

Herpes zoster, projevy a terapie

MUDr. et MUDr. Pavel Konrád

Kožní ambulance, Černošice

LaserMed, s. r. o., Praha

Herpes zoster (pásový opar) je akutní segmentální onemocnění s kožními a neurologickými projevy většinou typického klinického obrazu a průběhu způsobené virem varicella zoster (VZV) ze skupiny herpesvirů. Je výrazem reaktivity viru, který po primoinfekci plnými neštovicemi přetrvává v senzitivních gangliích lidského těla. K aktivaci dochází vlivem imunosuprese dané věkem, onemocněním, imunosupresivní léčbou nebo jiným zátěžovým faktorem. Řadí se mezi prekancerózy, a proto je doporučeno pacienty po proběhlém pásovém oparu screeningově vyšetřit. Zvláště u imunokompromitovaných jedinců může mít těžší průběh a být spojen s vážnými až letálními komplikacemi. Při výsevu v oblasti hlavových nervů (tzv. herpes zoster trigeminalis) je průběh provázen ještě dalšími projevy v důsledku lokalizace procesu, z nichž závažná mohou být oční postižení a extrémní trigeminální bolestivost. Při nedostatečné nebo pozdě zahájené terapii jsou následnou komplikací postherpetické neuralgie. Vzhledem k intenzitě a době trvání i několika měsíců jsou velmi obtěžující a vyčerpávající. Ve starší literatuře jsou řazeny dokonce mezi příčiny sebevražd. V prevenci pásového oparu se v posledních letech udělal velký pokrok. Článek pojednává o etiologii, klinických příznacích a současných terapeutických doporučeních.

Klíčová slova: pásový opar, klinický obraz, léčba.

Herpes zoster, symptoms and therapy

Shingles (herpes zoster) is an acute segmental disease with skin and neurological manifestations, usually typical of the clinical picture and course, which is caused by the varicella-zoster virus (VZV) of the herpesvirus group. It is an expression of reactivation of the virus, which persists in the sensitive ganglia of the human body after primoinfection with chickenpox. Reactivation occurs as a result of immunosuppression due to age, disease, immunosuppressive treatment or another stress factor. Since it is classified as precancerous, screening patients is recommended after shingles. The course of the diseases may be more severe in individuals with a compromised immune system, and it may even be associated with serious to fatal complications. Due to the location of the process, the course of herpes zoster trigeminalis is accompanied by additional symptoms, the most serious of which may involve eye problems and extreme trigeminal pain. Inadequate or late onset of therapy results in postherpetic neuralgia. Due to the intensity and the fact that it may even last several months, they are very bothersome and debilitating. In the older literature, shingles is even classified as a cause of suicide. Much progress has been made in the prevention of shingles in recent years. This article discusses the etiology, clinical signs, and current therapeutic recommendations.

Key words: shingles, clinical picture, treatment.

Geneze názvu choroby

Herpeton znamená v řečtině lezoucí – průměr k šíření jednotlivých eflorescencí, které postupně přibývají a připomínají hada (Obr. 1). Zoster znamená v řečtině pás – průměr pruhovitého výsevu (1). Tradičně se používá i třetí slovo v názvu choroby, které určuje, jaký dermatom byl zasažen.

Definice

Herpes zoster (pásový opar) je akutní segmentální onemocnění s kožními a neurologickými projevy většinou typického klinického obrazu a průběhu způsobené virem *varicella zoster* (VZV) ze skupiny herpesvirů (Obr. 2).

Historie

Onemocnění bylo známo již ve středověku. Objev, že centrum onemocnění se nachází ve spinálních gangliích poprvé popsal v roce 1848 von Bärensprung a nazval onemocnění ganglionitis acuta posterior (1). Vztah mezi herpes zoster a varicelou byl objasněn pra-



MUDr. et MUDr. Pavel Konrád
Kožní ambulance, Černošice; LaserMed, s. r. o., Praha
pavel.konrad@volny.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(4):212-218

Článek přijat redakcí: 20. 5. 2023

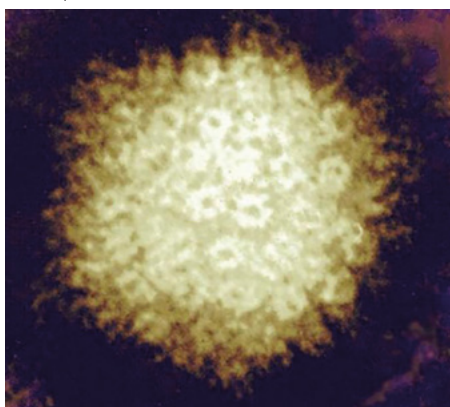
Přijato k tisku: 23. 6. 2023

INZERCE

Obr. 1. *Herpes zoster – herpetiformní (plazovité) šíření eflorescencí (archiv autora)*



Obr. 2. *Varicella zoster virus – elektronový mikroskop*



Obr. 3. *Prof. Thomas Huckle Weller – laureát Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu, 1954*



cemí von Bókaye v roce 1888 (publikováno v roce 1909).

