

Herpetické infekce s důrazem na jejich projevy u dětí

doc. RNDr. Vanda Boštíková¹, Ph.D., MUDr. Miloslav Salavec², CSc., MUDr. Jan Smetana¹, Ph.D., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.¹, Mgr. Lenka Kaislerová¹, MUDr. Petr Prášil, Ph.D.³, Mgr. Radek Sleha⁴, prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.¹

¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

²Klinika a katedra nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Hradec Králové

³Klinika a katedra infekčních nemocí FN a LF UK, Hradec Králové

⁴Katedra biologie a biochemie, Fakulta chemických technologií, Univerzita Pardubice, Pardubice

V současné době známe osm lidských herpetických virů – herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, varicella zoster virus, cytomegalovirus, virus Epstein-Barrové, HHV-6 (typ HHV-6A a HHV-6B), HHV-7 a HHV-8. Tyto viry jsou rozšířeny celosvětově a jejich jediným hostitelem a zároveň rezervoárem je člověk. Po primoinfekci perzistují tyto viry v lidském organismu celoživotně. Období latence může být v důsledku působení různých faktorů přerušeno reaktivací infekce. Jednotlivé viry vyvolávají široké spektrum onemocnění. Primoinfekce jsou povětšinou typické pro dětský věk a mají často asymptomatický průběh. V případě, že dojde k nákaze novorozence nebo imunokompromitovaného pacienta, může mít onemocnění těžký až smrtelný průběh. Nicméně nejsou zcela vzácná ani komplikovaná onemocnění pacientů, kteří nepatří do rizikových skupin.

Klíčová slova: herpetické virové infekce, herpes simplex virus, varicella zoster virus, virus Epstein-Barrové, HHV-6A, HHV-6B, HHV-7, HHV-8.

Herpetic infections and their manifestations in children

Eight known human herpes viruses are known to this date – herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, HHV-6 (in two variants HHV-6A and HHV-6B), HHV-7 and HHV-8. These viruses are spread worldwide and humans represent their sole reservoir and host. Herpetic viruses cause a wide spectrum of diseases and, after primary infection, persist in the the organism for the entire life. Primary infections are acquired typically during childhood. Infections by these viruses are often asymptomatic in healthy individuals. On the other hand viral infection could be fatal for infected infants or immunosuppressed patients. Even originally healthy people could develop serious complications during herpetic infections as we known.

Key words: herpes viral infections, herpes simplex virus, varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, HHV-6A, HHV-6B, HHV-7, HHV-8.

Pediatr. praxi 2013; 14(1): 8–12

Úvod

Čeleď *Herpesviridae* zahrnuje více než 120 virů infikujících obratlovce – ryby, obojživelníky, plazy, ptáky a savce včetně člověka – a minimálně jeden rod bezobratlých – ústřice.

Na základě molekulárně genetických analýz se odhaduje, že herpetické viry se poprvé objevily na Zemi před zhruba čtyřmi sty miliony let. Lidské herpetické viry, dnes řazené do tří podčeledí, pak měly jednoho společného předka. Na jejich rozdělení měly vliv procesy delece, substituce a inserce nukleotidů, které modifikovaly jednotlivé virové geny. Ukazuje se, že viry koexistovaly a vyvíjely se v úzkém vztahu se svými hostiteli. Jejich rozšíření je celosvětové (1).

Osm lidských herpetických virů spadá do tří podčeledí. Varicella zoster virus (VZV) dohromady s herpes simplex 1 (HSV-1) a herpes simplex 2 (HSV-2) patří do skupiny α -herpesvirů. Cytomegalovirus (CMV), lidský herpetický virus 6 (HHV-6) a lidský herpetický virus 7 (HHV-7) patří do skupiny β -herpesvirů. Virus Epstein-Barrové

(EBV) spolu s lidským herpetickým virem 8 (HHV-8) tvoří pak poslední skupinu γ -herpesvirů (2).

Všechny tyto viry jsou vysoce nakažlivé a nemají jiného než lidského hostitele. Člověk je pak zároveň i jejich jediným rezervoárem. Jedná se o velmi úspěšná infekční agens, která se buď přímým kontaktem, nebo respirační cestou velmi rychle šíří v rámci populace od jednoho jedince k druhému.

Virion herpetických virů se skládá ze 4 částí – obálky, tegumentu, kapsidy a jádra. Genetickou informaci nese lineární dvouvláknová DNA, uložená v jádře. Velikost genomu se pohybuje v rozmezí od 125 do 245 kbp. (2).

Po primoinfekci hostitele přecházejí tyto viry do období tzv. latence, které může být v důsledku vlivu různých faktorů (imunosuprese, trauma, systémové onemocnění, chirurgický výkon, expozice UV záření, stres) přerušeno reaktivací. U imunokompromitovaných pacientů jsou velmi často popisovány rekurentní infekce, ke kterým dochází právě důsledkem reaktive viru a které jsou v těchto případech velmi často život ohrožujícími infekcemi (2, 3).

Kromě „klasických“ infekcí je o některých herpetických virech známo, že se podílejí na patogenezi nádorových onemocnění (EBV).

