

Herpetické infekce zevního genitálu

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.
Urocentrum Praha

Člověka může infikovat minimálně osm herpetických virů. Primoinfekcí virem varicella zoster bývá vyvoláno vysoce nakažlivé onemocnění – varicela, a aktivací latentně přítomného viru je aktivována neurokutánní forma herpes zoster, jejíž projevy mohou být i v průběhu nervů v oblasti zevního genitálu. Častější příčinou ulcerózních lézí genitálu jsou infekce vyvolané virem herpes simplex 1 a 2. Incidence herpetických infekcí v oblasti genitálu zvolna narůstá jak u případů vyvolaných HSV-2, tak i u onemocnění vyvolaných HSV-1. Diagnostické možnosti herpetických infekcí se významně rozšířily, léčbou volby u akutních i recidivujících infekcí je antivirová terapie. Problémem jsou recidivující infekce vyvolané typem 2, u kterých může být indikováno profylaktické podávání virostatik. Nicméně u imunologicky nealterovaných nemocných je podávání a prospěšnost protivirotických léků diskutabilní. Úspěšně může být podána i preventivní vakcína proti HSV-2 u herpes naivních pacientů. Recidivující herpetické infekce, stejně jako další chronická zánětlivá onemocnění dolních močových cest, provází dopady do psychosociální a socioekonomické oblasti.

Klíčová slova: herpetické infekce, HSV, virostatika.

Herpes infections of external genitals

At least eight herpes viruses are capable of infecting humans. Varicella zoster virus primarily causes chickenpox, a highly contagious disease, and the activation of a latently present virus causes a neurocutaneous herpes zoster form which may be manifested in the nerves in the area of the external genitals as well as in other locations. Ulcerative genital lesions are more commonly caused by infections with herpes simplex virus types 1 and 2. The incidence of genital herpes infections is slowly increasing. The increase is apparent in both HSV-2 related cases and HSV-1 related diseases.

Diagnostic options of herpes infections have expanded considerably. Antiviral therapy is the first-choice treatment for both acute and recurrent infections. Recurrent type 2 infections are of concern in which a prophylactic administration of virostatics may be indicated. In immunologically unaltered patients, however, the administration and benefit of antiviral drugs is controversial. Preventive vaccination against HSV-2 can be given with success in herpes-naïve patients. Recurrent herpes infections as well as other chronic inflammatory diseases of the lower urinary tract are associated with psychosocial and socioeconomic impacts.

Key words: herpes infections, HSV, virostatics.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(1): 25–28

Úvod

V současnosti je známo více než 80 herpetických virů, minimálně 8 z nich má schopnost infikovat člověka. Některým z nich (např. HV4, HV8) jsou připisovány onkogenní vlastnosti. Infekce HSV (herpes simplex virus) svou prevalencí v populaci připomíná spíše promoření. Přesná data však nejsou známa. Virus typu 1 (HSV-1) vyvolává vyrážku na sliznici ústní, na rtech, kůži hlavy a horní části trupu. Typ 2 se přenáší obvykle sexuálním stykem. Oba typy virů (typ 1 i 2) vyvolávají orální infekci herpes simplex (tabulka 1). HSV-2 detekujeme v 75–90 % onemocnění. Přibližně 10 % genitálních infekcí je vyvoláno HSV-1 nejspíše v souvislosti s orálním stykem.