O něco později potvrdil Lipschütz, že histologický obraz kožních lézí herpes zoster a varicely je shodný. Kundratitz v roce 1925 objasnil infekčnost onemocnění, v roce 1906 americký patolog Tyzzler pracující na Filipínách poprvé popsal identický histologic-

ký obraz kožních projevů herpes zoster a varicely. Sérologický vztah mezi herpes zoster a varicelou byl objasněn v roce 1934 Amiesem a virus byl poprvé vizualizován v roce 1943. Izolace VZV na buněčných kulturách se zdárla v roce 1958 Wellerovi (Nobelova cena) (Obr. 3), genom VZV byl objasněn Davisonem a Scottem v roce 1986. Neurologické změny v segmentu s kožním výsevem herpes zoster zjistil v roce 1831 Richard Bright, a téměř o 30 let později v roce 1862 Baresprung popsal zánětlivé změny v odpovídajících spinálních gangliích. Elektronmikroskopický a histologický průkaz VZV v sensorickém gangliu n. trigeminu jako první podal v roce 1972 Esirini a Tomlison (2).

Etiologie a patogenese

Herpes zoster je jedno z tzv. herpetických onemocnění, tedy onemocnění způsobené početnou skupinou herpetických virů. Herpetické viry jsou DNA viry. Jejich genom tvoří molekula DNA. Mají složitou strukturu a patří k největším známým virovým agens vůbec. Poté, co infikují hostitele, mají schopnost dlouhodobě přežívat v jeho buňkách a za určitých okolností, jako je mimo jiné aktuální stav imunity hostitele, ale i dalších faktorů, jsou schopny reaktivace. Primoinfekce může proběhnout i latentně (např. u HSV 1 až v 95 %, u VZV velmi vzácně) nebo jen s minimálními netypickými příznaky. Inkubační doba je 7–14 dní. Po primoinfekci zůstávají viry v organismu trvale přítomny. Lidské herpesviry jsou řazeny do 3 podskupin: *alphaherpesviridae*: herpes simplex virus typ 1 (HSV 1), herpes simplex virus typ 2 genitalis (HSV 2), *varicella zoster virus* (VZV), *betaherpesviridae*: cytomegalovirus (CMV), lidský herpetický virus typ 6 (HHV-6), lidský herpetický virus typ 7 (HHV-7) a *gamaherpesviridae*: virus Epsteina a Barrové (EBV) a lidský herpetický virus typ 8 (HHV-8). Z vybraných lidských virů: alfa herpesviry (HSV 1, HSV 2, virus varicely zosteru), a také CMV ze skupiny beta herpesvirů jsou obecně vysoce nakažlivé. Přenášejí se buď přímým kontaktem nebo respirační cestou. Jedná se o vysoce infekční agens. Celosvětově patří mezi nejrozšířenější virová agens v lidské populaci. Člověk je jejich jediným rezervoárem (3).

Klinický obraz

Onemocnění předchází stadium prodromů, pro které je typická únava, subfebrilie, bolesti hlavy a svalů, zajímavostí jsou pacienty uváděné děsivé sny před výsevem.

Již před erupcí vezikul pociťuje nemocný nepříjemné změny citlivosti na kůži, sníženou nebo naopak zvýšenou citlivost na tlak, a to i dotekem pouhého oblečení. Bolest může být někdy natolik výrazná, že může imitovat například migrénu, kardiální bolesti, žlučnické či ledvinové koliky, vertebrogenní algický syndrom či odontogenní bolesti (4).

