

Komplikace Herpes zoster

**Miloslav Salavec¹, Radek Sleha², Petr Prášil³, Vanda Boščíková²,
Jan Smetana², Roman Chlíbek², Pavel Boštík³**

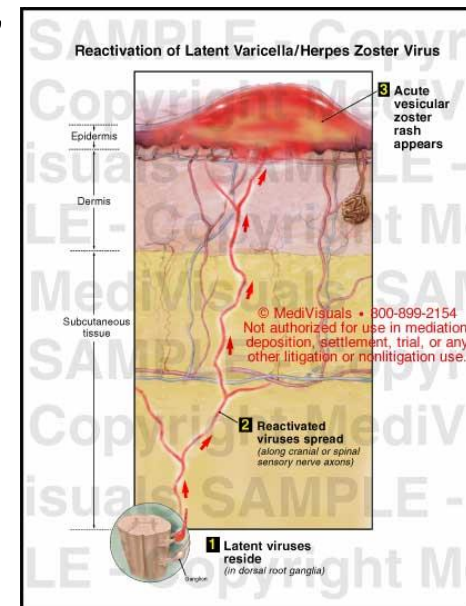
¹ Klinika nemocí kožních a pohlavních FNHK a LFUK
Hradec Králové

² Katedra epidemiologie, FVZ, Univerzita obrany, Hradec Králové

³ Klinika infekčních nemocí FNHK a LFUK Hradec Králové

Herpes Zoster - reaktivace

- **Neurotropní alfa herpes virus** (DNA, HHV 3 human herpes virus 3)
- **Celoživotní perzistence v hostiteli – spinální ganglia**
- **Zoster** – reaktivace viru s **anterográdní migrací** ze senzoričkových nervů do kůže, zejména při oslabení imunitního systému ⇒ ztráta cití, bolestivost, neurologické komplikace
- Aktivace s **retrográdní migrací** ⇒ myelitis, meningoencephalitis, ictus – viz dále
- **Deficit imunitní odpovědi** dán medikací, jinými nemocemi, malnutricí, přirozeným poklesem s rostoucím věkem



Zdroj: <http://www.medivisuals1.com/>

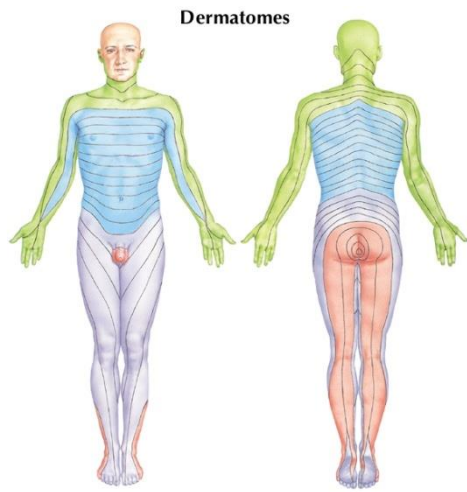
Reactivationoflatentvaricellaherpeszostervirus-602002-03x.aspx

HZ

- **Primárním předpokladem rozvoje HZ je předchozí varicelová epizoda, zdrojem je sám nemocný**
- **Vezikulární vyrážka se objevuje nejčastěji v těch dermatomech, kde v minulosti nejintenzivnější exantém varicelly**
- **Sezónní závislost - NE**