Infekce probíhá dvoufázově. Primární nákazu prokážeme nejčastěji mezi prvním a pátým rokem věku. Virová infekce se přenáší nejčastěji kapénkovou infekcí, ale i přímým stykem. K „promoření“ dochází ve dvou obdobích (2). V prvních letech života virem herpes-1, po pubertě pak typem 2. Proti typu 1 detekujeme protilátky až u 95 % dospělých, proti typu 2 jen

u 15 %. Asi 15 % mužů přechodně vylučuje virus z močové trubice, nejčastěji zcela bez symptomů onemocnění. Předpokládáme, že člověk je jediným endogenním rezervoárem herpes virus hominis. Po klinicky manifestní infekci, ale i bez ní, vznikají v séru neutralizační i komplement vázající protilátky, obvykle za 4–10 dní po infekci. Ačkoliv je jejich titr poměrně vysoký, virus herpes simplex v organismu přežívá. Během primární infekce přestupuje virus do sensorických segmentálních ganglií. V obličejí do ganglií nervus trigeminus, u genitální formy

postihuje sakrální sensorická ganglia, a v těle neuronů setrvává v latentním stadiu. Po provokačních momentech vyvolává intraaxonálním šířením změny na kůži a sliznicích, které klinicky hodnotíme jako recidivy. Reaktivace viru nevede vždy ke klinicky zřetelnému onemocnění, u 2–9 % rizikové populace dochází pouze k asymptomatickému uvolňování viru.

K provokačním momentům patří různé zátěže organismu jako horečka (např. při chřipce, bronchopneumonii, meningoencefalitidě apod.), nepřiměřené opalování a vystavování se

Tabulka 1. Manifestace HSV infekce v závislosti na typu HSV (upraveno podle Bartošové (1))

typický HSV 1	akutní gingivostomatitida herpes labialis akutní a recidivující keratitida eczema herpeticatum encefalitida
typický HSV 2	infekce novorozenců herpetická paronychia traumatický herpes diseminovaná infekce u imunodeficientních pacientů
HSV 1 i HSV 2	akutní či recidivující herpes genitalis meningitida

UV záření, psychická zátěž, alergie, menstruace, gastrointestinální obtíže a další.

Etiopatogeneze

Taxonomicky patří viry HSV-1 a HSV-2 do čeledi Herpesviridae, podčeledi α -herpesvirinae, rodu Simplexvirus. Jedná se o obalené DNA viry s apsidou kubické symetrie (ikosaedr). Genom herpetických virů je tvořen dvojvláknovou DNA. Funkčně je genom rozdělen do 5 částí. Dvě kódují unikátní sekvence (UL – unique long, US – unique short) a dále obsahuje 3 invertované repetice. Celkově genom herpetických virů HSV-1 i 2 obsahuje 74 genů, z toho 3 ve dvou kopiích. Rozdíl v genomu HSV-1 a HSV-2 je v oblasti UL, která je u HSV-2 o 1,3 kb delší. Oba typy viru se in vitro, ani in vivo vzájemně nekříží.

Virus HSV infikuje sliznice orofaryngu nebo genitálu. K replikaci dochází v dlaždicobuněčném epitelu, obvykle s cytotolytickým efektem. Po replikaci je virus vychytáván v nemylizovaných zakončeních senzoryckých nervů, kterými se přesouvá do dorzálních spinálních ganglií. V těchto gangliích přechází HSV do stadia latence (reverzibilní přerušení replikace), a přežívá do smrti nositele. Na vzniku latence se podílejí imunologické mechanismy hostitelské buňky a virulence a patogenita viru (3). Celý proces není zcela známý. Po vstupu do jádra neuronu některé buněčné transkripční faktory v kooperaci s virovými proteiny matrix aktivují virové geny, které zahájí proces replikace viru (lytický cyklus). Další buněčné transkripční faktory mohou naopak proces replikace blokovat. Pak se přepis virových genů zastaví, s výjimkou genů pro tzv. latentní RNA (LAT – latency associated transcript). Hlavní funkcí LAT je pravděpodobně inhibice apoptózy při navození latentní infekce a reaktivaci lytického cyklu. O schopnosti množení či perzistence rozhoduje soubor buněčných regulačních proteinů, které aktivují různé signální dráhy. Chování viru v infikované buňce ovlivní některé cytokiny. Zatímco IL-6 podporuje repli-