Typické kožní projevy začínají jako erytémové makuly, papuly či plaký, a na nich se v průběhu 12–24 hodin tvoří herpeticky uspořádané puchýřky (Obr. 4). Jsou uspořádány do různé velikých skupinek, i když některé se mohou vyskytovat také solitárně (Obr. 5). Jejich velikost je od několika mm, krytba je zprvu napjatá, později v centru vkleslá, obsah je zprvu čirý, pak se postupně kalí. Po prasknutí puchýřků a obnažení spodiny se tvoří rozsáhlé mokvavé léze mapovitého tvaru (Obr. 6). Po vysušení ložiska zasychají a mění se v krusty. Po odloučení krust ještě dlouhou dobu přetrvávají barevné změny, tzv. pozánětlivé pigmentace. Výsev je postupný, takže v zasažené oblasti jsou patrné morfy různého stadia vývoje. Průběh i klinický obraz se mohou od „typického“ poněkud lišit. Odlišnosti mohou být v rozsahu výskytu, v kožních lézích, v celkovém průběhu i v dalších projevech. Může se vyskytnout herpes zoster multiplex, kdy je postiženo více dermatomů, nebo vzácný herpes zoster bilateralis s oboustranným postižením. U jedinců těžce imunosuprimovaných může nastat i varianta diseminovaného zosteru. Existuje i tzv. herpes zoster sine herpete, který se projevuje pouze pocitovými projevy a bolestmi různého charakteru v zasažené lokalitě, ale bez puchýřnatého výsevu. U herpes zoster haemorrhagicus jsou puchýře naplněné krví, může se vyvinout i herpes zoster gangraenosus, s gangrenózní spodinou puchýřů. V tomto případě onemocnění zanechává jizvy. Vyskytuje se spíše u osob s výraznější imunosupresí (5, 6). U pacientů s HIV/AIDS mívá infekce těžký průběh, bývá postiženo několik dermatomů, vznikají rozsáhlé hemoragické léze až nekrózy, projevy se špatně hojí, rozvíjejí se orgánová postižení (encefalitida, keratitida,

INZERCE

Obr. 4. Herpes zoster – akutní výsev vezikul, místy již s prasklou kryptbou (archiv autora)



Obr. 5. Herpes zoster – iniciální papulo-vezikulární výsev (archiv autora)



Obr. 6. Herpes zoster – následné mapovité eflorescence (archiv autora)



Obr. 7. Phytophotodermatitis – může imitovat výsev herpes zoster (archiv autora)



intersticiální pneumonie). Jiné příznaky i následky mohou vznikat při výsevu pásového oparu v oblasti hlavy.

Herpes zoster ophthalmicus (I. větev n. trigemini) je výsev nejen na kůži, ale také na oku, je provázen očním postižením. Mohou být postiženy všechny struktury oka, virus může způsobit záněty předního segmentu oka (spojivky, duhovky, rohovky, skléry) i zadního očního segmentu s poruchou vizu. Výsev herpetických morf na špičce nosu se označuje jako Hutchinsonovo znamení a indikuje vyšší riziko postižení očních struktur. Projevuje se výraznou bolestivostí, otokem víček, slzením, při zasažení větví n. nasociliaris (což je provázeno Hutchinsonovým znaméním) jsou postiženy struktury oka, v tom případě se může rozvinout ulcerózní keratitida, skleritida, uveitida, vzácněji i léze n. optici, glaukom, ptóza víčka, jizvení až slepota (6, 7).

Herpes zoster maxillaris (II. větev n. V) a mandibularis (III. větev n. V) je spojen s výsevem nejen na kůži obličeje, tváře a brady, ale také na sliznici dutiny ústní a jazyka, s erozemi až ulceracemi, vzácně i s rozvojem těžké gingivitidy. Při herpes zoster v oblasti n. facialis bývá výsev vezikul v zevním zvukovodu, otalgie, ztráta chuti v předních 2/3 jazyka a může být spojen i s parézou n. facialis. Herpes zoster oticus, který má výsev v oblasti n. facialis (n. VII) a n. vestibulocochlearis (N. VIII), je známý jako syndrom Ramsey Hunt. Jde o výsev ložisek v oblasti Ramsey Huntovy senzitivní zóny (oblast ušního boltce, zevního zvukovodu, processus mastoideus), postižení zevního, středního i vnitřního ucha, paréza lícního nervu. K příznakům Ramsey Huntova syndromu patří otalgie, tinnitus, nystagmus, vertigo, poruchy sluchu, snížená tvorba slin a slz. Herpes zoster laryngis v lokalizaci n. glossopharyngeus (n. IX) a n. vagus (n. X) postihuje hrdlo, mandle, patro (6, 8). Výsev je infekční, i když nedosahuje takové infekciozity, jako je tomu v případě varicely. Pásový opar může recidivovat (6, 8).