Zdroj: Dr. Kenneth Schmader, Duke University and Durham VA Medical Centers



F. Netter M.D.
© 1989

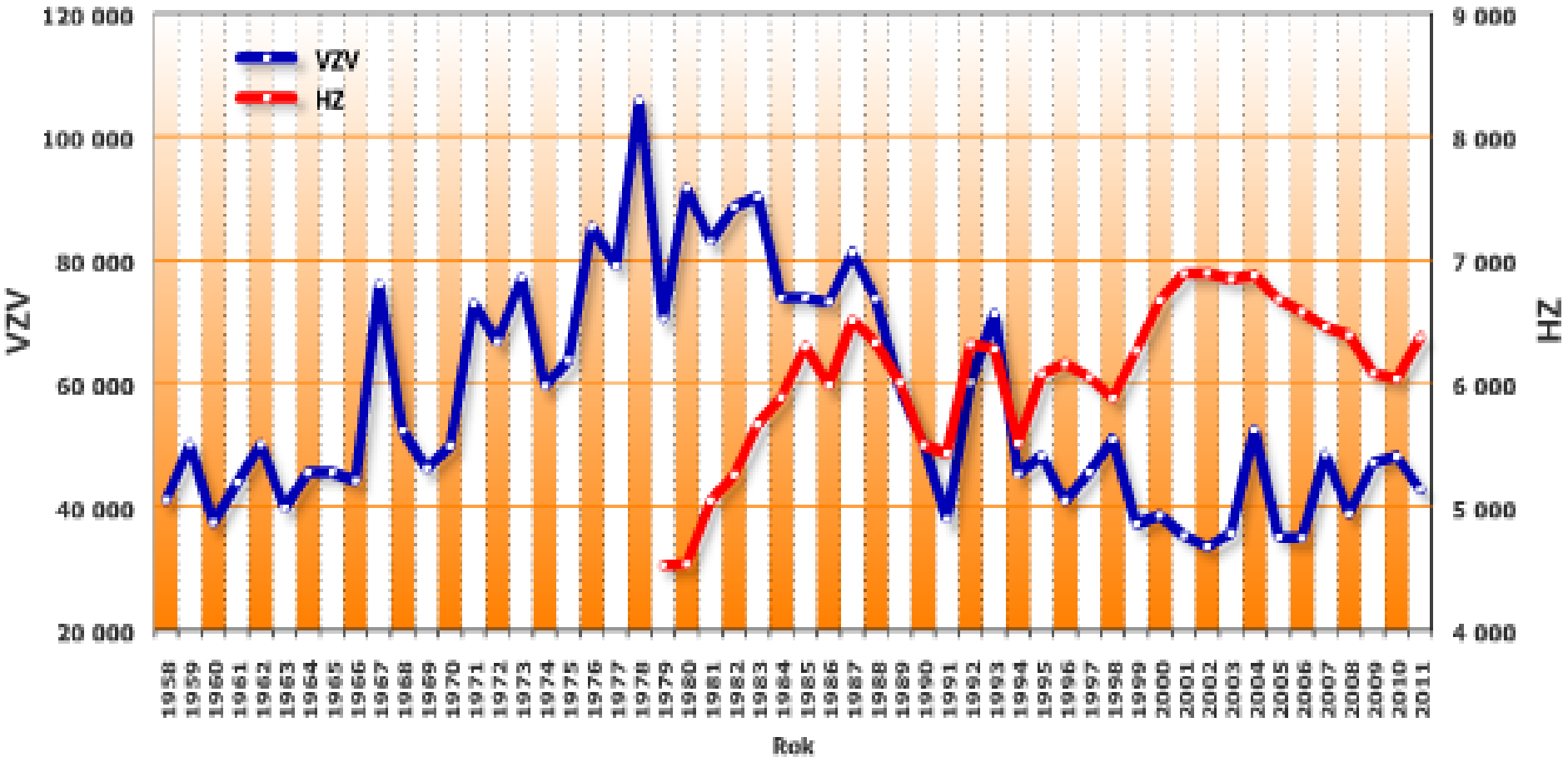
Herpes Zoster-Shingles



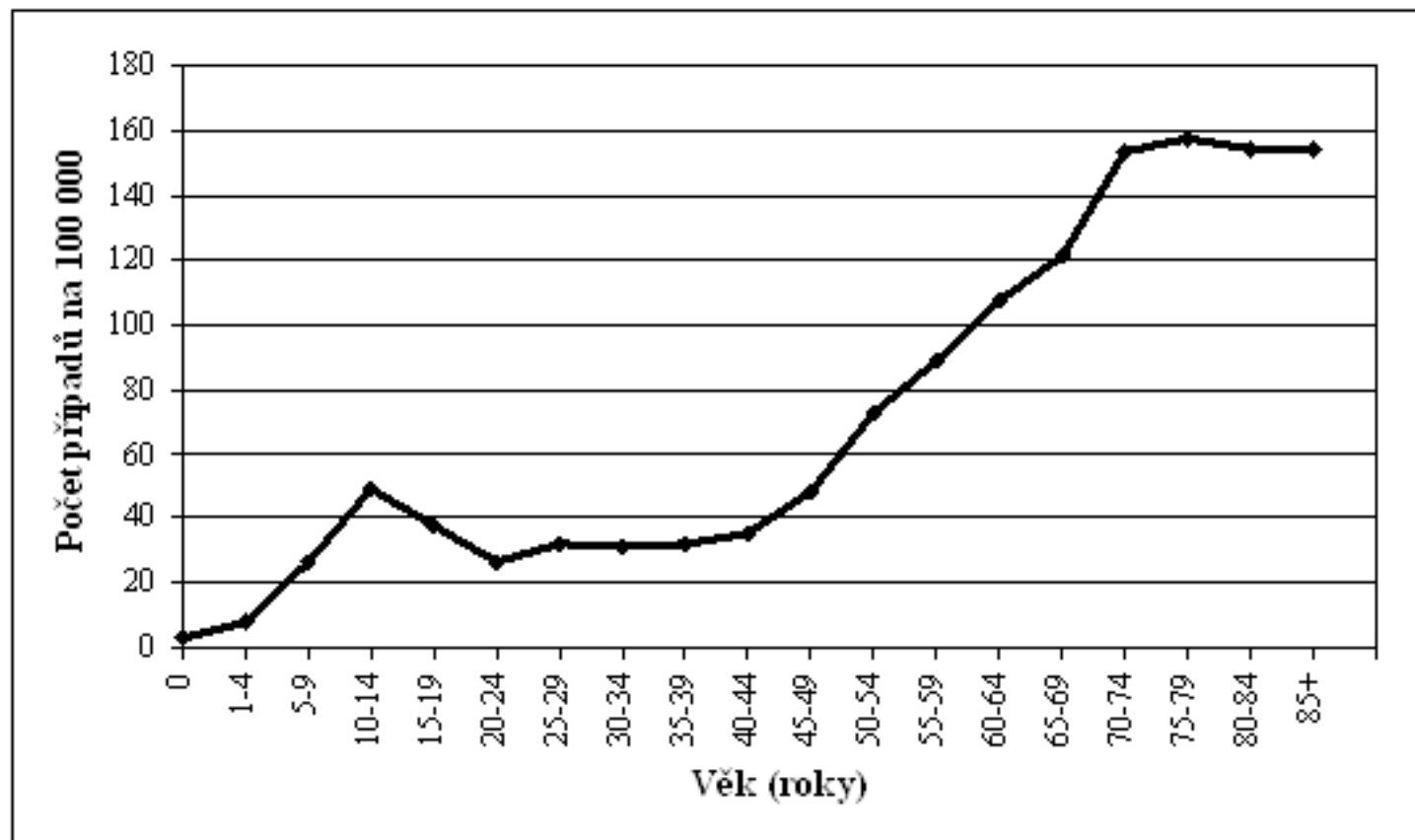
Zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, autor: MUDr. M. Bělobrádek

Zdroj: Netter Images

Incidence: Plané neštovice (VZV)/Pásový opar (HZ) (absolutní kumulativní nemocnost)
www.vakciny.net (zdroj SZU, EPIDAT)



Hlášené případy herpes zoster/100 000 obyv. dle věku, ČR, 2008



Zdroj: Epidat, Státní zdravotní ústav, Praha,
citace z Chlíbaek R. , Smetana J. , Boštíková V. , Kosina P. , Prášil P. , Salavec M. , Rejtar P. ,
Boštík P.: Neurologické komplikace při onemocnění herpes zoster - kazuistika

Komplikace HZ

dle Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine

Kožní	Viscerální	Neurologické
Bakteriální superinfekce +/-	Pneumonitis	Postherpetická neuralgie
Jizvení	Hepatitis	Meningoencephalitis
Zoster gangrenosum	Esophagitis	Transverzní myelitis
Kožní diseminace	Gastritis	Parézy periferních nervů
	Pericarditis	Motorické poruchy
	Cystitis	Postižení autonomního nervového systému
	Arthritis	Parézy kraniálních nervů
		Ztráta čítí
		Hluchota
		Oční komplikace
		Granulomatózní angiitis (příčina kontralaterální hemiparézy)

Komplikace herpes zoster - obvyklé

- Postherpetická neuralgie (**nejčastější**)
- VZV myelitis
- Meningitis **NEURO**
- Encephalitis až fatální hemorhagická encephalitis
- Motorická slabost
- Ramsay-Hunt syndrom

- Zoster ophtalmicus
- Strepto- a stafylokokové superinfekce **JINÉ**
- Necrotizující fasciitis
- Gastrointestinální komplikace
- VZV vaskulopatie (podobné arteritis z obrovských buněk)

Komplikace HZ

- vyšší věk, imunodeficience, stres, trauma, novotvary

I u zdravých jedinců může vést HZ k nepředvídatelným komplikacím

- nepublikovaná data CDC studie: komplikace a eventuálně následná smrt jsou častější u původně zdravých osob
- studie v ČR (5 let): nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v počtu komplikací mezi zdravými a primárně oslabenými jedinci (Marešová a spol. 2004)

Rizikové komplikace herpes zoster

- Postižení očního segmentu, míchy – rizikové (oční infekce mohou vyžadovat dlouhodobou antivirovou terapii)
 - Distribuce VZV infekce v oblasti n. V spolu s vyšším věkem zvyšuje riziko komplikací
 - Postižení vícečetných dermatomů u imunokomprimovaných jedinců (uni- i bilaterálně)
 - **Zoster sine herpette** – bez kožní erupce
-
- postižení různých etází nervového systému
 - vyúsťující ve vícečetné kraniální neuropatie, polyneuritidy, myelitis nebo aseptickou meningitis

HZ u lymfomu (cytoxická chemoterapie)



Nekrotický HZ , postižení 1.a 2. větve n. V

Zdroj: Straus SE et al: Varicella-zoster infections: Biology, natural history, treatment and prevention. Ann Intern Med 108:221, 1988

Diseminace HZ u CLL



Zdroj: Straus SE et al: Varicella-zoster infections: Biology, natural history, treatment and prevention. Ann Intern Med 108:221, 1988

Komplikace herpes zoster - **neurologie**

- **Neurologické komplikace VZV infekce** - výskyt i navzdory dostupnosti efektivní vakcinace
- Neurologické symptomy
 - mohou předcházet VZV kožnímu exantému
 - Objeví se i při absenci kožních změn
(dg. detekcí VZV DNA či VZV protilátek v CSF)

Post-herpetická neuralgie (PHN)