Diagnózu je třeba kromě klinického vyšetření a epidemiologické anamnézy podpořit laboratorními testy, převážně sérologickými a molekulárně genetickými (PCR, sekvenace).

Herpes simplex virus 1 a 2 – klinický obraz, diagnostika, léčba

Infekce viry herpes simplex jsou velmi časté a mívají chronicky-perzistující průběh a individuálně rozdílnou incidenci recidiv. Tyto viry působí převážně mukokutánní onemocnění kůže či sliznic a méně často infekce CNS, které ovšem mohou mít život ohrožující průběh.

HSV-1 působí onemocnění převážně v orofaciální oblasti, zatímco HSV-2 je dominantně odpovědný za genitální infekce. Nicméně některé studie prokazují výskyt HSV-1 až v 50 % klinických genitálních izolátů. Opačně ovšem tato situace z dosud neobjasněných příčin neplatí.

Infekce HSV se šíří kapénkami a kontaktem se symptomatickým pacientem, ale jsou popsány i přenosy infekce při asymptomatickém vylučování viru. Inkubační doba se pohybuje okolo 6 až 8 dnů a pacienti jsou infekční po dobu zhruba týdne až deseti dnů, kdy je virus vylučován (4).

V dětském věku během prvních pěti let života jsou běžné primární, obvykle inaparentní infekce HSV-1. Přibližně 10 % primárních infekcí může mít manifestní průběh spojený s horečkou a nevolností, trvajících týden i déle. Onemocnění může být doprovázeno herpetickou gingivostomatitidou, spojenou s lézemi orofaryngu, závažnou keratokonjunktivitidou a generalizovanými kožními erupcemi, meningoencefalitidou i fatální generalizovanou infekcí, zejména v případě kongenitálního herpes simplex novorozenců.

Herpetická keratokonjunktivitida bývá spojena s výsevy puchýřků na očních víčkách a jejich okolí. Lze ji mylně diagnostikovat jako herpes zoster. Pacient může trpět rekurentními výskyty několik týdnů až měsíců.

U většiny dospělé populace došlo minimálně jednou k HSV-1 nákaze a ve zhruba 45 % případů dochází k rekurencím onemocnění.

U novorozenců se může vyskytovat hemoragicko-nekrotizující encefalitida, ke které dochází při hematogenní diseminaci HSV infekce nebo axonálním přenosem viru do CNS, projevuje se nejčastěji letargií a křečemi. Při včasné léčbě je u tohoto onemocnění dobrá prognóza, pouze 5 % novorozenců infekci podlehne, nicméně zhruba polovina přeživších má neurologické následky.

Vzácně se u kojenců může objevit ekzém herpeticum, závažná infekce známá jako Kaposiho variceliformní dermatitida. Jde o potencionálně život ohrožující infekci, s úmrtností mezi 1–9 %. Epidemiologie je v tomto případě stále nejasná. Někdy je toto onemocnění spojováno se současným výskytem atopické dermatitidy. Největším rizikem pro dítě je narušení epidermální bariéry. Důležitá je včasná terapie i.v. aciklovirem a podávání antibiotik.

Při léčbě onemocnění způsobených HSV jsou nasazována specifická antivirotika. Nejčastěji je podáván aciklovir. Topická aplikace je typická pro oční infekce a orální léze, orální podání pro některé typy genitálních infekcí a intravenózní podání pro encefalitidy a život ohrožující infekce imunokompromitovaných pacientů. V případě gingivostomatitid je v těžších případech u dětí indikován aciklovir celkově.

V prevalenci infekcí HSV-2 existují na území Evropy velké rozdíly, zejména mezi jižní a severní částí kontinentu. Ve Skandinávii je udávána séro-prevalence mezi 15–35 %, ve Španělsku u věkové

skupiny 14–17 let, případně 15–45 let pouze v rozsahu 2–6 %.

V americké populaci se odhaduje, že každý druhý až čtvrtý Američan z deseti je infikován. Infekce HSV-2 jsou častěji zjišťovány u žen. Pravděpodobnost, že se zdravá žena infikuje od svého infekčního partnera, se pohybuje na 80 % hladině. Panuje domněnka, že muži vylučují více viru než ženy a přenášejí ho na své partnerky. Navíc, prostředí ženského genitálního traktu pravděpodobně napomáhá náchylnosti k infekci.

Genitální infekce HSV může probíhat pod obrazem herpes genitalis s vývojem drobných puchýřků a posléze erodovaných lézí, ale též asymptomaticky. Kromě typické genitální lokalizace lze výsevy pozorovat i v oblasti hýždí a v perianální krajině. Primární infekce jsou řazeny mezi tzv. STI – sexuálně přenášená infekční onemocnění. Tyto infekce jsou charakterizovány významnou zánětlivou reakcí s diseminovanými, symetricky lokalizovanými erytemovými ložisky s následným vývojem puchýřků, pustulek, erozí až ulcerací. U více jak 2/3 pacientů zjišťujeme zvýšenou teplotu, bolesti svalstva a bolesti páteře. U žen s primární infekcí HSV se zjišťuje i výtok z vagíny a uretry, dysurické obtíže jako následek vývoje puchýřků v blízkosti *meatus urethrae*. Obtíže při močení mohou být vyvolány HSV indukovanou dysfunkcí autonomního nervového systému. U žen bývá pozorována i aseptická meningitida. U obou pohlaví jsou pozorovány parestzie a dysestezie v oblasti stehna a perinea, které jsou považovány za komplikaci. Primární perianální infekce HSV-2 a herpetické proktitidy bývají zjišťovány u homosexuálních mužů.