Diagnostika

Pásový opar je diagnostikován v první řadě na základě klinického obrazu, který bývá do značné míry typický. V anamnéze bývají údaje o nedávno prodělaném onemocnění, zátěžové situaci, velkém fyzickém vypětí (např. po absolvování maratónského běhu),

psychickém vypětí či traumatu. Diagnostické obtíže mohou vznikat v počátku, při úvodních prodromálních bolestech, které předcházejí výsevu, a které mohou budít podezření na somatická onemocnění (např. srdeční záhať). Při diseminovaném oparu je potřeba rozlišit jiný diseminovaný exantém. Při přímém průkazu je z puchýřků možné izolovat virus.

Při nepřímém průkazu infekce VZV je potřeba prokázat signifikantní vzestup titru protilátek proti VZV. Při onemocnění pásovým oparem jsou protilátky přítomny na počátku onemocnění a titry stoupají rychleji a dosahují vyšších hodnot. Vyšetření specifických protilátek nemá velký význam, neboť jsou přítomny anamnestické protilátky po prodělané varicelle a protilátková odpověď je nespolehlivá. K vzestupu titru přítomných protilátek proti VZV může dojít i během první infekce virem HSV (3).

Dále je možná detekce DNA herpetických virů metodou PCR (polymerase chain reaction) ze séra nemocného.

Diferenciální diagnóza

Při samotné typické erupci nečiní diagnostika pásového oparu potíže. Před jeho výsevem na hrudníku nebo na zádech mohou bolesti imitovat vertebrogenní algický syndrom, radikulopatii nebo již zmíněný infarkt myokardu. Při výsevu v oblasti zvukovodu může být podezření na otitidu jiné etiologie. Především při onemocnění herpes zoster sine herpete a serózní meningoencefalitidě je třeba uvažovat i o této etiologii. Kožní změny malého rozsahu mohou být zaměněny za opar vyvolaný herpes simplex (5). Někdy může i phytophotodermatitis při výsevu s puchýři imitovat pásový opar (Obr. 7).

Terapie

V lokální terapii při akutní, mokravé fázi, využíváme vysychavých schopností galenických forem, které obsahují vodnou složku (ctíme známé dermatologické pravidlo na mokré mokré). Pro ambulantní terapii jsou tedy nejvhodnější galenické formy spreje a pasty. Z účinných látek se doporučuje zinek v 10% koncentraci (např. Cutozinc® 10% spray), 2–3% ihtammol (např. Cutozinc® Ichtamo spray), 1–3% tetracyklin a stříbro (např. Silvertan® pasta). U hospitalizo-

INZERCE

vaných pacientů lze aplikovat zdravotnickým personálem vysychavé obklady (např. Jarishův roztok, 3% borová voda) (2, 4). Lokální antivirotika mají pouze omezený význam, stejně jako u terapie herpes labialis a genitalis (2, 4). Před každou další aplikací dermatologik je doporučeno použít k omytí ložisek dedikované antiseptické syndety bez obsahu sodium laurith sulfátu (např. Cutosan® mycí gel). Tímto způsobem jednak mechanicky odstraňujeme starší vrstvy extern, čímž zamezujeme nechtěné okluzi a zároveň přímo dezinfikujeme postižený povrch kůže. Oba mechanismy působí synergicky proti vzniku impetiginizace, časté komplikace při hojení pásového oparu.

V celkové terapii jsou nejúčinnější antivirotika. Systémová terapie antivirotiky zmírňuje průběh onemocnění a snižuje výskyt a závažnost postherpetických neuralgií. Ideálně by měla být zahájena do 72 hodin od začátku onemocnění, ale v případě, že se tvoří nové léze, kdykoliv v průběhu. Acyklovir (např. Herpesin tbl., Zovirax tbl.) byl prvním antivirotikem v terapii infekce HSV a VZV. Existuje i jeho intravenózní forma, které se využívá při hospitalizaci u nejtěžších případů. Chemicky jde o analog guanosinu, působí jako falešný nukleotid. Fosforylací se mění na účinnou látku acyklovirtrifosfát. Trojnásobné fosforylace se účastní jak intracelulární enzymy, tak virová thymidinkináza. Acyklovirtrifosfát poté blokuje virovou DNA polymerázu, a tím vede k ukončení (terminaci) replikace viru. Dosahuje účinných koncentrací pouze v infikovaných buňkách, proto je jeho toxicita pro organismus nízká. Rezistence k acykloviru se popisuje zvláště u imunosuprimovaných

osob. Acyklovir se podává u mírnějších forem perorálně v dávce 800 mg 5× denně (po 4 hodinách s noční pauzou 8 hodin) po dobu 7 dnů, balení obsahuje 35 tablet po 800 mg a dávkování je uzpůsobeno (9). Tato dávka nemá být při terapii pásového oparu nižší. U těžších forem se podává acyklovir intravenózně. I u imunokompetentních osob má podání acykloviru význam, neboť zkracuje dobu hojení kožních lézí a představuje prevenci nebo alespoň zmírnění postherpetických neuralgií. Acyklovir je určen v léčbě VZV pro dospělé a děti i mladší než 2 roky