- **Definice** – přetrvávající **bolest 3 a více měsíců po odhojení erupcí**
- **Charakter bolesti** – pálení, bodavé a hryzající vjemy
- **Riziko PHN – růst s věkem** (až 50% nemocných nad 60 let, trvalý či prolongovaný algický syndrom), vedle věku **rolí hraje i lokalizace postiženého dermatomu** (nejvyšší riziko: oftalmická větev n.V, brachiální plexus)
- **Predilekce dle pohlaví** se nepředpokládá

Mechanismy vzniku PHN

- **Část pacientů s PHN**

- snad **abnormální funkce nemyelinizovaných nociceptorů a ztráta cití** (obvykle minimální),
- **systemy detekce bolesti a tepla jsou zvýšeně citlivé na mírnou mechanickou stimulaci** ⇒ vznik závažné bolestivosti (**allodynia**)
- allodynia může být dána formací nových spojů s účastí neuronů převodu centrální bolesti

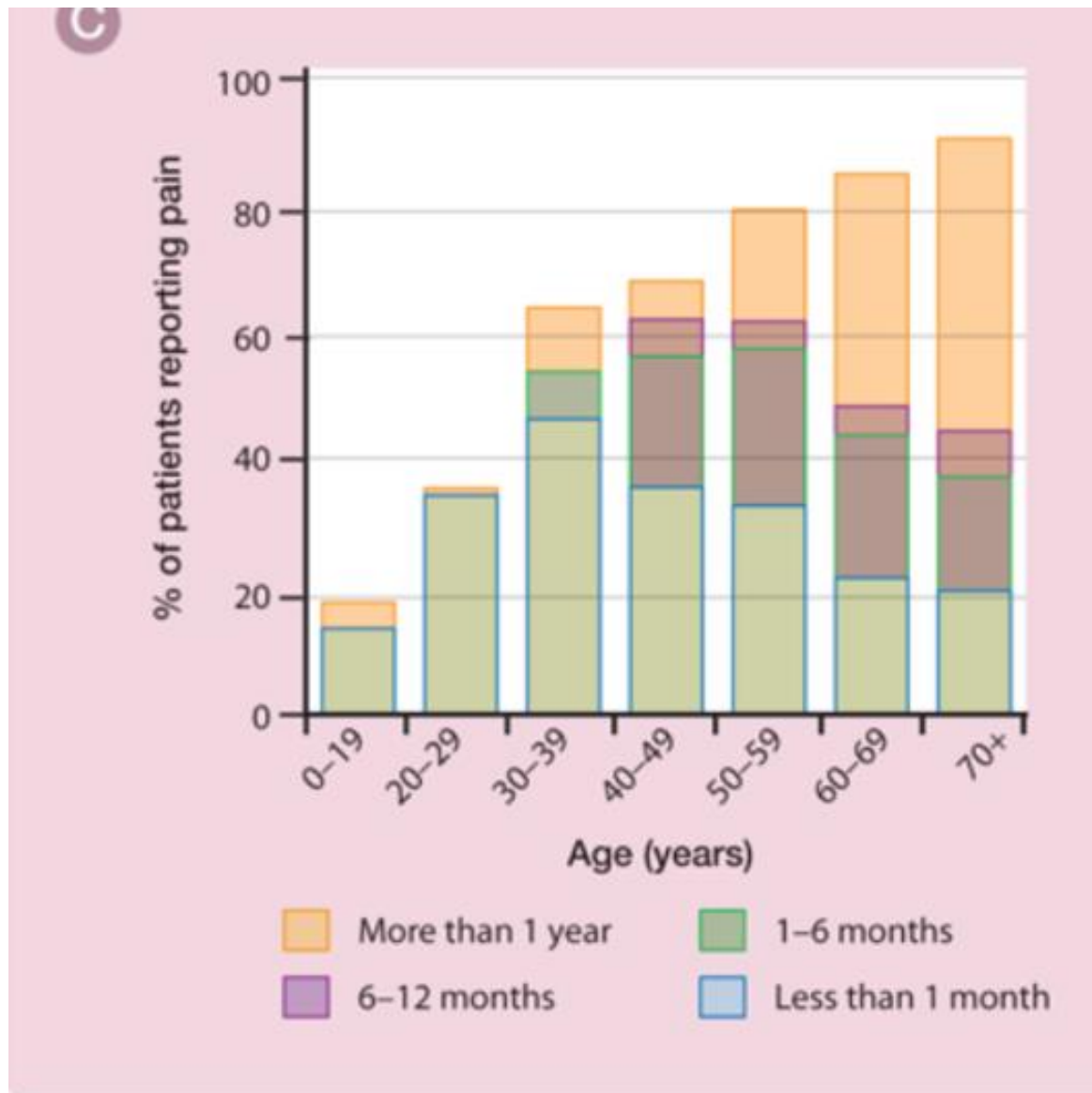
- **U jiných pacientů s PHN**

- **výrazná, spontánní bolestivost bez allodynie**
- vznik snad sekundárně díky zvýšené spontánní aktivitě „hluchých“ centrálních neuronů nebo díky reorganizaci centrálních spojů
- předpokládá se nerovnováha velkých inhibičních vláken a malých excitačních vláken (jsou intaktní nebo ve zvýšených počtech)

Epidemiologická data PHN

Zdroj:

Kost RG, Straus SE: Postherpetic neuralgia: Pathogenesis, treatment, and prevention. N Engl J Med 335:32, 1996



Post-herpetická neuralgie (PHN) – klinika

- Oblast postiženého okrsku kůže může vykazovat **jizvení**
- **Čítí v postižené oblasti narušeno** – forma zvýšené citlivostí či sníženého čítí
- Allodynia - bolest produkovaná neškodlivým stimulem (mírný dotek, otření kůže), může být lokalizována v postižené oblasti kůže
- Pozorovány **změny autonomních funkcí** – zvýšené pocení v postiženém okrsku kůže

Akutní a postherpetická neuralgie

Dopady na kvalitu života

Srovnatelné se srdečním městnavým selháváním, s diabetem, s depresemi

Fyzické	Psychické
<ul style="list-style-type: none">• Chronická únava• Anorexie & pokles hmotnosti• Fyzická inaktivita• Nespavost	<ul style="list-style-type: none">• Strach• Poruchy koncentrace• Deprese, suicidiální tendence
Sociální	Funkční
<ul style="list-style-type: none">• Útlum společenských kontaktů• Změny sociálních rolí	<ul style="list-style-type: none">• Interference s aktivitami denního života: oblékání, koupání, stravování, cestování, vaření, nákupy