Recidivující herpetické infekce v oblasti genitálu jsou podmíněny endogenní reaktivací perzistujícího viru v *ganglion sacrale*. U recidivujících infekcí se objevují hyper- a dysestezie i bolestivost v prodromálním stadiu. Bolesti stojí v popředí obtíží, na rozdíl od svědění. Asi 1/5 HSV-2 séropozitivních pacientů vykazuje charakteristické recidivy s vývojem často unilaterálně lokalizovaných puchýřků ve skupinkách. Onemocnění trvá přibližně 8–10 dnů. U další 1/5 pacientů jsou recidivy genitální herpetické infekce bezpříznakové. U řady pacientů není zjišťována diagnóza herpetické infekce i navzdory symptomatickým recidivujícím výsevům. Zejména u žen se mohou objevit kožní změny charakterizované erytémy, ragádami, ale i jinými atypickými eflorescencemi. Asi 1/3 pacientů vykazuje více než 6 a další 1/3 více než 2 recidivy za rok. Zbýlá 1/3 udává občasné výsevy. Přenos HSV infekce na partnera je pozorován i u asymptomatického vylučování viru. Komplikacemi častých recidivujících infekcí jsou stavy ovlivňující psychosociální soužití partnerů.

K infekci plodu nebo novorozeneckých dětí dochází asi v 5 % případů *in utero*, u 80 % během porodu a ve zbývajících 15 % po porodu. Dojde-li k nákaze během těhotenství, může dojít ke spontánnímu potratu. Tyto kongenitální infekce jsou velmi nebezpečné, u 35 % onemocnění může dojít k rozvoji encefalitidy a u 25 % jsou zjišťovány diseminované infekce. Oba typy těchto komplikací jsou závažné a končí až v 65 % případů bez terapie fatálně. Jen 10 % neonatálně infikovaných dětí (s vlivem na CNS) se bude po narození vyvíjet normálně. Rizikovým faktorem infekce novorozenců je přímý kontakt plodu s infekčním sekretem z genitálií matky v průběhu klasického porodu, při kterém dochází k infekci v 90 % případů. Proto se obvykle tyto diagnózy řeší císařským řezem.

V rámci diagnostiky představují problém recidivující infekce herpes genitalis. Dle některých autorů je správné diagnózy dosaženo pouze u každého 5. pacienta. Základem správné diagnózy je velmi pečlivé klinické vyšetření urogenitální krajiny včetně uretry, vagíny, cervixu, perianální krajiny a anální sliznice. Na primární herpes genitalis poukazují klinicky oboustranně lokalizované bolestivé léze s trváním nejméně 7 dnů. U 2/3 pacientů se objevují i celkové symptomy jako horečka a bolesti hlavy.

V laboratorní diagnostice je za hrubý ukazatel považována exfoliativní cytologie (Tzanckův test) s průkazem cytopatologií v epitelálních buňkách při infekci herpetickými viry. Jde o jednoduchou a rychlou metodu, která vyžaduje Wright–Giemsovo barvení stěru ze spodiny puchýře s průkazem balónovitých epitelálních buněk, případně multinukleárních obrovských buněk světelným mikroskopem. Nevýhodou tohoto testu je nízká senzitivita a nemožnost vzájemného rozlišení HSV-1, HSV-2 a VZV infekcí.

Jedinou jistou diagnostickou metodou je průkaz viru, který je doporučován při nálezů orálně či genitálně lokalizovaných puchýřků a erozí a u diseminovaných či atypických erozivních eflorescencí. Ke kultivaci HSV v primárních buněčných kulturách je zapotřebí 3–5 dnů. Pro diagnostické účely je vhodná tekutina puchýře z čerstvých eflorescencí a stěry spodiny puchýřků.

Největší citlivost vykazuje polymerázová řetězová reakce (PCR), schopná rozlišit negativní a pozitivní klinické vzorky, včetně typu HSV a stanovení počtu kopií virové DNA ve vzorku. Je ale nutné poznamenat, že případy, kdy se na herpes simplex infekci podílejí oba dva typy virů, jsou stále častější. Výše popsané techniky průkazu antigenu se využívá při diagnostice infekcí v neurologii (vyšetření likvoru); pozitivní výsledky lze očekávat nejdříve po 2. dnu klinických příznaků.

Pomocí metody hybridizace *in situ* ve tkáňových kulturách lze DNA herpes simplex virů prokázat přímo.

