

INFEKCE NERVOVÉHO SYSTÉMU VYVOLANÉ HERPETICKÝMI VIRY

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí FN Na Bulovce, Praha

Onemocnění nervového systému vyvolaná některými z infekčních agens jsou poměrně častá. Jejich tíže kolísá od relativně lehkých průběhů až po stavy ohrožující život nebo vedoucí dokonce ke smrti postiženého. Škála vyvolavatelů je velmi široká a zahrnuje jak viry, tak bakterie, parazity či mykotická agens. Jedněmi z možných patogenů z říše virů jsou viry herpetické, které jsou v lidské populaci běžné a řada z nich osidluje člověka již ve velmi raném věku. Onemocnění jimi vyvolaná mohou být jak projevem primoinfekce tak reaktivace viru.

Klíčová slova: herpetické viry, infekce nervového systému, encefalitida, meningitida, prevence.

Med. Pro Praxi 2008; 5(3): 117–118

Etiologie

V současné době je známo osm lidských herpetických virů. Jde o herpes simplex typ 1 (HSV 1) labialis, herpes simplex typ 2 (HSV 2) genitális, varicella zoster virus (VZV), Epstein Barrové virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), další 3 viry jsou označovány číslicí jako 6., 7. a 8. lidský herpetický virus (HHV 6, HHV 7, HHV 8).

Herpetické viry patří mezi DNA viry s výrazným cytopatickým efektem. Rozdělují se na alfa, beta a gamaherpesvirinae.

Epidemiologie

Cesta nákazy se u jednotlivých herpetických virů liší. HSV 1 se přenáší užším kontaktem – slinami či slinami potřísněnými předměty. HSV 2 patří mezi choroby sexuálně přenosné a šíří se tedy pohlavním stykem, event. při porodu z matky na dítě. K nákaze virem EBV dochází nejčastěji také při užším styku, jedna z klinických forem infekční mononukleóza je také označována jako nemoc z líbání. Virus se tedy přenáší slinami a jimi potřísněnými předměty, na bližší vzdálenost pravděpodobně i aerosolem. CMV virus se může přenášet toutéž cestou, ale dále i krevními deriváty. Ohrožení jsou nemocní v dialyzačním programu. Onemocnění vyvolaná VZV patří k nejinfekčnějším vůbec. Virus se šíří vzduchem a k infekci není potřeba úzký kontakt. Také HHV 6, 7 a 8 se šíří aerosolem.

Patogeneze

Herpetické viry po vniknutí do organismu člověka neopouštějí, ale zůstávají přítomny dále v latentní formě. Mohou zůstat po celou dobu inaktivní, ale mohou se také aktivovat a projevit se klinickou manifestací. Primoinfekce je u některých z herpetických virů ve většině případů inaparentní (HSV 1, EBV, CMV), u jiných jsou bezpříznakové projevy vzácné (VZV). Mechanismus nákazy je u HSV 1 a HSV 2 podobný. Oba viry se po infektu množí v mukoepteliálních buňkách, což může vést ke klinickým projevům, poté

zůstávají v latentní podobě v nervové tkáni. HSV 1 ve většině případů v horní polovině těla, HSV 2 v dolní. U HSV 2 je uváděn větší potenciál k virémii a k vyššímu procentu klinické manifestace ve formě chřipkovitých potíží (5). VZV je akvírován inhalační cestou a primoinfekce začíná na sliznici respiračního traktu. Virus se dále šíří krví a lymfatickými cestami do buněk retikuloendotelové soustavy. Sekundární virémie nastane po několika dnech, kdy se virus šíří do kůže a výsledkem je klinická manifestace onemocnění. Po proběhlé primoinfekci zůstává virus v latentní podobě v gangliích nervové tkáně. EBV je adaptován na B buňky lymfatického systému. Virus se množí v epitelální tkáni orofaryngu či tonzilách a dostává se jednak zpět do slin a jednak dochází k virémii a k rozšíření viru na další B lymfocyty lymfatické tkáně. Po zbytek života přetrvává virus v paměťových B buňkách. Patogeneze u CMV viru je v mnoha ohledech podobná ostatním herpetickým virům. Jde o virus též perzistující v lidských tkáních, kam se šíří infikovanými buňkami především lymfocyty. Reaktivuje se často u imunokompromitovaných nemocných např. po transplantacích, infekci HIV aj.