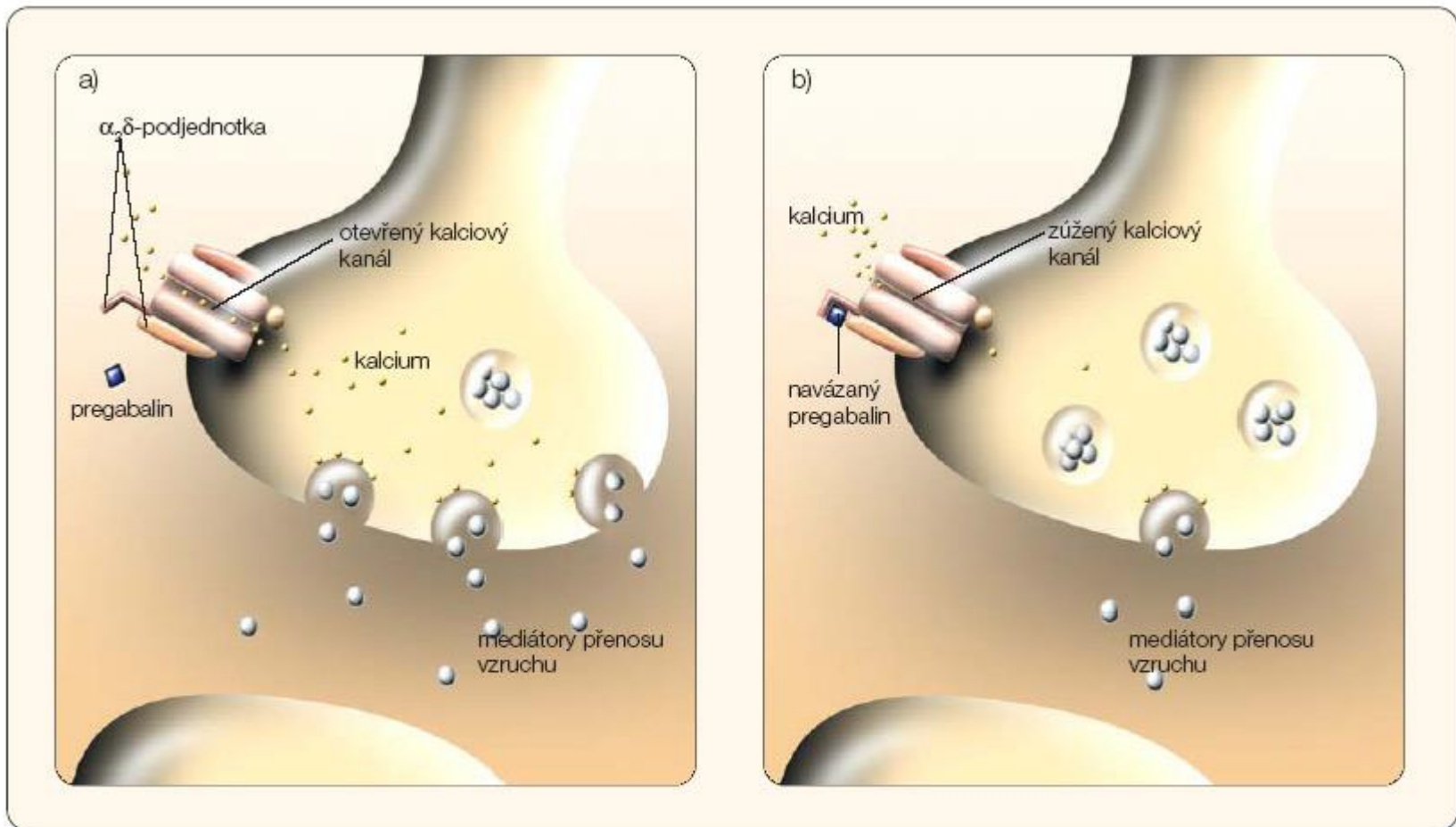
PHN – terapie

Léky volby

- **antivirotika** (famcyklovir)
- **analgetika**
- **tricyklická antidepresiva, gabapentin** (antikonvulsivum, často lepší efekt jako kombinace nortriptylinu a gabapentinu)
- **pregabalin**
- lokálně aplikované **náplasti s anestetiky** (lidokain)
- lidokain kapky 4% u oční formy postižení, náplast s capsaicinem (vede k depleci substance P v periferních senzorních neuronech)
- v některých případech – **blokády nervů, kortikoidy epidurálně aplikované**
- **Jaipur blokáda** – infiltrace 2% xylocain + 0,5% bupivakain + 4mg/ml dexamethason s.c.

Mechanismus efektu pregabalinu

Zdroj: Ambler, Hovorka: Pregabalin Remedia online 4/2006



Obr. 2 Efekt pregabalinu na hyperexcitovaný neuron. Kalciový kanál umožňuje vstup kalcia do neuronu (a). Pregabalin redukuje vazbou na $\alpha_2\delta$ -podjednotku napětově řízených kalciových kanálů influx kalcia do presynaptické části neuronu. Následně dochází ke snížení uvolňování některých neurotransmiterů do synaptické štěrby (b).

Post-herpetická neuralgie (PHN) –terapie 2

- Úprava sérové koncentrace vitamínu C – efektivní pro pacienty se spontánní bolestivostí (ne u bolesti indukované mechanickou zátěží)
- **Gamma nůž (chirurgie)** – ostrá bolest zacílena na n. V, difúzní palčivá bolest na thalamus
- **Ekonomický dopad** – roční náklady v US od 2696 \$ (Medicare) až po 9310 \$ (Medicaid) dle typu pojištění
- **HZ vakcinace** – efektivní i v otázce PHN

VZV myelitis a encephalitis

- **Myelitis**

- postižení CNS u imunokomprimovaných častěji obvykle bilaterálně, s progresí 3 a více týdnů (popsána až do půl roku)
- doporučeno MRI vyšetření + likvor (↑ proteinů, pleocytóza)

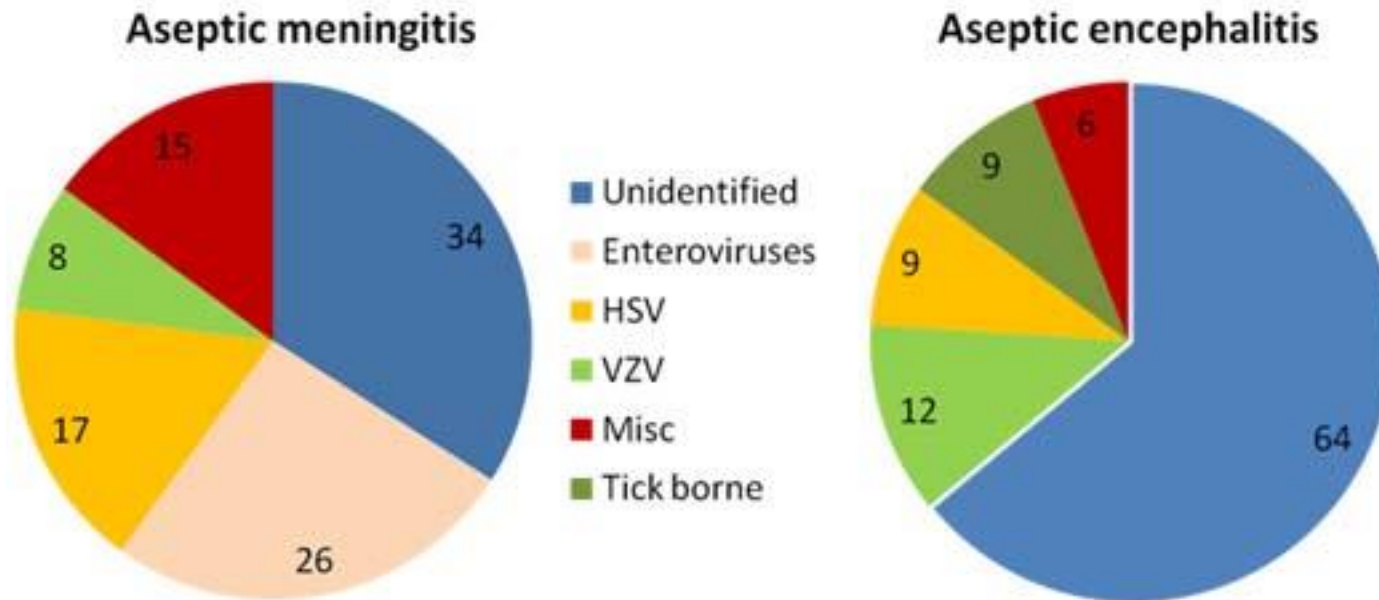
- **VZV encephalitis**

- 1-2/10 000 případů **varicelly**
- vznik buď jako postinfekční demyelinizační proces nebo přímou virovou cytopatologií
- graduální nástup symptomů, provázeno záchvaty

