

LIEČBA INFEKCIÍ VYVOLANÝCH VÍRUSOM HERPES ZOSTER U IMUNOKOMPROMITOVANÝCH PACIENTOV

Ľuboš Drgoňa

II. onkologická klinika LFUK, Bratislava

Interná klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Infekcie vyvolané vírusom varicella – herpes zoster sú pomerne častou komplikáciou pacientov s imunitnou nedostatočnosťou. Priebeh a klinický obraz je podobný ako v bežnej populácii pacientov s niektorými odchýlkami. Výskyt komplikácií je tiež častejší. Priebeh infekcie a najmä riziko komplikácií sa dá úspešne znížiť profylaktickými a terapeutickými krokmi.

Kľúčové slová: herpetické infekcie, imunokompromitovaní pacienti.

TREATMENT OF HERPES ZOSTER INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Infections caused by varicella – herpes zoster virus are relatively common in immunocompromised patients. Clinical manifestation of the disease is similar to that of average population with some exceptions. The rate of complications is also higher. Prophylactic and therapeutic steps are able to reduce the risk of complications and influence the successful outcome.

Key words: herpes zoster infections, immunocompromised patients.

Ambulantná terapia, 2008, roč. 6 (4): 228–229

Úvod

Výskyt vírusových infekcií všeobecne stúpa priamo úmerne s rizikovým profilom a imunodeficitom pacienta. Najviac ohrození sú pacienti s hematologickými malignitami a pacienti po transplantácii krvotvorných buniek nasledovaní onkologickými pacientmi, pacientmi s HIV infekciou a pacientmi s inými poruchami imunitného systému.

Ochorenie vyvolané vírusom *herpes zoster* prebieha v 2 klinických formách – ako primoinfekcia (ovčie kiahne) alebo ako reaktivácia (pásový opar). Imunokompromitovaní pacienti sú náchylnejší na viscerálnu disemináciu a komplikácie počas primoinfekcie i reaktivácie.

Herpes zoster (pásový opar) je vyvolaný reaktiváciou latentnej infekcie v oblasti spinálnych ganglií a zadných miechových koreňov. Primoinfekcia (*varicella*, „ovčie kiahne“) prebehne u väčšiny pacientov v detstve, po 20. roku života sa primoinfekcia objavuje výnimočne (do 2 %). Po primoinfekcii sa vírus dostáva do zadných senzitivných koreňov spinálnych ganglií, kde v satelitných bunkách sensorických ganglií perzistuje. Pri objavení sa vhodných podmienok, najčastejšie pri poruche imunity, dochádza k reaktivácii vírusu a jeho šíreniu cestou senzorickeho nervu do kože (v oblasti jedného alebo viacerých dermatómov), kde vytvára typický kožný výsev. Vezikuly obsahujú vírus a sú potenciálne zdrojom nákazy pre vnímavých neimúnnych jedincov. Inkubačná doba je 7 – 14 dní. Najvýznamnejším faktorom imunity, ktorý bráni progresii infekcie je bunková imunita (T-lymfocyty a NK-bunky). S reaktiváciou sa stretávame najčastejšie v skupine pacientov po

transplantáciách krvotvorných buniek a pacientov s Hodgkinovým lymfómom, kde aj u pacientov v remisii ochorenia je frekvencia výskytu *herpes zoster* okolo 30 % v prvom roku od diagnózy, prípadne skončenej liečby.

Rizikovými faktormi, okrem uvedených najrizikovejších skupín populácie, sú vyšší vek, traumy, UV žiarenie, stres, extémna fyzická alebo psychická záťaž, lieky znižujúce imunitu (napríklad cytostatiká, imunosupresíva, steroidy a pod.). V najohrozenejšej skupine pacientov sú najvýznamnejšími rizikovými faktormi alogénna transplantácia krvotvorných buniek, podávanie antitymocytarneho globulínu, akútna alebo chronická reakcia štetu proti hostiteľovi (1, 2, 4).

Klinický obraz

Ochorenie začína zvyčajne bolestivým pocitom v postihnutom dermatóme, často je to pre pacienta nevysvetliteľné pálenie, štipanie, svrbenie alebo bolesti, ktoré predchádzajú typickému výsevu aj niekoľko dní. Niekedy sa ochorenie manifestuje ako bolesť „krížov“. Typické efflorescencie sa objavujú v mieste dermatómov, spravidla unilaterálne. Vezikuly sa objavujú na mieste primárneho makulopapulózneho exantému po 1 – 3 dňoch, následne sa pri nekomplikovanom priebehu hoja krustami v priebehu 1 – 3 týždňov. Najčastejšie sa kožné lézie objavujú na trupe v hrudných a driekových dermatómoch. Zriedkavejšie, ale o to nebezpečnejšie je postihnutie hlavových nervov a najmä *herpes zoster ophtalmicus*, kde hrozí aj vážne poškodenie zraku (keratitída, iridocyklitída a sekundárny glaukóm). Nezvyčajné sú manifestácie *herpes zoster* v oblasti vetiev trigemi-

nu. Ramsay – Huntov syndróm je charakterizovaný bolestivými vezikulami v oblasti vonkajšieho zvukovodu, poruchou chuťových vnemov na predných 2/3 jazyka a obrnou tvárového nervu. Len výnimočne sa klinicky prejaví infekcia formou bez výsevu (*herpes sine herpete*).