Sérologická diagnostika je problematická. Při sérokonverzi IgM protilátek lze diferenciálně diagnosticky odlišit primární a recidivující infekce HSV. Při nízkém počtu recidiv ale zpravidla nenacházíme ani IgM, ani vzestup IgG protilátek. Latentní, případně asymptomatické infekce HSV-1 a HSV-2 lze diagnostikovat pomocí typově specifických protilátek. To může hrát významnou roli v diagnostice partnerů s herpes genitalis. Tato sérologická typizace je doporučována u HIV pozitivních pacientů a rizikových pacientů.

Nespecifická terapie manifestních infekcí HSV zahrnuje užití analgetik, antiflogistik (včetně derivátů kyseliny salicylové) a nesteroidních antirevmatik (NSAID). V lokální terapii užíváme antiseptika s jodovými deriváty, organickými barvivy. Indikací pro antivirovou terapii jsou klinicky manifestní HSV infekce.

Terapeutické cíle u primárních infekcí HSV jsou nezávisle na typu viru charakterizovány snížením replikace viru, zkrácením doby subjektivních obtíží (bolestivost) a zábranou systémových komplikací. Při včasné a správně dávkované léčbě jsou tyto cíle (užitím nukleotidových analogů acikloviru, u diagnózy genitálního herpes i valacikloviru a famcikloviru) dosažitelné. U recidivujících infekcí se terapií snažíme o snížení počtu recidiv. Při nasazení dnes užívaných typů protivirové terapie to však není vždy možné. Léčebným cílem recidivujících infekcí HSV jsou zkrácení doby vylučování viru, snížení rozsahu zánětlivých symptomů a rychlé odhojení herpetických lézí.

U primárního herpes genitalis je indikována systémová antivirová terapie za užití derivátů acikloviru, valacikloviru a famcikloviru. U recidivujících herpes genitalis lze ovlivnit stupeň závažnosti a délku perorální terapie. Předpokladem je včasné zahájení léčby. Doporučuje se i systémová epizodická terapie. Lokální terapie za použití antivirových extern nevede k přesvědčivým výsledkům. Perorální supresivní terapie podávaná po více měsících je doporučována u více jak 6 recidiv za rok v genitální oblasti.

U imunosuprimovaných nebo u HIV pozitivních pacientů nedostatečně reagujících na terapii aciklovirem se doporučuje zvýšení dávky či nasazení Foscarnetu i. v.

V časném těhotenství není indikována terapie aciklovirem. Principiálně je terapie aciklovirem v graviditě nasazována pouze při přísné indikaci, jako např. u primárního herpes genitalis, u HSV infekcí ohrožujících život matky a u manifestního

herpes genitalis na počátku porodních stahů. Přesto přibývá případů preventivního nasazení acikloviru u recidivujících herpetických infekcí.

Manifestní infekce HSV u novorozenců jsou indikací k okamžité terapii aciklovirem i. v. v dávkách 20–60 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu nejméně 14–21 dnů. Základem této indikace je virologicky stanovená diagnóza. Orální či lokální virová terapie je v této indikaci neúčinná.

Sexuální partneři s klinickými příznaky by měli být léčeni stejně. U asymptomatických pacientů se doporučuje sérologické vyšetření.

Z hlediska očkovacích látek je v běhu několik studií kandidátních vakcín, na různém stupni testování. V současnosti není na trhu k dispozici žádná vakcína proti HSV, kandidátní vakcíny jsou na různé úrovni testování.

Nicméně v České republice je k dispozici od roku 2009 v rámci léčebného programu přípravky Lupidon H a G (genitální herpes). Přípravky užívají pacienti, kteří trpí v průběhu roku více než osmi rekurencemi a selhává u nich antivirová léčba.

Varicella zoster virus – klinický obraz, diagnostika, léčba

Varicella zoster virus (VZV) způsobuje dvě různé klinické jednotky – varicellu (plané neštovice) jako manifestaci primoinfekce a herpes zoster (pásový opar), který je manifestací reaktivity. Virus byl poprvé izolován Wellerem a Stoddardem v roce 1952, a to z tekutiny kožních puchýřků. Vztah mezi onemocněními herpes zoster a varicellou byl poprvé popsán Bokayem již v roce 1888. Molekulárně genetická analýza nedávné současnosti pak potvrdila, že obě nemoci jsou projevem téhož viru (8).

Plané neštovice jsou v podmínkách mírného pásu typicky sezonním exantémovým onemocněním (papulovezikulární vyrážka) převážně malých dětí do deseti let věku. Jedná se o primární infekci vyvolanou VZV, která u dětí probíhá většinou bez komplikací, nicméně u starší populace je průběh těžší (asi ve 2 %). Vyrážka začíná na hlavě a na trupu a šíří se na končetiny, kde ale vynechává dlaně a chodidla. Dále postihuje i sliznici dutiny ústní, spojivky a genitál.

Přenos se děje hlavně vzdušnou cestou nebo přímým kontaktem s kožními eflorescencemi, kde jsou vstupní branou zejména orofarynx a spojivky, ale možný je i transplacentární přenos. Nakažlivost u imunokompetentních pacientů začíná asi 2 dny před výsevem neštovic a trvá většinou 7 dnů do zasnění všech lézí (krusty virus neobsahují) (8).