VZV encephalitis

- **Klinika** – cefalea, horečka, zvracení, poruchy čítí nejčastěji 1 týden po vzniku projevů varicelly
- **Neuro nález** - ataxie, hypertonie nebo hypotonie, hyperreflexie nebo hyporeflexie, pozitivní plantární reflexy, hemiparéza a sensorické změny
- **Doporučeno MRI vyšetření + likvor** (přítomnost CSF atypických lymfocytů může být diagnostickým klíčem u některých typů virových encephalitis)
- **Průběh a prognóza** – **mortalita 5-10%**, odhojení většinou úplné
- Chronická encephalitis – téměř výhradně u HIV+/AIDS či jiných těžkých imunodeficitů

Aseptická Meningitis/Encephalitis dle příčiny



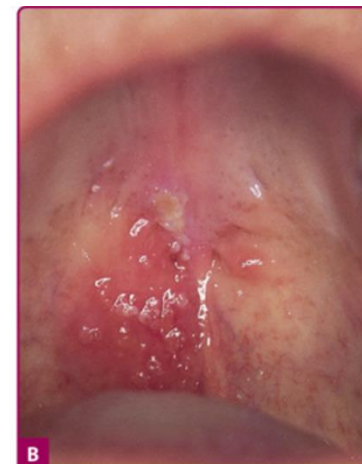
Motorická slabost

- **Motorická slabost**

- aktivita VZV ze sensorických větví i na motorické
- popsána **monoplegie u VZV neuritidy brachiálního plexu**

Ramsay-Hunt syndrom

- Paréza n. facialis na podkladě infekce herpes zoster oticus
- Typické jsou:
 - erupce na meatus acusticus externus
 - Bolest
 - +- i porucha sluchu



Zoster ophthalmicus

- Postižení oftalmické větve n. V
- **Klinický obraz oční: konjunktivitis, ulcerace rohovky, puchýřky nemusí být přítomny**
- **Komplikace – slepota**
- Migrací VZV podél intrakraniálních větví n. V ⇒ **trombotická cerebrovaskulopatie s hemiplegií** a úpornou cefaleou
- Postižení oftalmické větve n. V – **možná infekce leptomeningeální**
 - Klinicky - **kontralaterální hemiparézy**, dále symptomy **myelitis, polyradiculitis, motorické neuropatie**
 - (přímá invaze VZV cerebrálním řečištěm; v CSF mononukleární pleocytóza <100 buněk/ μL a zvýšené proteiny;
 - v terapii vedle antivirotik i kortikoidy

Zoster ophthalmicus



Zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních FNHK a LFUK, Hradec Králové

Zdroj 2: <http://reference.medscape.com/features/slideshow/varicella-zoster>

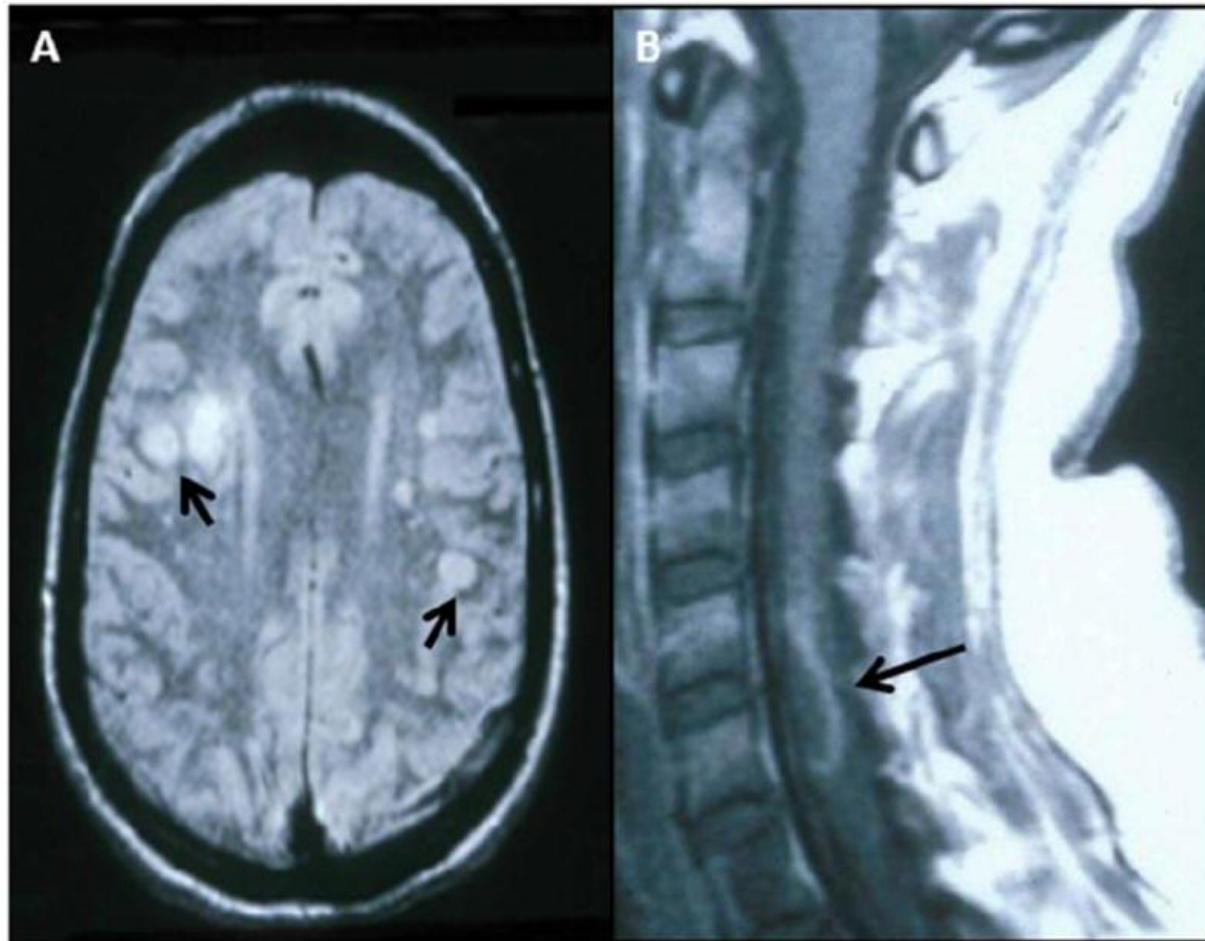
Bakteriální superinfekce

- **Strepto- a stafylokokové superinfekce – časté u varicelly** (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes)
- **Klinicky**
 - **bakteriální cellulitis**
 - **toxické šokové syndromy**
 - **nekrotizující fasciitis** (beta hemol. streptokok skupiny A s produkcí exotoxinů)
- **nekrotizující fasciitis** – nutný chirurgický přístup (debridement), ATB, intenzivní podpůrná péče, imunoglobuliny i.v.; zvýšené riziko u VZV pacientů s podáním NSAID pro bolest