Pacienti s poruchou imunity majú na rozdiel od normálnej populácie početnejší výsev, kde sa nové vezikuly objavujú v dlhšom časovom období a dlhšiu dobu aj na koži pretrvávajú, t. j. hojenie je ťažšie a komplikovanejšie; častejšie v tejto skupine pacientov dochádza k sekundárnej infekcii exantému – najčastejšími patogénmi sú Gram-pozitívne baktérie (*S. aureus*). Aj u séropozitívneho pacienta sa môže objaviť druhá primárna infekcia VZV. Výskyt komplikácií je častejší v skupine imunokompromitovaných pacientov.

Komplikácie

Okrem sekundárnej infekcie hrozia u pacientov s imunitnou nedostatočnosťou omnoho častejšie komplikácie ako v bežnej časti populácie. Diseminácia vírusu s klinickým obrazom pneumonitídy, hepatitídy, meningoencefalitídy sa môže vyskytnúť počas primoinfekcie (prirodzene častejšie u detí) ako aj pri reaktivácii vírusu. Takmer polovica pacientov s reakciou štetu proti hostiteľovi môže mať diseminovanú infekciu. Neuromuskulárne poruchy spojené s infekciou *herpes zoster* prebiehajú pod obrazom myelitídy, myozitídy a syndrómu Guillain-Barré. Retinitída a akútna retinálna nekroza sa objavuje častejšie u HIV-pozitívnych pacientov. Pri rozsiahlej infekcii môže priebeh komplikovať trombocytopenia. Napriek častejšej diseminácii

vírusu *herpes zoster* je prognóza pomerne dobrá a mortalita minimálna, avšak varicella u pacienta s akútnou leukémiou alebo po transplantácii predstavuje vážnu hrozbu.

Postherpetická neuralgia je následkom bolesti-vej akútnej neuritídy, ktorá prechádza do subakútnej a chronickej formy. Výskyt torpídnych bolestí s ťažkým medikamentóznym ovplyvnením privádza pacientov s imunodeficitom často do ambulancií pre liečbu chronickej bolesti (1, 2, 3, 4).

Diagnostika

Typický klinický obraz kožných eflorescencií v dermatóme alebo viacerých dermatómov je kľúčový v diagnostike. Treba myslieť aj na menej časté lokalizácie infekcie, možnosť diseminácie vírusu pod obrazom pneumonitídy, encefalitídy, hepatitídy. Laboratórna diagnostika sa v nejasných prípadoch opiera o priamu mikroskopiu tekutiny pľuzgiera s použitím priamych fluorescentných protiklátok. Priama izolácia vírusu na bunkovej línii je nepraktická a v našich podmienkach minimálne používaná. Možno použiť sérologiu (zmena v titroch alebo známky sérokonverzie), prípadne PCR diagnostiku (odporúčaná najmä pri CNS infekcii).

V diferenciálnej diagnostike nebýva vzhľadom na typický klinický obraz aj u imunokompromitovaných pacientov veľa problémov. Zriedka sa podobný klinický obraz objaví pri iných vírusových exantémoch – HSV, Coxsackie vírusy skupiny A (2, 3).

Prevenia

Pacientovi s imunitnou nedostatočnosťou musíme za istých okolností ponúknuť možnosti ochrany pred infekciou alebo jej reaktiváciou. Séronegatívny pacient bez anamnézy ovčích kiahní by sa mal vyvarovať kontaktu s osobou s aktívnou infekciou a s pacientom po vakcinácii VZV vakcínou, u ktorého sa objavil exantém. V prípade kontaktu by mal pacient dostať varicella-zoster imúnnu globulín (VZIG) a varicella-zoster imúnnu plazmu. Sú užitočné v prevencii vzniku a zmiernení priebehu infekcie. VZIG je vhodný a účinný aj v prevencii u detí s imunodeficitom, ktoré neprekonali infekciu, neboli očkované a/alebo boli v kontakte s osobou s aktívnou infekciou. V prípade nedostupnosti hyperimúnného imunoglobulínu môže poslužiť aj „klasický“ i. v. imunoglobulín (IVIG). Podanie po > 96 hodinách od expozície nemá význam; v týchto prípadoch je potrebné použiť postexpozíciu profylaxiu acyklovírom alebo valacyklovírom.