Nákaza varicellou v prvních měsících těhotenství může vzácně vést k vrozeným vadám končetin,

lebky, mozku a rozsáhlým jizevnatým změnám na kůži plodu (tzv. kongenitální varicella). Naopak při infekci matky v posledních 2–3 týdnech těhotenství může virus transplacentárně nakazit plod (tzv. neonatální varicella), kdy se dítě s vyrážkou narodí nebo se u něj projeví hned v prvních dnech života. Infekce u těchto dětí je mírněna mateřskými protilátkami a probíhá zpravidla lehce. Pokud matka onemocní varicellou v rozmezí od posledních 5 dnů před porodem do dvou dnů po porodu, nedojde k významnějšímu transplacentárnímu přenosu mateřských VZV protilátek. Průběh onemocnění u novorozence pak bývá těžký a často dochází i k tzv. viscerální varicelle, kdy jsou postiženy parenchymatózní orgány (2).

Mezi nejčastější komplikace varicelly patří sekundární bakteriální infekce, při které může vzácně dojít i k sepsi.

Neurologickou komplikací je encefalitida, která se manifestuje z 50 % jako cerebelitida a ze 40 % jako cerebritida. U dětí do tří let se jedná převážně o cerebelitidu, projevující se třesem, špatnou koordinací pohybů, vertigem, nestabilitou sezení a vrávoravou chůzí. Tento problém se týká 1/4 000 dětí do 15 let věku.

Primární varicella, která hematogenně disseminuje do plic, je typická pro dospělé ve vyšším věku, který je komplikací tohoto onemocnění. Mortalita je vysoká, mezi 10–40 %.

V rámci terapie se podávají obvykle antihistaminika a antipyretika, s výjimkou kyseliny acetylsalicylové, při jejímž podání hrozí zvýšené nebezpečí vývoje Reyeova syndromu. Aciklovir nebo valaciklovir je ordinován jen u komplikací a dále těhotným a imunosuprimovaným jedincům.

V současné době je v České republice k dispozici živá atenuovaná vakcína proti planým neštovicím, nicméně pročkovanost naší dětské populace je stále mizivá. Očkovací schéma bylo před několika lety změněno, na doporučení ACIP (poradní orgán CDC pro problematiku očkování) bylo zavedeno dvoudávkové schéma. První dávka je určena dětem ve věku 12–15 měsíců, druhá pak ve 4.–6. roce věku.

Po primární infekci varicellou dojde k navození latence a virus zůstává v dorzálních spinálních gangliích nebo v gangliu trigeminálním. Při reaktivaci ať už v důsledku podnětu endogenního nebo exogenního charakteru může dojít obvykle v pozdějším věku k rozvoji pásového oparu. Prodromální stadium od prvních příznaků možné reaktivity do plného rozvoje onemocnění je obvykle 7–12 dnů (3).

Pásový opar je často velmi bolestivé zánětlivé onemocnění. Virus se šíří ze spinálních ganglií nebo ganglií mozkových nervů centrifugálně

po nervových zakončeních a vyvolává herpetickou erupci na kůži v příslušném dermatomu. Na trupu je nejčastěji zasažena hrudní nebo bederní krajina a v oblasti hlavových nervů oblast inervovaná trojklanným nervem. Při postižení *nervus ophthalmicus* je výsev eflorescencí nejen na kůži, ale i na spojivkách a rohovce. Postupně může dojít k zánětům duhovky, řasnatého tělesa nebo bělimy a často bývá přidružena obrna stejnostranného lícního nervu. Vzácnější jsou neuritidy zrakového nervu, při kterých dochází k parézám okohybných nervů.

Herpes zoster oticus je charakterizován postižením 2. a/nebo 3. větve trigeminu. Klinická manifestace zahrnuje vedle typických kožních změn parézu lícního nervu, zhoršení sluchu, závratě, tinnitus, hluchotu a přítomnost silné bolesti. Ramsay a Hunt popsali tyto symptomy v roce 1907 jako tzv. Ramsay–Huntův syndrom. Postižení sliznice af-tózními změnami, erozemi, ulceracemi a gingivitidou je pozorováno téměř ve všech případech.

Paréza *nervus facialis* může být provázena vymizením chuti na jazyku a poruchou slzení, někdy se přidruží i poruchy sluchové a vestibulární. Nejčastější komplikace herpes zoster jsou neuralgie, které mohou být akutní – v průběhu onemocnění, nebo chronické postherpetické – po zhojení kožních projevů. Nejčastější je neuralgie trigeminu. Bolesti mohou přetrvávat týdny až měsíce a jejich incidence stoupá s věkem nemocného (nejvíce se vyskytují po 55. roce života). U dětí probíhá zoster často abortivně a bez bolesti (3).

Symptomatická léčba méně závažných infekcí je zaměřena na zmírnění lokálního diskomfortu a tlumení bolesti. Bakteriální superinfekce se léčí antibiotiky a při těžkých stavech se podávají antivirotika – obvykle aciklovir nebo valaciclovir.