VZV vaskulopatie

- **VZV vaskulopatie – vznik produktivní VZV infekcí cerebrálních cév** ⇒ transientní ischemické ataky, ischemické či hemorrhagické záchvaty
- **Incidence**
 - přesně není známa (častější než se myslelo)
- až 30% zvýšení rizika ictu u nemocných se zosterem do 1 roku od infekce a 4,5 x vyšší riziko při infekci oftalmické větve n. V

VZV vaskulopatie

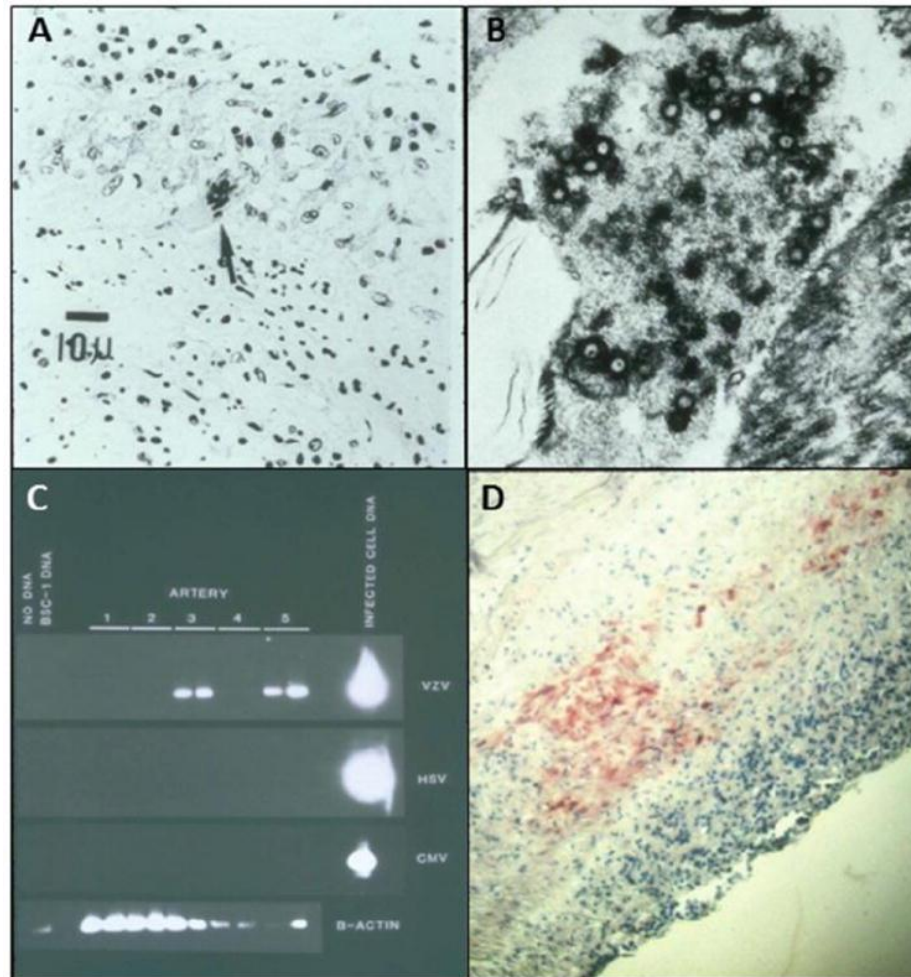


MRI mozku u pacienta s VZV indukovanou multifokální vaskulopatií.

Naznačeny **okrsky infarktu s postižením šedo-bílých juncí** v obou hemisférách

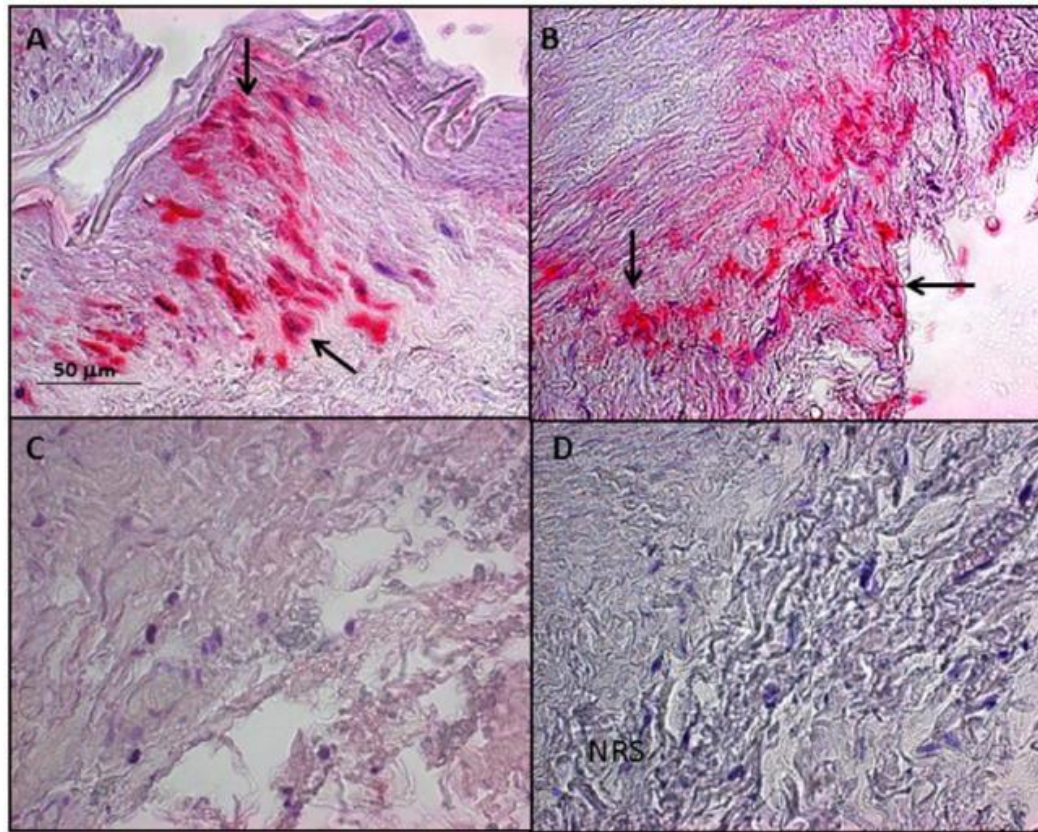
Zdroj: Gilden d et al., The variegated neurological manifestations of varicella zoster virus infection, Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 Sep;13(9):374

Histopatologie u VZV vaskulopatií



- (A) Cerebrální **arterie s vícejadernými obrovskými buňkami** (šipka)
- (B) Četné **viriony v cerebrální arterii** (Gilden et al. ,2009, The Lancet Neurology/Elsevier;
- (C) **VZV DNA v zadní cerebrální arterii** (pruh 3) a **bazální arterii** (pruh 5)
- (D) **VZV antigen** (červeně) **v médii cerebrální arterie**

Histopatologie u VZV vaskulopatií



- (A) Pozitivní nález cerebrální arterie 2 týdny po infekci VZV in vitro** (kadaver. materiál, růžově, šipky)
- (B) VZV antigen v adventicii temporální arterie** po barvení anti-VZV protilátkou (růžově, šipky)
- (C) Negativní po barvení přilehlé oblasti anti-HSV-1 (D) či normálním králičím sérem
- Zvětšení 200X. /Zdroj: Nagel MA, Gilden D.: Complications of varicella zoster virus reactivation, Curr Treat Options Neurol. 2013 Aug;15(4):439-53/