kaci viru, naopak inhibičně působí INF- γ . Navíc má virus HSV schopnost snížit expresi molekul hlavního histokompatibilního komplexu I. třídy (MHC I. třídy) v infikované buňce, která pak není rozpoznána cytotoxickými CD8 + T lymfocyty. Buněčná imunita má v obraně proti recidivující herpetické infekci pouze omezený význam. Fc-receptor virového původu, exprimovaný na povrchu lyticky infikovaných buněk, váže imunoglobuliny a podílí se na modifikaci protilátkové imunitní odpovědi. K recidivám infekce dochází i za přítomnosti vysokých titerů protilátek proti HSV. Pravděpodobně však přítomné protilátky brání letálnímu průběhu infekce (obrázek 1).

Klinický obraz

K obrazu primární infekce HSV 1 a 2 patří gingivostomatitis herpetica, meningoencefalitis herpetica, aphtoid Pospischill a Feyrtet, vulvovaginitis herpetica, eczema herpeticatum, keratoconjunctivitis herpetica a primární herpes simplex.

Při generalizované formě infekce v graviditě přechází virus placentou a infikuje plod. Dojde-li k této situaci do 20. týdne gravidity, bývá až v 25 % plod potracen nebo se u něj rozvinou vrozené vady (hydrocefalus, oční vady apod.). U novorozence, který akviruje infekci při porodu, se kromě očního a neurologického postižení můžeme setkat s herpetickou sepsí novorozenců. Její mortalita dosahuje až 50 %. Mezi sekundární infekce řadíme recidivující herpes labialis, herpes genitalis, eczema herpeticatum a recidivující herpetickou keratokonjunktivitidu.

Herpes genitalis charakterizuje výsev drobných vezikul na glans, prepuciu a corpus penis, u žen na vulvě, perineu, rektu, v pochvě, na čípku, na kůži stehna a hýždích. Zatímco herpes labialis bývá dobře diagnostikován i laiky, herpes genitalis činí problémy i lékařům. Podle britského guidelines pro léčbu herpes genitalis je lékařem správně stanovena diagnóza pouze v 25 % (4). Až 80 % nových nálezů vzniká od asymptomatického nositele.

Lokálně pozorujeme jak vezikuly přecházejí v drobné eroze, pustuly či vřidky se zarudlým lemem. Součástí klinického nálezu bývá vaginální či uretrální fluor, dysurie až strangurie a oboustranná inguinální lymfadenopatie. Onemocnění provázejí systémové symptomy jako bolesti, horečka, myalgie, nechutenství, malátnost, event. neuropatie s retencí moče. Tam, kde schází lokální příznaky a jsou vyznačeny jen systémové, resp. jen některý z nich, je diagnóza velmi svízelná. Riziko extragenitálních recidiv bývá odhadováno na 20 %.

Erythema multiforme (EM) je možné někdy pozorovat po proběhlé HSV infekci. Je považováno za alergickou odpověď na opakovanou HSV infekci s typickým kožním nálezem a ulceracemi na sliznicích.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika herpetických infekcí závisí na lokalizaci a formě onemocnění, často je nezbytné vyloučit širokou paletu rozličných STI s různorodými kožními projevy i četná dermatologická onemocnění s projevy v oblasti genitálu. Při stanovení diagnózy je nezbytné vyšetření kůže nejen v anogenitální oblasti, ale komplexně na většině povrchu těla. V diferenciální diagnostice je nezbytné odlišit kontaktní dermatitidy, herpes zoster, pyodermii, mykotické infekce, lues, Crohnovu nemoc, Behčetův syndrom, event. CMV infekci (1, 5). Bohužel nezbývá než zopakovat, že *lékař stanoví diagnózu herpes genitalis správně v pouhých 25 % onemocnění.*