Plánované očkovanie séronegatívneho pacienta s imunodeficitom a jeho séronegatívnych kontaktov (členovia rodiny, darcovia krvotvorných buniek) je vhodným strategickým prístupom. Schopnosť navodiť imunologickú odpoveď sa podarí u 89 – 100 %

Tabuľka 1. Dávkovanie najčastejšie podávaných virostatík.

liek	profylaxia	terapia
Acyklovir	800 mg 2 x denne p. o. 500 mg 3 x denne i. v.	800 mg 5 x denne p. o. 10 mg/kg/3 x denne i. v.
Valacyklovir	500 mg 2 x denne	1000 mg 3 x denne
Famciklovir *	500 mg 2 x denne	250 – 500 mg 3 x denne
Brivudine *	125 mg 1 x denne	

* nedostatok údajov u imunokompromitovaných pacientov

očkovaných imunokompromitovaných detí. Očkovanie nezvyšuje pravdepodobnosť vzniku následného pásového oparu v porovnaní s pacientami infikovanými prirodzeným spôsobom. Vakcína je vhodná aj na prevenciu kiahní u imunokompetentných pacientov. Problematické je podávanie živej atenuovanej vakcíny pacientom s akútnou leukémiou; v tomto prípade sa odporúča zväziť očkovanie touto vakcínou v prípade ak má pacient kompletnú remisiu ochorenia a absolútny počet lymfocytov aspoň 0, 7 x 10⁹/l. Vakcinácia je kontraindikovaná v prípade aktívnej reakcie štetu proti hostiteľovi a imunosupresívnej liečby u pacientov po transplantácii krvotvorných buniek. Ak tieto limitujúce faktory pominú v horizonte 2 rokov po transplantácii, je možné pacienta zaočkovať.

Prevenia VZV v špecifických skupinách pacientov (napr. leukemici v indukčnej liečbe, pacienti po transplantácii krvotvorných buniek) predstavuje štandardný postup – liekmi voľby sú acyklovir a valacyklovir. Dĺžka profylaktického podávania je rôzna a záleží od typu a vážnosti imunodeficitu konkrétneho pacienta. Čím ťažšia porucha imunity, tým dlhšie je profylaktické podávanie, napríklad u pacienta po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek podávame virostatikum profylakticky do 1 roka od trnasplantácie; pacientom s chronickou lymfatickou leukémiou po liečbe fludarabínom podávame virostatikum do 6 mesiacov alebo individuálne podľa počtu CD 4- lymfocytov.

Prevenia by mala obsahovať aj postup pri objavení sa VZV infekcie v nemocnici; vtedy je potrebné pacienta oddeliť od ostatných a dodržiavať zásady kontaktnej izolácie pokiaľ má pacient exantém vo fáze vezikuliek (3, 5, 6).

Terapia

Základom liečby je acyklovir. Včasná liečba pri objavení sa prvých kožných prejavov je schopná skrátiť hojenie lézií, ovplyvniť akútnu bolesť

a je najlepšou prevenciou komplikácií. Pacientom s potrebou intravenózne liečby podávame 10 mg/kg 3 x denne, potrebná je dostatočná hydratácia a sledovanie renálnych parametrov. Ak nie je parenterálne podávanie potrebné, môžeme použiť orálny acyklovir v dávke 800 mg 5 x denne (v priebehu dňa bez nutnosti nočného podávania). Často je využívaný aj prechod z intravenózne formy na perorálnu. Vhodnou alternatívou je valacyklovir (len v perorálnej forme) podávaný v dávke 3 x 1000 mg. Nakoľko je to „prodrug“ acykloviru, opatrenia potrebné pri liečbe sú také isté. Dĺžka terapie je individuálna a závisí od klinického obrazu, prítomnosti komplikácií a tolerancie liečby. Účinná dávka by mala byť podávaná minimálne 7 dní, ďalšia liečba je individuálna. Veľmi zriedkavo je uvedená terapia neúčinná, čo navodzuje úvahu o rezistencii vírusu na acyklovir. Vtedy je liekom voľby foskarnet alebo cidofovir.

Imunokompromitovaní pacienti majú častejšie sekundárnu bakteriálnu infekciu vyvolanú stafylokokmi, streptokokmi, len výnimočne rezistentnými nemocničnými patogénmi. Pridanie antibiotík s predpokladanou účinnosťou (napr. cefalosporíny 1. generácie) je účinné v prevažnej väčšine prípadov.

Lokálna liečba – napríklad v minulosti často používaný tekutý púder – nie je potrebná a môže spôsobiť komplikácie najmä ak sa nanáša na väčšie mokvajúce plochy.

Podporná liečba a liečba komplikácií infekcie herpes zoster je predmetom mnohých prehľadov v literatúre a vyžaduje často interdisciplinárny prístup (3, 5, 6).



doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc.

II. Onkologická klinika LFUK
Klenová 1, 833 10 Bratislava
e-mail: drgona@nou.sk

Literatúra

1. Stankovič I. Pásový opar (herpes zoster). *Via pract.*, 2005; 2(6): 317–320.
2. R J Whitley. Varicella-Zoster Virus. V: Principles and Practice of Infectious Diseases (Ed Mandell, Douglas, Bennett); 6. vydanie, Elsevier, Philadelphia, 2005.
3. Van Burik JA and Weisdorf J. Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. V: Principles and Practice of Infectious Diseases (Ed Mandell, Douglas, Bennett); 6. vydanie, Elsevier, Philadelphia, 2005.
4. Bartošová D. Infekcie vyvolané virem varicella-zoster a jejich terapie. *Interní Med.* 2008; 10(1): 31–34.
5. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000; 6: 659 s.
6. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J et al. Recommendation for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S1–S26.