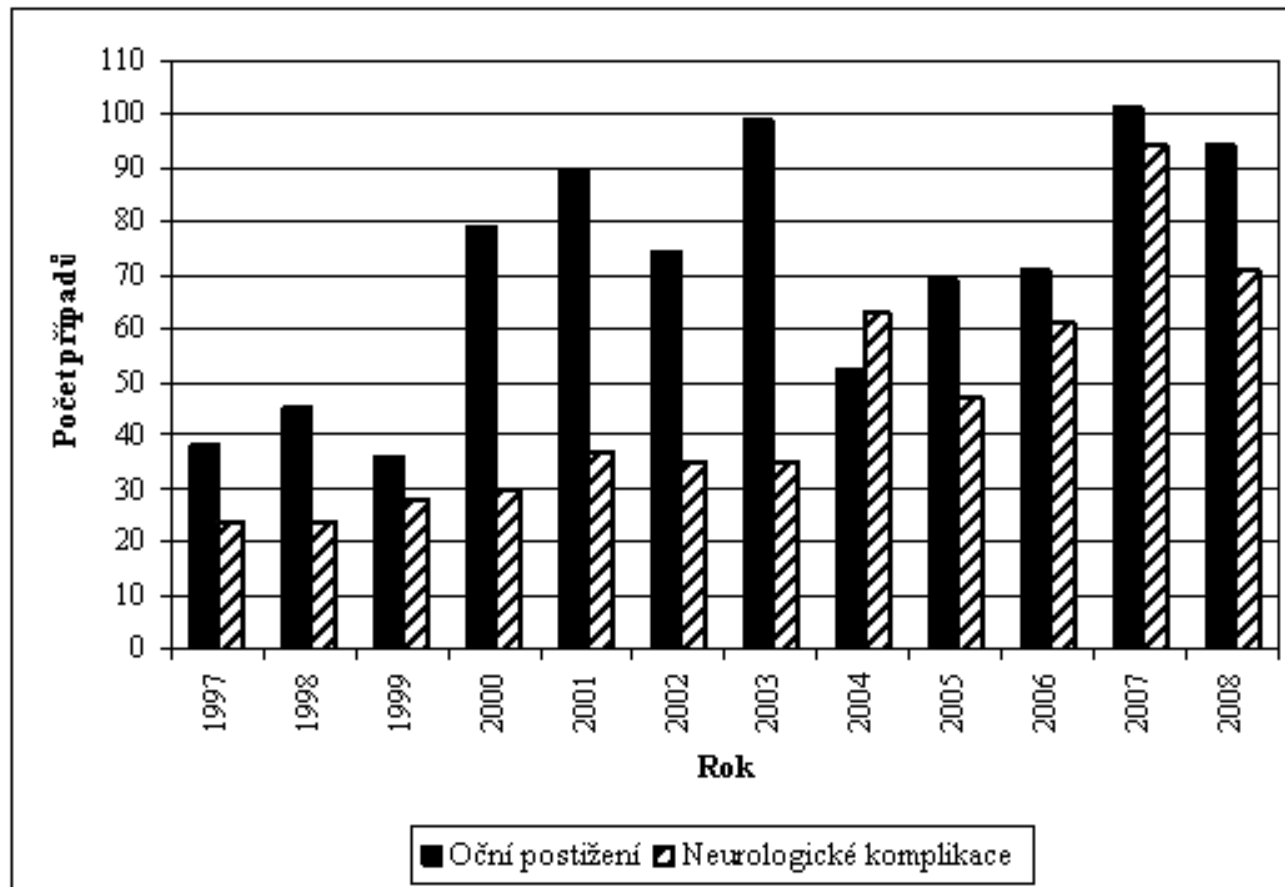
Diagnostika VZV neuro změn

- Diagnóza VZV indukovaných neurologických změn může vyžadovat **vyšetření CSF, séra a/nebo oční tekutiny**
- Při absenci kožních změn u nemocných s neurologickým postižením
 - **detekce VZV DNA v CSF pomocí PCR**
 - **detekce IgM a IgG anti VZV protilátek**
- *Detekce VZV IgG v likvoru je nadřazena detekci VZV DNA v likvoru v diagnostice:*
 - **vaskulopatií**
 - **rekurentních myelopatií**
 - **encefalitidy mozkového kmene**

Komplikace herpes zoster - ČR

- Epidat ČR - převládá nekomplikovaný herpes zoster
- 2008 – **často hlášeno neurologické postižení**
 - meningitida 30
 - encefalitida 21
 - jiná onemocnění centrálního nervového systému 20
 - oční postižení 94
- Generalizovaný herpes zoster 13
- **Trend výskytu komplikací 1997-2008 – vzestup neurologických a očních komplikací**

Vybrané hlášené komplikace herpes zoster, Česká republika, 1997-2008



Zdroj: Epidat, Státní zdravotní ústav, Praha,

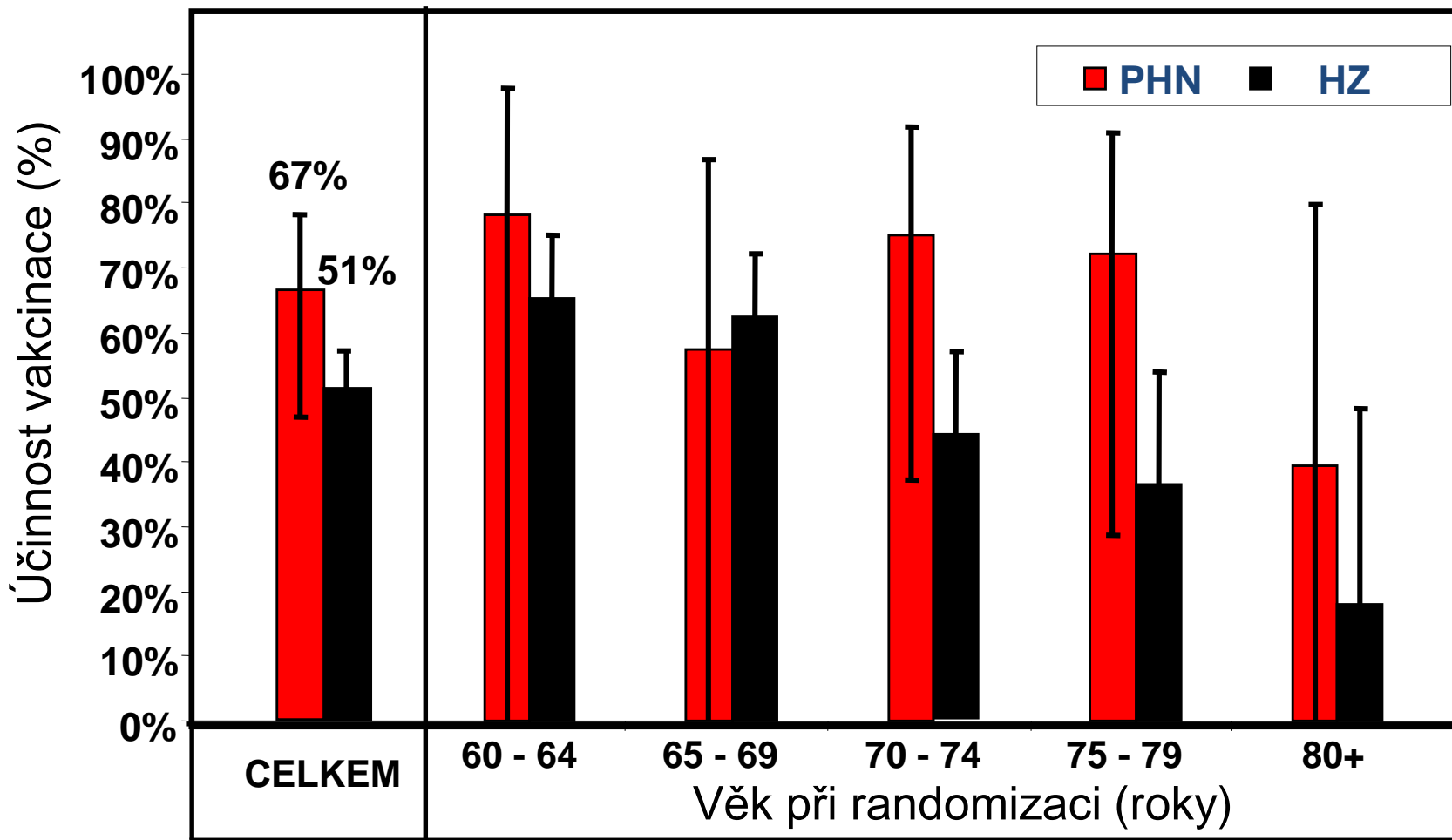
citace z Chlíbek R. , Smetana J. , Boščíková V. , Kosina P. , Prášil P. , Salavec M. , Rejtar P. , Boščík P.: Neurologické komplikace při onemocnění herpes zoster - kazuistika