Ve fázi klinické studie je v Evropě včetně ČR nová rekombinantní vakcína proti herpes zoster (9) pro skupiny pacientů ve vyšším věku (od 50 let).

Cytomegalovirus – klinický obraz, diagnostika, léčba

Celosvětově rozšířený CMV způsobuje závažné problémy zejména ve skupině imunokompromitovaných pacientů. Jinak je v populaci běžný, promořenost je vysoká, ale symptomaticky se projevuje jen vzácně. U imunokompetentních jedinců může vyvolat infekční mononukleózu. V lidském organismu po primární infekci opět perzistuje ve stadiu celoživotní latence.

Cytomegalovirová infekce se objevuje u transplantovaných pacientů v období mezi prvním až šestým měsícem po výkonu. Za většinu primárních infekcí odpovídá infikovaný transplantovaný orgán dárce. V případě,

že CMV pozitivní orgán obdrží CMV séropozitivní pacient, je infekce výsledkem reaktivace latentního viru nebo méně často reinfekce novým „transplantovaným“ kmenem CMV.

Zhruba čtvrtina transplantovaných pacientů trpí CMV pneumonií, která je důsledkem buď primární infekce, reaktivace a nebo superinfekce. Pravděpodobnost výskytu primární infekce je 60%, reaktivace 20% a superinfekce mezi 20–50% (10). Cytomegalovirus je možno izolovat ze slin, krve, moči a postižených orgánů. Přenos se děje kapénkovou nákazou, přímým kontaktem, pohlavním stykem nebo vertikálně z matky na plod při porodu a mateřským mlékem. Dále pak krevní transfuzí či již zmiňovanou transplantací orgánů. Po nákaze je virus dlouhodobě vylučován močí a slinami.

Světová promořenost v populaci kolísá v závislosti na socioekonomických podmínkách. V rozvojových zemích je veškeré obyvatelstvo starší pěti let již infikováno, ale ve vyspělých zemích je 10–50% dospělých osob CMV negativních. Inkubační doba symptomatického onemocnění je zpravidla 20 až 60 dní (3, 10).

Klinický průběh většinou probíhá skrytě nebo jen s necharakteristickými příznaky.

V těhotenství je CMV jedním z patogenů s vysokým potenciálem pro infekci plodu s následným vývojem kongenitálních malformací. U postižených novorozenců může vyvolat hepatosplenomegalii, mikrocefalii, meningoencefalitidu, mozkové kalcifikace, hydrocefalus, oční léze, psychické retardace a trombocytopenickou purpuru. Až v 25% případů matek infikovaných v prvním trimestru gravidity jeví pak novorozenci následky kongenitálního onemocnění, které se nejčastěji manifestují jako poruchy sluchu a psychomotorická retardace. Toto onemocnění může být také příčinou opakovaných abortů a porodů mrtvých plodů. Při poporodní infekci je viscerální postižení i postižení CNS vzácné. Většinou jde o infekci asymptomatickou, případně se zjišťují některé příznaky infekční mononukleózy (11).

Terapeuticky se u imunosuprimovaných nemocných s vážným průběhem CMV infekce aplikuje foscarnet (2–3 týdny) nebo ganciklovir.

Prevence onemocnění je zásadním opatřením v rizikových případech a spočívá v dodržování standardních zásad hygieny. Pro transplantace je nutné vybírat přednostně séronegativní dárce. Jako prevenci lze podávat vysoké dávky acikloviru transplantovaným pacientům ke snížení nebezpečí výskytu CMV, stejně jako pacientům po transplantaci ledvin od séropozitivních dárců. Aciklovir nefunguje preventivně u HIV pozitivních pacientů. Profylaktické podávání gancikloviru, interferonu a imunoglobulinu je ve svých vý-

sledcích nejednoznačné. Individuální přístup si vyžadují těhotné ženy s CMV infekcí, ale u primární infekce se doporučuje přerušení těhotenství (12).

Virus Epstein-Barrové – klinický obraz, diagnostika, léčba

Evropská populace je virem EBV promořena z 90%. EBV infekce se manifestuje zejména jako infekční mononukleóza, ale infekce tímto virem má vztah k některým nádorovým onemocněním, jako je Burkittův lymfom, nazofaryngeální karcinom a maligní lymfomy u imunokompromitovaných jedinců.

EBV napadá specificky B-lymfocyty hostitele, ale při primární infekci se nejdříve replikuje v epitelálních buňkách nazofaryngu, kde pak perzistuje celoživotně a je s přestávkami uvolňován z orofaryngu. Reaktivace EBV je na rozdíl od HSV nebo VZV nejčastěji subklinická. Okolo 20% zdravých dospělých v populaci je EBV pozitivních (13, 14).

