, např. zinkový olej, zinková pasta a vysušující alkoholové roztoky s antibakteriálním účinkem. Jakmile puchýřky zaschnou a vytvoří se krusty, aplikují se indiferentní masti, případně masti s antiseptickým působením. U komplikovaných průběhů se místní léčba řídí podle klinického obrazu. Např. vzniknou-li po odloučených příškvech (u herpes gangraenosus) ulcerózní defekty, jsou vhodné gázové tyly s masťovým základem doplněným vhodným antiseptikem či antibakteriálně působící látkou (jod, stříbro), masti s antibakteriální složkou, granulační a epitelizační masti.

Systémová léčba

1. **Virostatika** – zabraňují množení viru, jsou již po několik let považována za standardní kauzální léčbu. Má-li být jejich léčba účinná, musí být zahájena do 48–72 hodin od začátku výsevu a probíhat po dobu 7 dní, podle závažnosti exantému až 21 dní. Virostatika zkracují dobu hojení a snižují riziko vzniku postherpetických neuralgií, i když názory na tento účinek nejsou jednoznačné (22, 23, 24).
- a) **Aciclovir** – prototyp antivirových preparátů, je DNA polymerázový inhibitor. Podává se v tabletách v dávce 5 × 800 mg denně ve čtyřhodinových intervalech s vynecháním noční dávky (za hospitalizace podle rozsahu a závažnosti onemocnění formou i.v. aplikace v 8hodinových intervalech v dávce 5 mg/kg váhy/den) (22).

- b) **Famciclovir** je rovněž DNA polymerázový inhibitor a má při hojení herpetických lézí podobný účinek jako aciclovir. Indikuje se v dávkách 250–500 mg 3× denně po dobu jednoho týdne (22).
- c) **Valaciclovir** je ester acicloviru s L-valinem, který se v organismu přeměňuje na aciclovir. Má vysoký terapeutický efekt uplatňující se především v rychlejšímu ústupu akutní bolesti, je doporučováno podávat 3× denně 1 000 mg valacicloviru po dobu 7 dní (22).
2. **Kortikosteroidy** v kombinaci s virostatiky redukují zánět, urychlují hojení a ústup akutní bolesti (18, 22) i když statisticky zjištěný význam jejich prospěchu je velmi malý. Na úlohu kortikosteroidů v prevenci vzniku postherpetických neuralgií jsou názory kontraverzní (13).
3. **Analgetika** tiší bolest. Mezi účinná analgetika u pásového oparu patří paracetamol a další **nesteroidní analgetika/antiflogistika**, dále je možno použít nízké dávky slabých opioidů (tramadol, codein) (25, 26).
4. **Antidepresiva** nacházejí uplatnění u silných bolestí, zejména u postherpetických neuralgií, nereagujících na předcházející analgetika a nesteroidní antiflogistika (13).
5. **Antikonvulsiva** se používají rovněž u silných neuralgií. Mají však řadu nežádoucích vedlejších účinků (18).
6. **Antihistaminika** redukují svědění.
7. **Antibiotika** jsou indikována v případě sekundární infekce.
8. **Vitaminy (především skupiny B)** se stále doporučují, i když jejich účinek není nikterak zřetelný.
9. **Imunomodulační léky** se používají v případech těžkého průběhu.

Prognóza

Nedojde-li k následným komplikacím a je-li včas zahájena adekvátní terapie odpovídající klinickému obrazu, je prognóza onemocnění dobrá. Je pochopitelné, že prognózu onemocnění ovlivní celkový stav nemocného: stav imunitního systému, přidružené choroby, stav výživy, věk a další faktory.

Literatura

1. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg JM, Austen KF. *Dermatology in general medicine* New York: McGraw-Hill, New 1993: 2977.
2. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin. Infect. Dis. 2007; 44(Suppl): 1–26.
3. Pospíšilová A, Haklová L. Klinické zkušenosti se systémovou enzymoterapií. Čs. Derm. 1999; 74(1): 17–20.

4. Bartošová D. Infekce vyvolané virem varicella zoster a jejich terapie. Interní Med. 2008; 10: 31–34.
5. Kundratitz K. Experimentelle Übertragung von Herpes Zoster auf den Menschen und die Beziehungen von Herpes Zoster zu Varicellen (in German). Monatsschrift Kinderheilkunde 1925; 29: 516–522.
6. Tyzzer EE. The histology of the skin lesions in varicella. Philippine J Sci 1906; 1: 349–372.
7. von Bókay J. Über den ätiologischen Zusammenhang der Varizellen mit gewissen Fällen von Herpes Zoster (in German). Wien klin Wchnschr 1909; 22: 1323–1326.
8. Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 57(Suppl.): 130–135.
9. Zoller B. Schmerztherapie – akuter Herpes zoster – Postzosterische Neuralgie. Erfahrungsheilkunde 1994; 43: 243–253.
10. Friedman-Kien AE, Lafleur FL, Gendler E, et al. Herpes zoster: A possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. J. Am. Acad. Dermatol. 1986; 14: 1023–1028.
11. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. Medicine 1982; 61(5): 310–316.
12. Braun Falco O, Plewig G, Wolf HH. Dermatología a venerología. Martin; Osveta 2001: 1475.
13. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. The New England Journal of Medicine 2002; 347(1): 340–347.
14. Štokr J, et al. Dermatovenerologie. Praha: Galén, 2008: 502.
15. Shaiks S, Christopher NT. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. American Family Physician 2002; 66(1): 1723–1732.
16. Arvin AM. Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus. J. Infect. Dis. 1992; 66: 35–41.
17. Chalupa P, Bartošová D. Infekce viry herpes zoster. Doporučené postupy pro praktické lékaře. <http://www.cls.cz/dp>.
18. Stankus SJ, Dlukopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. American Academy Physician 2000; 61: 2437–2444.
19. Cohen I, Brynello PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in Varicella-zoster virus infection. Annals of Internal Medicine 1999; 130(11): 922–932.
20. Stránská R, Schuurman R, de Vos M, Van Loon AM. Routine use of a highly automated and internally controlled real-time PCR assay for the diagnosis of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. J. Clin. Virol. 2003; 30(1): 39–44.
21. Weller TH, Coons AH. Fluorescent antibody studies with agents of varicella and herpes zoster propagated in vitro. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 86: 789–794.
22. Holten K. B. Treatment of herpes zoster. American Family Physician 2006; 5: 882–885.
23. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Tyring S, Mertz GJ, Pallas GJ, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized-placebo controlled trial. The National Institute Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Ann. Int. Med. 1996; 125(5): 376–383.
24. Zicha J. Antiherpetická virostatika. Zpravodaj klinické a farmakologické farmacie 1997; 11: 9–13.
25. Hakl M. Základní principy farmakoterapie chronické bolesti. Neurol. pro praxi 2005; 2: 95–98.
26. Hakl M, Hřib R. Farmakologická léčba chronické nenádorové bolesti. Interní Med. 2005; 2: 97–100.

prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.

Dermatovenerologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
aposp@fnbrno.cz