

Léčba kůže a sliznice při infekci virem herpes simplex

MUDr. Radek Litvik, MUDr. Yveta Vantuchová

Herpes simplex virus (HSV) je dvojitý DNA virus patřící do čeledi herpetických virů, které dokáží přetrvávat v latentním stadiu v senzoryckých nervových gangliích. Vznik primární infekce je dán přímým kontaktem s aktivními kožními projevy herpetické infekce nebo sekrety infikovaných jedinců. Po inokulaci a minimální lokální replikaci se virus dostává podél senzoryckých nervových vláken do senzoryckých nervových ganglií (latentní stadium), ze kterých se po replikaci herpetické virové partikule dostávají podél senzoryckých nervových vláken zpět do kůže a sliznic. Latentní stadium může trvat měsíce až roky, aktivace HSV se děje podněty jako je oslunění, traumata, stres, menstruace apod. Klíčová slova: herpes simplex virus, primoinfekce, recidiva, virostatika.

Etiologie

Kožní a slizniční onemocnění vyvolané herpes simplex virem 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 Herpesvirinae. 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 (2, 3, 4, 8, 9).

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 v době porodu v infikovaných porodních cestách (3, 8).

Primoinfekce HSV

K infekci HSV dochází obvykle po 4. měsíci života, po odeznění ochrany mateřskými protilátkami proti HSV, které byly transplacentárně přeneseny. V 99 % případů probíhají všechny formy primoinfekce asymptomaticky. Manifestní primoinfekce HSV zahrnuje následující jednotky (2, 3, 4, 8, 9):

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

Gingivostomatitis herpetica

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 rych-

lém rozvoji generalizovaného intraorálního postižení. Jedná se o výsev velkého množství drobných puchýřků (vezikul) na zarudlé ústní sliznici, na sliznici gingivy, hřbetu jazyka a sliznici tvrdého patra. Puchýřky splývají, krytba puchýřků praská a vznikají bolestivé eroze na sliznici (afty). Postižení červené 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 je bez jizvy ad integrum. Po prodělané primoinfekci dochází k celoživotní persistenci HSV v organizmu, nejčastěji v ganglion trigeminale. Recidivy po reaktivaci viru jsou popisovány u 30 % infikovaných jedinců. U imunodeficientních jedinců probíhá primoinfekce pod tíživým obrazem gingivostomatického aphtoidu 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 výsevu herpetické vyrážky v genitoanální krajině. U postižených jedinců může být přítomna zvýšená teplota eventuálně horečka, slabost a oboustranné bolestivé zvětšení tříselných lymfatických uzlin. U žen je herpetickou vyrážkou (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

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 paronychie u stomatologů a u dětí s herpetickou gingivostomatitidou cučající si prsty, traumatický herpes gladiatorum či eczema herpeticum. Eczema herpeticum je závažnou primoinfekcí HSV u imunitně oslabených osob (atopický ekzém, morbus Darier), u osob dlouhodobě léčenými



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 křete 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 (4).

Primoinfekce u novorozence

- a) Intrauterinní primoinfekce HSV u matky s přenesením 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.
- b) Primoinfekce novorozence získaná v kontaminovaných porodních cestách. Do této skupiny patří herpetická vulvovaginitida, herpetická keratokonjunktivitida a herpetická sepse s meningoencefalitidou.

I. **Herpetická vulvovaginitida** se manifestuje otokem a zarudnutím vulvy s herpetickou vyrážkou. Možné je rovněž poškození sliznice vaginální a cervikální s celkovou alterací organismu. Po prasknutí kryty puchýřků vznikají bolestivé eroze, hojící se do 14 dnů ad integrum.

II. **Herpetická keratokonjunktivitida** je většinou jednostranná, s regionální lymfadenitidou. Oko je poškozené otokem, vidíme nasťiklé spojivky, rohovka může ulcerovat, na okrajích víček lze rozlišit herpetickou vyrážku, typická je fotofobie.

III. **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 poškození jater,

sleziny, plic a poškození 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 senzoriálních nervů do příslušné inervační mukokutánní oblasti (9). 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. Výsevu herpetické vyrážky předchází u většiny pacientů prodromy ve smyslu parestezií – svědění, mravenčení, pálení až bolestivost většinou dolního rtu. Následuje výsev herpetických puchýřků, jejichž kryta se rychle strhává a vznikají bolestivé erozivní léze. Ret je červený, oteklý a bolestivý. Často chybí celková alterace stavu. Onemocnění má rychlou tendenci ke spontánnímu zhojení, obvykle 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 poškození sliznic dutiny ústní, spojivek i genitální sliznice (10).

Recidivující herpetická gingivostomatitida

Vzniká reaktivací HSV s výsevem herpetických projevů na sliznici dutiny ústní: gingiva, hřbet jazyka a tvrdé patro, kde vezikuly zastih-

neme 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

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

Diagnostika

Diagnóza onemocnění je dána klinickým obrazem. U nejasných diagnóz je možný průkaz viru ze stěrů erozivních lézí 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 (5).