Patologická anatomie

V místě vstupu infekce se herpetické viry replikují. Postupně dochází k lýze infikovaných buněk s odpovědí zánětlivého charakteru. Výsledkem je tvorba tenkostěnných vezikul s rozličnou odpovědí na sliznici a v kůži. V kůži jsou vezikuly naplněny tekutinou, nedochází ke vzniku nekrózy a hojení bez sekundární infekce je bez jizvy. U slizničních vezikul ztrácejí maceraci buňky časné tekutinu a postup procesu hojení je odlišný. Změny v závislosti na imunitní stavu hostitele můžeme pozorovat i v lymfatických uzlinách, kde může docházet k další replikaci virů, k virémii a diseminaci do dalších orgánů (1). V postižené části centrálního nervového systému dochází k výraznému překrvení a tvorbě nekrotických ložisek. Charakteristická je degenerace s mírnou zánětlivou reakcí a tvorbou eosinofilních inkluzí. V histologickém nálezu není rozdíl mezi infekcí primární a recidivující.

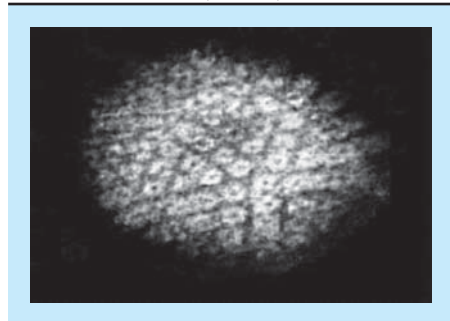
Laboratorní diagnostika

Vhodnost použití jednotlivých metod se liší podle stadia infekce.

Pokud zastihneme vezikuly nebo ulcerace, je diagnostikou volby přímý průkaz viru. U ostatních stadií využíváme sérologické metody se stanovením druhově i typově specifických protilátek.

Pro přímou diagnostiku HSV je možné využít kultivaci viru na tkáňových kulturách, PCR metody (6) a přímý průkaz virových antigenů v klinickém materiálu (VCA – virus capsula antigen, EBNA – Epstein-Barr nuclear antigen). Klinickým materiálem, vhodným k přímé diagnostice, je

Obrázek 1. Virus herpes simplex



Tabulka 2. Doporučená léčba herpes genitalis v dospělých

primární herpes genitalis	acyklovir 400 mg 3x denně nebo acyklovir 200 mg 5x denně 10 dní valacyklovir 1 g 2x denně 7 dní
recidivující herpes genitalis – epizodická léčba (5 dní)	acyklovir 400 mg 3x denně nebo acyklovir 200 mg 5x denně valacyklovir 1 g 2x denně
recidivující herpes genitalis – supresivní léčba (alespoň 1 rok)	acyklovir 400 mg 2x denně valacyklovir 500 mg 1x denně; při počtu recidiv > 10/rok 1 g 1x denně
recidiva herpes genitalis při supresivní léčbě	acyklovir 400 mg 3x denně 3–5 dní valacyklovir 500 mg g 2x denně 3–5 dní
asymptomatické vylučování	léčba není doporučována

stěr z ulcerace nebo tekutina z puchýřků, event. stěr ze sliznice, nezbytné je použití vhodného transportního media. Imunohistochemický průkaz virových antigenů má významně nižší citlivost a jeho výstupy je nezbytné ověřit ještě další metodou.

Protilátky tříd IgA, IgM a IgG je možné stanovit sérologickými testy. Mohou být druhově specifické (tedy společné pro HSV-1 i HSV-2) i typově specifické a sloužit k odlišení HSV-1 a HSV-2 infekce. Laboratorně k průkazu protilátek lze využít nepřímou imunofluorescenci, komplementfixační reakci nebo ELISA metodu. Pro sledování dynamiky infekce jsou vhodné testy kvantitativní. Tam, kde je dostatečná detekce IgM a IgA postačují kvalitativní testy. Pro odlišení primoinfekce od recidivující infekce je vhodné vyšetření avidity anti-HSV IgG protilátek. Vyšetření typově specifických protilátek je zásadní u gravidních žen, kde záchyt primoinfekce HSV-2 nebo průkaz specifických IgG antiHSV-2 protilátek je významný pro terapeutický postup.