Modernějším antivirotikem je aktuálně doporučovanější valacyklovir (např. Valaciclovir Mylan 500 mg tbl.). Je proléčivem acykloviru. Je odvozen z acykloviru navázáním valinu. Tím se zvyšuje jeho biologická dostupnost a je možno jej podat s dobrým efektem později než acyklovir. Mechanismus účinku je stejný s acyklovirem. U pásového oparu se podává 3 × 1 000 mg denně (2-2-2) po dobu 7 dnů. Balení obsahuje 42 tablet po 500 mg a dávkování je uzpůsobeno (10, 11).

Dobrý efekt i jako prevence postherpetických neuralgií přinesla přídatná terapie kombinací vitaminů B (Milgamma N cps.). Jedná se o kombinaci derivátu vitaminu B₁ (benfotiamin), B₆ (pyridoxini hydrochlorid) a vitaminu B₁₂ (cyanocobalamin), které jsou důležité pro metabolismus nervových buněk. U pásového oparu se doporučuje užívat společně s antivirotiky v dávkování 1-1-1 a terapii poté prodloužit alespoň na 30 dnů. Součástí terapie jsou s výhodou imunostimulanty (inosin pranobex – Isoprinosin tbl.). Při bolestech používáme analgetika, v běžné pra-

xi paracetamol, NSA, nimesulid, nebo slabé opioidy, např. tramadol. Při těžších bolestech nebo při těžkých postherpetických neuralgiích se podávají silné opioidy, tricyklická antidepresiva nebo antiepileptika. V závislosti na lokalizaci a tíži postižení se uplatňuje mezioborová spolupráce, které se účastní kromě dermatologa také infektolog, neurolog, specialista na léčbu bolesti, oftalmolog nebo otorinolaryngolog (2).

Závěr

Herpes zoster je onemocnění především vyššího věku a osob s dalšími přidruženými chorobami. I běžný nebo obvyklý průběh může být pro pacienta obtěžující a omezující, zvláště když je akutní fáze následována i několik měsíců trvajících bolestmi – postherpetickými neuralgiemi. Nově je možné očkování přímo proti pásovému oparu neživou vakcínou. Kombinací VZV specifického antigenu (gE) s adjuvantním systémem (AS01B) je vakcína navržena tak, aby indukovala antigenní specifickou buněčnou a humorální imunitní odpověď u jedinců s již existující imunitou proti VZV. Je určena k prevenci herpes zoster a postherpetických neuralgií s onemocněním herpes zoster souvisejícími. Je určena k imunizaci osob 50 let věku a starších a dospělých ve věku 18 let nebo starších se zvýšeným rizikem herpes zoster (13).

Moderní vakcinací lze dosáhnout omezení výskytu onemocnění samotného, v případě, že dojde k jeho rozvoji, zmírnění průběhu a následných potíží typu postherpetických neuralgií.

LITERATURA

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H. Dermatologie a venerologie. Martin: Osveta; 2001.
2. Pospíšilová A. Herpes zoster. Med. praxi. 2009;6(1):38-41.
3. [Internet] Holub M. Herpetické infekce. Available from: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/herpeticke-infekce-419306>.
4. Schimerová P. Herpes zoster – klinický obraz, možnosti terapie

a prevence. Dermatol. praxi. 2017;11(3):115-119.

5. Roháčková H. Pásový opar a současný pohled na jeho léčbu. Dermatol. praxi. 2015;9(3):165-166.
6. Boštíková P. Vybrané virové a bakteriální perinatálně přenosné infekce – 2. část: Herpetické viry. Pediatr. praxi. 2015;16(4):227-230.
7. Zimová J. Herpes zoster – pásový opar aktuálně a přehledně. Dermatol. praxi. 2012;6(2):91-99.

8. Štroflová H, Svozílková P. Herpes zoster virus a oční postižení. Interní Med. 2014;16(4):159-162.

9. SPC Herpesin 400 mg, říjen 2020.

10. SPC Valaciclovir Mylan 500 mg, prosinec 2022.

11. SPC Valtrex, září 2021.

12. SPC Zostevir, 15. 1. 2016.

13. SPC Shingrix, prosinec 2022.