Terapie

K výrazným novinkám, které v posledních letech přinesly značnou úlevu nemocným s infekcemi viru 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. Využívají 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 (7).

V případech zachycení prodromálního stadia jsou využívána topická virostatika. 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), absolutní indikací je ekzema herpeticum. 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:

- analoga pyrimidinových nukleozidů
- analoga purinových nukleozidů
- acyklické nukleozidy
- ostatní virostatika.

I. 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 topické léčbě herpetických onemocnění (1, 6, 10).

Idoxuridin byl prvním nukleozidovým analogem (1952), který objektivně blokoval replikaci virových partikulí HSV. V zahraničí je v 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, určená 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 co 4 hodiny. Topická analoga uvedených pyrimidinových nukleozidů nejsou v České republice k dispozici.

Brivudin (ZOSTEVIR tbl. 125 mg) je pyrimidinovým virostatikem 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 4x125 mg. Celková doba podávání preparátu je obvykle 5 dnů, u imunokompromitovaných jedinců 10 dnů. U dětí se podává brivudin v denní dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti, rozdělené do třech dílčích dávek. Nežádoucí účinky se neobjevují často a jsou obvykle velmi mírné (trávící potíže, nechutenství). Kontraindikací podání brivudinu je gravidita, laktace, renální insuficience. Podání brivudinu zvyšuje toxicitu současně podávaného flucytosinu (7).

II. 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 ČR k dispozici (1, 6, 10).

III. Acyklické nukleozidy

Acyklovir (HERPESIN tbl. 200 mg, 400 mg, HERPESIN 250 inj. sicc., 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, a to tak, že 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 vlastního 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 dáváme 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 (1, 5, 7, 10).

Valacyklovir (VALTREX tbl. 250 mg, 500 mg) je esterem acykloviru s L-valinem. V organismu 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 dáváme valacyklovir v dávce 500 mg 2x denně po dobu 7–10 dnů, u rekurentních genitálních infekcí 500 mg 2x denně po dobu 5 dnů (7, 10).

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 (6, 7, 10). K dispozici je také lokální přípravek s aktivním metabolitem famcykloviru, krém s obsahem 1% pencykloviru (VECTAVIR crm.).

IV. 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 (1, 6).

V poslední době se začíná používat virostaticky působící **interferon beta** (FIBLAIFERON gel), který obsahuje v 1 gramu přípravku 100 000 IU lidského interferonu beta. V ČR není preparát dostupný (1, 6).

Síran zinečnatý s výrazným protivirovým efektem 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 červeně a periorální kůže lze použít 0,25% vodný roztok síranu zinečnatého k výplachům úst 8–10x



denně po dobu 1/2–1 minuty, roztok by se neměl polykat. Optimální použití je do 24 hodin po výsevu eflorescencí. V profylaxi recidiv herpetických onemocnění se doporučuje dlouhodobá aplikace 0,25% roztoku síranu zinečnatého 2x týdně (10). 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. Mohou se dobře kombinovat s jinými antivirovými.

Imunomodulancium **metizoprinol** (ISO-PRINOSINE tbl. 500mg) je možno využít v nejrozličnějších dávkovacích schématech (500mg/die, 1 000mg/die, 2 500mg/die) jako doplněk k terapii virostatiky (1, 10).

Závěr

Zavedení topických i systémových virostatik znamenalo pro nemocné s HSV infekcí revoluci v léčbě. Jelikož existuje pestrá paleta těchto přípravků, je nezbytná správná edukace lékařů i farmaceutů o problematice herpetických infekcí a volbě správného virostatika.

*Převzato z Dermatolog. praxi
2007; 3: v tisku.*

Literatura

1. Fadrhonicová A. Farmakoterapie kožních nemocí. Praha: Grada Publishing 1999. 416 s.
2. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K. Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. New York: McGraw – Hill 2001. 1041 s.
3. Havlík J et al. Infektologie – učebnice pro lékařské fakulty. Praha: Avicenum 1990. 377 s.
4. Jírová M, Arenberger P. Choroby vyvolané herpetickými viry. Postgrad Med 2002; 4: 161–166.
5. Katsambas AD, Lotti TM. European Handbook of Dermatological Treatments. Berlin: Springer 2000. 848 s.
6. Kortíng HCh, Arenberger P. Dermatologická terapie. Praha: 1998. 148 s.
7. Kulíková Z. Virové kožní choroby a virostatika. In: Arenberger P, et al. Nemoci s tvorbou puchýřů. Praha: Hüthig&Beneš 1991: 75–79.
8. Lobovská A. Infekční nemoci. Praha: Karolinum 2001. 263 s.
9. Škořepová M. Kožní choroby vyvolané viry. In: Vošmík F, et al. Dermatovenerologie. Praha: Karolinum 1999: 87–93.
10. Slezák R et al. Infekční choroby ústní sliznice. Praha: Grada Publishing 1997. 166 s.

MUDr. Radek Litvik

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