Vztah mezi imunodeficiencí v oblasti buněčné imunity a recidivující herpetickou infekcí nebyl nikdy popsán. Pro monitorování buněčné imunity je pak zcela dostatečné stanovení sérové koncentrace základních imunoglobulinů. Standardem by mělo být vyšetření krevního obrazu s diferenciální rozpočtem a stanovením počtu lymfocytů. Jejich pokles pod 1 200 buněk/mm³ by měl vést k dovyšetření lymfocytárních subpopulací.

Léčba

Nekomplikovaný průběh primoinfekce nebo recidivy onemocnění nevyžaduje jinou než symptomatickou léčbu s aplikací dezinfekčních roztoků. Její význam spočívá v zabránění sekundární bakteriální infekce. Rekurentní formy již nevystačí s pouhým tlumením bolesti a lokálním ošetřením dezinfekčními přípravky (Betadine, genciánová violet aj.) a zinkovou pastou.

V kauzální terapii recidivujícího herpes genitalis se používají léky ze skupiny inhibitorů

Tabulka 3. Léčba infekcí – herpes genitalis – po 28. týdnu gravidity

primární infekce < 4 týdny před porodem	acyklovir 200 mg 5x denně do porodu
primární infekce < 4 týdny před porodem	acyklovir 200 mg 5x denně 10 dní acyklovir 400 mg 3x denně od 36 týdne do porodu
recidivující herpes genitalis	acyklovir 200 mg 5x denně 5 dní

tymidinkinázy (1, 7). Léčebný režim vychází ze znalosti průběhu onemocnění a dalších okolností. Zásadní je, zda se jedná o primární epizodu nebo reaktivaci onemocnění. U relapsů je významná četnost, ale i závažnost systémových projevů infekce a stav imunokompetence organismu. Základem léčby je krátkodobé nebo dlouhodobé podávání acykloviru nebo valacykloviru (tabulka 2). Krátkodobé režimy jsou využívány při iniciační infekci nebo každé recidivě obtíží, režimy dlouhodobé (supresorické) jsou podávány při velkém rozsahu postižení a u nemocných s vysokým počtem recidiv (obvykle > 10/rok).

Podmínkou léčby je, abychom s aplikací antivirotik začali již v době prodromálních symptomů, nejpozději pak ve stadiu počínajících puchýřků.

Acyklovir je nukleosidové antivirotikum s nízkou toxicitou. V buňce, která obsahuje herpetické viry, je acyklovir virovou tymidinkinázou transformován na monofosfát, později trifosfát, který se chová jako falešný substrát specifické DNA polymerázy viru. Léčba vede ke snížení bolesti a zmenšuje postiženou oblast výsevu. Pravděpodobně snižuje postherpetické neuralgie. Před zahájením léčby acyklovirem je vhodné monitorování renálních funkcí, především u pacientů s chronickou renální insuficiencí. Zvýšené opatrnosti je třeba u seniorů pro nebezpečí vzniku reverzibilní encefalopatie.

Valacyklovir je ester acykloviru s L-valinem. Po perorálním podání má lepší biologickou účinnost. Famcyklovir je rovněž proléčivo, biotransformací v játrech vzniká pencyklovir. Má vysokou biologickou účinnost, vylučován je z velké míry močí. Přípravek není v ČR registrován.

Foscarnet je derivát kyseliny fosfomravenčí. Je přímým inhibitorem virové polymerázy, není

tymidin-kináza-dependentní, je silně neurotoxic-ký. Blokování vstupu viru do buněk, kompletizace virových částic a jejich uvolňování postiženou buňkou působí tromantadin (Veru Merz).