Klinický obraz

Všechny herpetické viry mohou být vyvolavatelé neuroinfekcí. U některých z nich se jedná o zcela výjimečnou situaci, u jiných není postižení nervového systému vzácností. Také tíže onemocnění významně kolísá. Zatímco u některých jde velmi často o onemocnění ohrožující člověka na životě, u některých z nich jsou komplikace spíše vzácností. Významnou roli hraje i imunologický status nemocného. Infekce vyvolané HSV 1 a 2 se mohou projevit jako aseptická meningitida, encefalitida, myelitida, radikulitida a neuritida lícního nervu, popsána byla též polyradikuloneuritida. K postižení nervového systému může dojít v rámci primoinfekce i reaktivace viru. Zatímco u infekcí vyvolaných HSV 1 nejsou většinou přítomny kožní projevy, u infekcí vyvolaných genitální formou viru je často nalézána i kožní léze. Vznik neuroin-

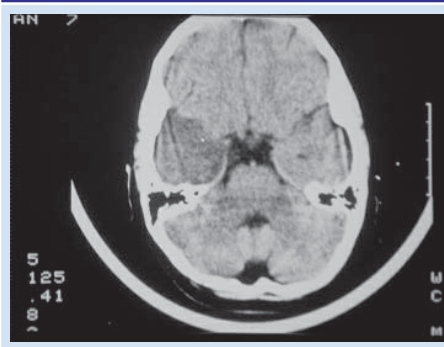
fekce je průměrně 3–12 dní po objevení se kožních příznaků (4). Genitální forma HSV vede častěji k meningitidě, jejíž průběh bývá příznivý. Výjimkou je onemocnění u novorozenců, kdy k nákaze dochází v průběhu porodu. Vzniklá encefalitida může vést až k rozvoji malatických ložisek v mozku. Většina dětí, které přežijí, má trvalé následky (1). Také myelitida, která může mít transversální charakter je popisována v rámci infekce HSV 2. Dochází při ní k poruchám inervace dolních končetin, které mohou zanechat i dlouhodobé následky. Recidivující meningitidy vyvolané HSV jsou označovány jako Mollaretova meningitida. Encefalitida vyvolaná častěji virem HSV 1 (95 %) patří k nedramatičtěji probíhajícím nehnisavým zánětům nervové soustavy. Může k ní dojít v rámci primoinfekce či reaktivace viru. Její začátek je rychlý, často bývá spojen s křečemi, poruchami vědomí kvalitativního či kvantitativního charakteru. Velmi často bývá přítomna vysoká horečka, ale někdy může být nemocný i subfebrilní. Při zánětu dochází k hemoragickým nekrotickým mozkoměkkým tkáním. Postižen bývá nejčastěji temporální, méně často frontální či parietální lalok. Až 20 % končí úmrtím, u přeživších bývají časté následky (6). VZV vyvolává při primoinfekci plané neštovice, při reaktivaci se u postiženého objeví pásový opar. Obě klinické jednotky mohou být komplikovány postižením nervového systému. U planých neštovic jde o encefalitidu, akutní cerebellární ataxii, polyradikuloneuritidu, vzácně encefalitidu. U dospělých jde častěji o encefalitidu. Dochází k ní u 0,1–0,2 % postižených. Projevuje se poruchami vědomí, těžkými bolestmi hlavy a zvracením. Mortalita se pohybuje kolem 5 % a u přeživších jsou zhruba ve 20 % pozorovány následky (4). Akutní cerebellární ataxie je naproti tomu onemocněním s příznivým průběhem. Dochází k ní především u dětí a může se objevit až do 21 dní po erupci vyrážky, ale i týden před výsevem. Projevuje se třesem, ataxií, poruchami koordinace, nestabilitou ve stoji a chůzi. Komplikací pásového oparu je encefalitida, meningitida, myelitida, obrna lícního nervu

při herpes zoster oticus (Ramsay Huntův syndrom). Průběh encefalitidy a meningitidy bývá příznivý. Při aktivaci viru v oblasti nervových ganglií na hlavě je pozitivní likvorový nálezh prakticky pravidlem. Úplná reparace inervace lícinným nervem může být dlouhodobá. Při manifestaci v podobě herpes zoster ophthalmicus dochází ke granulomatózní cerebrální angiitidě. Primoinfekce virem EBV je nejčastěji bez klinické manifestace, typickým klinickým projevem je infekční mononukleóza. Promoženo je 90 % dospělé populace. Pokud dojde k postižení nervové soustavy jedná se nejčastěji o meningitidu, encefalitidu či polyradikuloneuritidu. U nemocných s HIV infekcí je virus obviňován ze spolupodílu na vzniku primárního mozkomíšního lymfomu (2). Také při CMV infekci může dojít k meningitidě, encefalitidě, která je často provázena retinitidou, či k polyradikuloneuritidě. Imunosuprimované osoby mohou mít příznivý průběh postižení mozku s postupně nerůstajícími neurologickými projevy, objeví se zmatenost, letargie, rychlý rozvoj demence. Může dojít i k myelitidě s rozvojem paretických projevů. HHV 6 a HHV 7 jsou příčinou 6. dětské exantémové nemoci. Vzácně se jako komplikace může vyskytnout meningitida či encefalitida. HHV 8 je dáván do spojitosti s AIDS-demencí komplexem a vznikem mozkomíšního lymfomu.