Infekční mononukleóza se vyskytuje na celém světě sporadicky, obvykle v malých epidemiích a zejména v kolektivech mezi dětmi a mládeží (školy, internáty). Zdrojem nákazy jsou nemocní lidé nebo zdraví nosiči a přenos se uskutečňuje slinami. Pro způsob přenosu se toto onemocnění často označuje jako „nemoc z líbání.“ Rychlost šíření infekce v populaci závisí na sociálně-ekonomických a klimatických podmínkách, životních zvycích a hustotě obyvatelstva. Na africkém kontinentu je takřka stoprocentní promořenost EBV již v populaci dětí do 2 let věku. V České republice onemocnělo infekční mononukleózou v roce 2011 celkem 1978 lidí, z toho maximální počet nemocných pocházel z věkové skupiny 15 až 19 let – celkem 812 nemocných. Toto onemocnění je typickou nemocí pubertálního věku, mladistvých, adolescentů mezi 15–24 roky, po 40. roku se prakticky nevyskytuje.

Onemocnění se manifestuje jako protrahovaná angína, vůči které nezabírají antibiotika. Je pro ni typická lymfocytóza v krevním obraze a hepatopatie. Horečky, které mohou dosáhnout až 40 °C, po podání antibiotik neustupují. Někteří pacienti trpí splenomegalií a postižením jater. U klasických případů dochází k edému Waldeyerova lymfatického systému a následná rinolalie je způsobena edémem ucpávajícím nosní průduchy. Vyskytuje se i pseudomembranózní angína, při které se zduřelé povleklé tonzily dotýkají natolik, že spolu s edémem vedou k obstrukci dýchacích cest a k akutnímu dyspnoickému syndromu. Ve výjimečných případech, hlavně u malých dětí, by mohlo dojít i k udušení pacienta. Dalším typickým příznakem je lymfadenitida.

Téměř vždy jsou symetricky zduřeny hlavně uzliny krční, podčelistní, někdy i axilární a inguinální. Třetí až čtvrtý den nemoci se až u 30 % pacientů objevuje petechiální enantém měkkého patra (3).

Onemocnění může probíhat akutně 2 až 3 týdny, popřípadě subakutně a eventuálně i chronicky s hepatální lézí (zejména u pozdě diagnostikovaných onemocnění). Bakteriální nebo virové superinfekce nejsou časté. U závažnějších průběhů mohou nastat komplikace – encefalita, periferní neuropatie, aseptická meningitida, myelitida, obrna hlavových nervů, perikarditida, myokarditida, pneumonitida nebo choreoretinitida a výjimečně i ruptura sleziny.

V diagnostice se stanovuje krevní obraz s diferenciálem, provádějí se jaterní testy a sérologické vyšetření. Změny v krvi pacienta jsou vyvolány působením viru na B lymfocyty. Leukocytóza se pohybuje mezi 10–20 000. V diferenciálu převažují lymfocyty a monocyty nad neutrofily. Jsou také přítomny reaktivní T lymfocyty. S lymfocytózou souvisí i neutropenie, eventuálně lehká trombocytopenie. Jaterní testy jsou abnormální, u 80–90 % pacientů vidíme zvýšené transaminázy. Sérologické testy mohou ukázat přítomnost heterofilních protilátek, zde je ovšem ten problém, že je nevidíme u dětí mladších pěti let. Nicméně velmi důležitým ukazatelem jsou specifické protilátky proti třem antigenům, a to VCA kapsidovému antigenu, EA časnému antigenu a EBNA, tj. jadernému antigenu. Podle kombinace daných protilátek usuzujeme na stadium onemocnění – akutní primoinfekci, latentní perzistenci či reaktivaci EBV.

Léčba tohoto onemocnění je symptomatická. V akutní fázi onemocnění je nutný klidový režim, jaterní dieta, hepatoprotektiva a vitaminy. Při bakteriální superinfekci jsou indikována antibiotika, s výjimkou ampicilinové řady, jejichž aplikace vede u poměrně vysokého procenta těchto pacientů k výskytu makulopapulózního exantému. U závažných komplikací se nasazují kortikoidy (edém hrdla). Imunomodulační léčba je indikována u chronického onemocnění.

Infekce EBV se také dává do souvislosti s Burkittovým lymfomem čelisti, který postihuje převážně africké děti, a nazofaryngeálním karcinomem, jenž je častý u mužů v Číně (15, 16).

HHV-6 – klinický obraz, diagnostika, léčba

Tento virus byl poprvé izolován v roce 1986. Vyskytuje se ve dvou variantách HHV-6A a HHV-6B. Varianta A je izolována ze vzorků imunokompromitovaných pacientů. Varianta B je projevem onemocnění dětí, tzv. *roseola infantum* neboli

„šestá dětská nemoc“. Projevuje se jako nezávažné horečnaté infekční onemocnění kojenců a batolat, které je spojeno s výsevem charakteristického exantému (infekce může proběhnout i bez vyrážky, pouze s horečkami). K málo častým projevům primární HHV-6 infekce patří infekční mononukleóza. U imunokompromitovaných pacientů je infekce spojena se závažným postižením CNS a jater. V těchto případech lze s částečným efektem užít antivirotika, která jsou účinná proti CMV (17). Laboratorní diagnostika na bázi PCR je schopna odlišit obě dvě popsané varianty viru.