Zvláštní, ale zásadní, pozornost je věnována herpetickým infekcím v graviditě. Pro přenos na plod je nejrizikovější primoinfekce budoucí matky ve 3. trimestru. U séronegativních rodiček se symptomatickou herpetickou genitální infekcí dochází k přenosu na novorozence ve 33–40%. U matek s recidivujícím herpes genitalis je riziko přenosu necelá 4%. Pro léčbu primoinfekcí ve 3. trimestru je vhodné použít acyklovir (tabulka 3). Před 28. týdnem gravidity není rutinní léčba acyklovirem doporučována.

U rodiček s primární HSV infekcí je jako prevence přenosu doporučován porod sekci. Vzhledem k tomu, že profylaktické podávání acykloviru snižuje asymptomatické vylučování HSV do cervikálního sekretu a snižuje riziko výsevu v době porodu, je doporučováno podávání acykloviru od 36. týdne do porodu. Ve světovém písemnictví jsou i zmínky o podávání valacykloviru ve shodné indikaci, nejsou však dostupná data o bezpečnosti podání.

Preventivní a terapeutické vakcíny

V uplynulých letech byly zkoušeny inaktivované, rekombinantní, atenuované živé i DNA vakcíny (8). Do 3. fáze klinického zkoušení byly připraveny celovirionové inaktivované vakcíny Lupidon H a Lupidon G (Eli Lilly) a glykoproteinové rekombinantní Chiron – Biotine (GSK). Výsledky jsou jak v profylaktickém, tak i léčebném použití rozporuplné. Například u mužů a HVS-1 séropozitivních žen byla vakcína zcela neúčinná. U HSV-1 séronegativních žen bylo dosaženo protektivity až v 75 %. DNA vak-

cíny zatím nebyly pro klinické fáze III ještě připraveny.

V současnosti jsou vyvíjeny vaginální virocidní preparáty, které by měly schopnosti zabránit přenosu HSV, ale i přenosu HIV. Podle prevalenčních dat ze světa bylo zjištěno, že ženy s recidivujícím herpes genitalis mají 3 × větší riziko infekce HIV. V prevenci infekce má významnou pozici bariérový sexuální styk. Avšak ani používání kondomu nezajišťuje 100 % ochranu před přenosem infekce.

Lokální léčba pomocí biostimulačních laserů nebo fototerapie není kauzální léčbou a její význam je sporný.

Závěr

Herpetické infekce jsou velmi často opomíjeny a podceňovány. Bohužel i přes významné úspěchy léčby zasahuje do osobního i pracovního života a svými úpornými projevy výrazně

omezuje jeho kvalitu. Se zavedením kauzální léčby virostatiky se rozvinula široká paleta léčebných možností. Pro volbu vhodného léčebného režimu je nezbytná orientace lékaře v problematice herpetických infekcí.

Literatura

1. Bartošová D. Nejčastější recidivující lidská onemocnění vyvolaná virem herpes simplex, prevence a terapie. *Interní Med* 2008; 10(4): 179–183.
2. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* 2002; 186(Suppl 1): 3–28.
3. Rajčáni J, Ďurmanová V. Early expression of herpes simplex virus (HSV) proteins and reactivation of latent infection. *Folia Microbiol* 2000; 45: 7–28.
4. Center for Diseases Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51(RR-6): 12–17.
5. Litvik R, Vantuchová Y. Léčba kůže a sliznice při infekci virem herpes simplex. *Dermatol. Praxi* 2007; 1(4): 147–150.
6. Schmutzhard J, Merete Riedel H, Zwegyberg Wirgart B, et al: Detection of Herpes simplex virus type 1, Herpes sim-

plex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. *Comparision of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. J Clin Virol* 2004; 29(2): 120–126.

7. Corey L. Herpes simplex virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*, 6th ed. Elsevier-Churchill Livingstone: Philadelphia 2005; 1762–1780 s.

8. Rajčáni J, Ďurmanová V. Developments in herpes simplex virus vaccines: old problems and new challenges. *Folia Microbiol* 2006; 51(2): 67–85.

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum

*Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2
matouskova@urocentrum.cz*