Laboratorní nálezy a diagnostika

Nálezy v periferní krvi u herpetických infekcí nevybočují z hodnot zaznamenávaných u jiných virových onemocnění. To znamená, že zánětlivé parametry se zvyšují jen mírně (C reaktivní protein, sedimentace) nebo zůstávají i v normálních hodnotách. V krevním obraze je normální počet bílých krvinek s převahou lymfocytů v diferenciálním rozpočtu. Výjimkou je infekce EBV, kdy může být počet bílých krvinek zvýšen a v diferenciálním rozpočtu nacházíme lymfoidní monocyty, jichž může být 10–15 %. Ani nálezy v mozkomíšním moku nejsou po stránce cytologie a biochemie odlišné od jiných aseptických neuroinfekcí. Při meningitidě je v mozkomíšním moku nalézána proteinocytologická asociace. Hladina bílkoviny se pohybuje kolem 1 g/l, elementy jsou převážně buňky monocytární řady. Počítáno ve Fuchs Rosenthalově komůrce, jejich počet dosa-

Obrazek 1. Postižení levého temporálního laloku při infekci vyvolané HSV-1



huje desítek až stovek/mm³. Při encefalitidě může být počet elementů i normální. V případě polyradikuloneuritidy je v mozkomíšním moku zachycena proteinocytologická disociace, obvykle s několika gramy bílkoviny a normálním cytologickým nálezem. Pomocnými vyšetřeními jsou zobrazovací metody. U akutně probíhajících meningitid či encefalitid je při CT či MR zachycen otok mozku, někdy i s útlakem komorového systému či s přetlakem na méně postiženou stranu. U encefalitidy vyvolané HSV 1, kdy dochází k nekróze mozkové tkáně, se v postiženém místě objeví ložisko, které je však patrné až s určitým časovým odstupem, který v případě MR je kolem 2–3 dnů, v případě CT 5 dnů, některé zdroje uvádí až 7 dnů (3). Vzhledem k tomu, že promoženo populace herpetickými viry je vysoké a to u některých už v dětském věku (HSV 1), u dalších je promoženo většina populace nad 20 let (EBV) má vyšetřování protilátek proti herpetickým virům u neuroinfekcí význam jen u některých z nich (HHV 6, HHV 7). S výhodou je však využíváno přímé detekce virů. Lze provést vyšetření mozkomíšního moku pomocí elektronového mikroskopu, ale daleko více je v současné době využíváno genetických sond, tj. polymerázové řetězové reakce.

Léčba

Herpetické infekce na rozdíl od většiny jiných virových nemocí jsou kauzálně ovlivnitelné. K dispozici je několik virostatik, jež jsou v léčbě využívány. Především u neuroinfekcí vyvolaných HSV 1 platí, že musí být použita už při pouhém podezření na tuto

etiologii v dostatečné dávce po dostatečně dlouhou dobu. To znamená, je-li přijat pacient s nehnisavým zánětem mozku či mozkomíšních blan, který má rychlý průběh, v úvodu křeče, bezvědomí apod., je nutno přistoupit k zajišťovací léčbě virostatikem ihned a nečekat až do potvrzení diagnózy. Používán je parenterálně acyclovir 10 mg/kg 3× denně 14–28 dní. Pokud se nepotvrdí HSV etiologie, je léčbu virostatikem možno ukončit. U neuroinfekcí vyvolaných VZV je indikována rovněž terapie acyclovirem ve stejné dávce po dobu 7–10 dní. K dispozici jsou dále virostatika famciclovir, adenosin arabinosid, které mají menší účinnost a také jsou méně využívány. K léčbě neuroinfekcí se nepoužívají vůbec. Cidofovir, ganciclovir a foscarnet je účinný u infekce CMV, famciclovir, aciclovir a valaciclovir u VZV, adenin arabinosid, aciclovir, ganciclovir je in vitro účinný u EBV. Obecně se dá říci, že virostatika jsou jednoznačně indikována u neuroinfekce HSV 1. U ostatních je potřeba přihlídnout k průběhu onemocnění, imunologickému stavu nemocného apod. Kromě kauzální léčby herpetických infekcí jsou u neuroinfekcí podávány další přípravky dle symptomatologie onemocnění, tj. přípravky působící proti mozkomušnému edému, antipyretika, antiemetika, analgetika apod. Podání kortikosteroidů má dobrý efekt u akutní cerebellární ataxie.

Prevence

Herpetické infekce nepatří až na malé výjimky k preventabilním. Očkování je možné v současné době pouze u VZV. Jde o živou očkovací látku, která se aplikuje ve dvou dávkách (Varilrix) u osob starších 12 let. U menších dětí se provádí očkování jednou dávkou. Při kontaktu imunokompromitovaného nemocného s varicellou lze použít také specifický hyperimunní globulin. K dispozici je dále vakcína proti herpes zoster (Zostavax), která je indikována u osob starších 60 let a lidí s poruchou imunity jako prevence herpes zosteru.

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: hana.rohacova@fnb.cz

Literatura

1. Bartošová D. Dětské infekční nemoci. Praha: Galén, 2003.
2. Černý R, Machala L. Neurologické komplikace HIV/AIDS. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2007.
3. Duniewicz M, Adam P. Neuroinfekce. Praha: Maxdorf, 1999.

4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practise of Infectious Disease. Chap. 131.
5. Murray RM, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Mikrobiology. Elsevier Mosby, Fifth Edition, 2005.
6. Roháčová H. Neuroinfekce, minimum pro praxi. Praha: Triton, 2001.