HHV-7 – klinický obraz, diagnostika, léčba

O vztahu tohoto viru a lidských infekcí je známo velmi málo. Předpokládá se, že infekce vyvolaná HHV-7 je podobná infekci způsobené HHV-6. HHV-7 byl například zachycen u dítěte s *exanthema subitum*. Jednotlivé kazuistiky také nasvědčují tomu, že HHV-7 může vyvolat encefalitidu nebo hepatitidu (18, 19).

HHV-8 – klinický obraz, diagnostika, léčba

HHV-8 je považován za etiologické agens Kaposiho sarkomu, monoklonálního lymfomu a multifokální Castlemanovy nemoci, které se vyskytují u pacientů s imunodeficiencemi – jako například nemocných po orgánových transplantacích a při HIV infekci. K přenosu dochází pohlavním stykem, kde nejrizikovější skupinu představují homosexuální muži. Za normálních okolností je virus neškodný a zůstává v organismu v latentní podobě po celou délku života. Séroprevalence HHV-8 v populaci severní Evropy a USA se pohybuje mezi 0–5 %. Specificky došlo k nárůstu výskytu zvláště maligní formy HHV-8 pozitivního Kaposiho sarkomu u HIV infikovaných pacientů. Kromě toho existují formy Kaposiho sarkomu na HIV infekci nezávislé. Jih Evropy, kde se vyskytuje relativně benigní „mediteránní“ forma Kaposiho sarkomu, vykazuje séroprevalenci okolo dvanácti procent. V subsaharské Africe, kde se Kaposiho sarkom vyskytuje v typické vysoce maligní formě, se séroprevalence drží na číslech okolo 60 % (18, 20).

Závěr

Mnohé z výše jmenovaných herpetických onemocnění mohou přecházet do chronických problémů a tím velmi zásadně negativně ovlivňovat kvalitu života pacientů. Protilátky proti zmiňovaným lidským herpetickým virům

jsou detekovány běžně u majority populace. To samo o sobě nepředstavuje zásadní problém. Vzhledem k možným onemocněním a komplikacím zvláště ve vybraných skupinách pacientů, jako jsou například imunokompromitovaní, hraje důležitou roli prevence.

Literatura

1. Norberg P. Divergence and genotyping of human alpha-herpesviruses: an overview. *Infect Genet Evol.* 2010; 10(1): 14–25.
2. Weller S. Alphaherpesviruses. *Molecular Virology.* 2011; Caister Academic Press, UK.
3. Mahy BWJ. *Virology.* 2011; Topley and Wilsons, USA.
4. Kington PR, St Leger AJ, Guedon JM, et al. Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave. *Herpesviridae*, 2012; 3(1): 5.
5. Zamora MR. DNA viruses. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32(4): 454–470.
6. Vanderpluy C, Tawfik G, Hervas-Malo M, et al. Empiric acyclovir for neonatal herpes simplex virus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(8): 1278–1282.
7. Takeuchi S, Takasato Y. Herpes simplex virus encephalitis complicated by intracerebral hematoma. *Neurol India.* 2011; 59(4): 594–596.
8. Abendroth A, Arvin AM, Moffat JF. *VZV.* 2011. Springer Verlag Berlin Heidelberg Germany 2010, USA.
9. Gnann JW. *VZV: Prevention through vaccination.* *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55(2): 560–570.
10. Reddehase MJ. *CMV.* 2010. Caister Academic Press Norfolk, UK.
11. Tavares MV, Domingues AP, Tavares M, et al. CMV: is there a place for screening during pregnancy? *Acta Med Port.* 2011; (Suppl. 4): 1003–1198.
12. Cordero ME, Len O. Prevention of CMV infection. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2011; 6: 33–37.
13. Kimura H. Chronic active EBC infection. *Uirusu.* 2011; 61(2): 163–173.
14. Tsao SW, Tsang CM, Pang PS, et al. The biology of EBV infection in human epithelial cells. *Semin Cancer Biol.* 2012; 22(2): 137–143.
15. Han BL, Xu XY, Zhang CZ, et al. Systematic review on EBV DNA in Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in Asian population. *Asian Pac J cancer prev.* 2012; 13(6): 2577–2581.
16. Pan Y, Meng B, Zhong H, et al. Low incidence of EBV positive diffuse large B cell lymphoma of elderly in Tianjin, northern China. *Human Immunol.* 2012; 73(9): 939–945.
17. Patichet S, Kongsangdao S. Viral infection of CNS in children. *J med Assoc Thai.* 2011; 7: 24–31.
18. Wolz MM, Scialis GF, Pittelkow MR. HHV 6, 7 and 8 from a dermatologic perspectives. *Mayo Clin Proc.* 2012; 21. PMID: 22819486.
19. Miranda CM, Torres T, Larranaga LC. Meningomyelitis associated with infection by HHV 7. *Rev Med Chil.* 2011; 139: 1588–1591.
20. Operskalski EA. HHV8 transfusion and mortality. *J Infect Dis.* 2012; PMID 22949305.

Podporováno grantem GAČR P304-10-1161.

Článek doručen redakci: 5. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 9. 11. 2012

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie,
Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany,
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
bostikova@pmfhk.cz