Terapie komplikací herpes zoster

- **Antivirotika per os urychlují hojení a zkracují akutní bolestivost.** U jedinců s imunitním deficitem nutná infúzní terapie (i.v. aplikace)
- VZV vaskulopatie, meningoencephalitis a myelitis - **vždy** acyclovir či jiné deriváty **i.v.**
- **Acyklovir má určité limity** (biologická dostupnost a rezistence některých VZV kmenů)
- **Léčiva:**
 - **Valacyklovir (vyšší biodostupnost 55%, Valtrex®)**
 - **Brivudin (až 1000x účinnější než acyklovir, Zostevir®)**
 - **Famcyklovir (biodostupnost 77%, neregistrován v ČR)**
 - **superiorní postavení v potlačení bolesti**

Studie prevence HZ (The Shingles Prevention Study)

Výsledky efektu vakcinace u HZ & PHN (≥ 90 dnů)



Studie prevence HZ

Výsledky účinnosti vakcinace na PHN různé délky trvání

PHN dle délky trvání (dny)	Účinnost vakcinace VE_{PHN} (95% CI)
30	59% (47, 69)
60	60% (44, 73)
90	67% (48, 79)
120	69% (45, 83)
180	73% (42, 89)



ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults

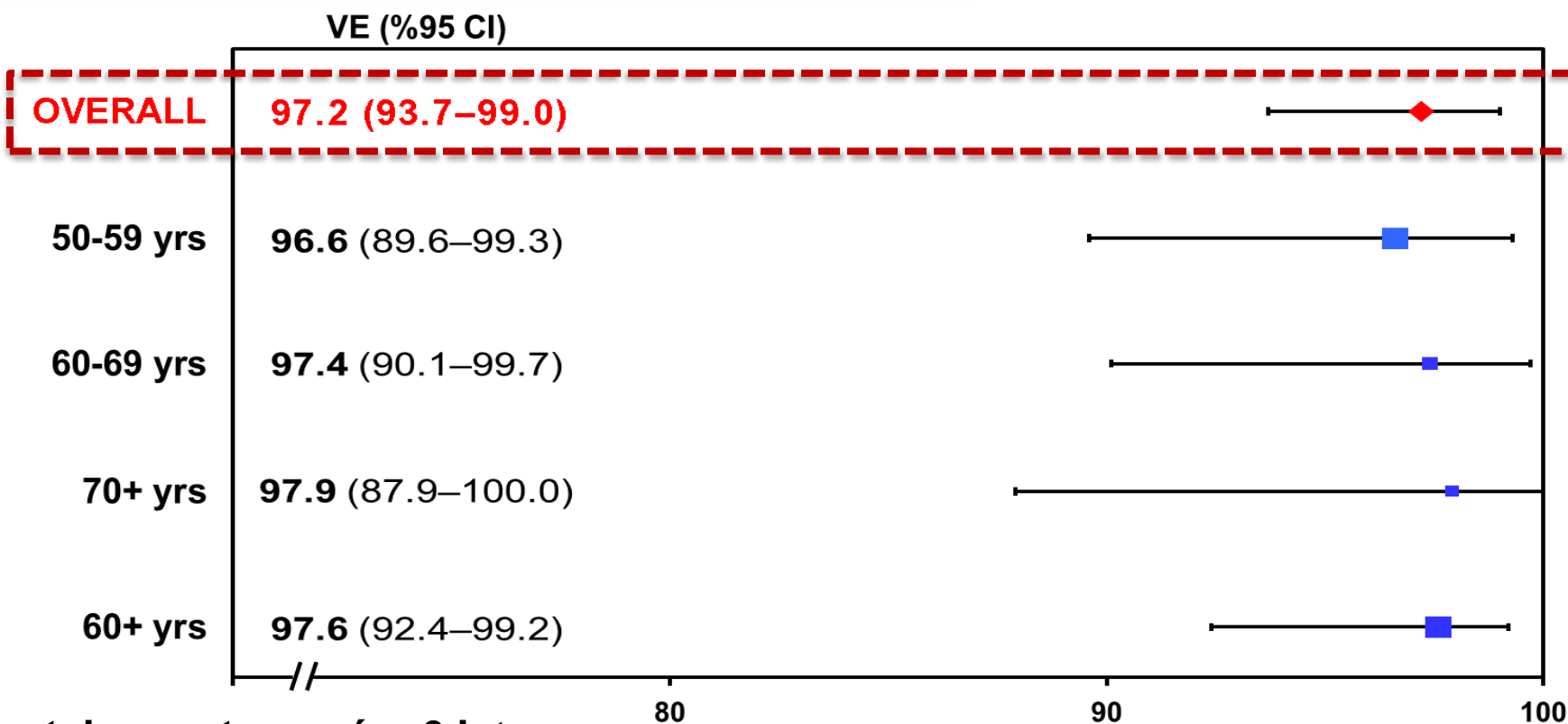
Himal Lal, M.D., Anthony L. Cunningham, M.B., B.S., M.D., Olivier Godeaux, M.D., Roman Chlibek, M.D., Ph.D., Javier Diez-Domingo, M.D., Ph.D., Shinn-Jang Hwang, M.D., Myron J. Levin, M.D., Janet E. McElhaney, M.D., Airi Poder, M.D., Joan Puig-Barberà, M.D., M.P.H., Ph.D., Timo Vesikari, M.D., Ph.D., Daisuke Watanabe, M.D., Ph.D., Lily Weckx, M.D., Ph.D., Toufik Zahaf, Ph.D., and Thomas C. Heineman, M.D., Ph.D., for the ZOE-50 Study Group*

• Randomizovaná, placebem
kontrolovaná studie fáze 3

• N = 14 759

• doba sledování = 3,2 let

• Účinnost HZ/su vakcíny neklesá s
věkem



Protektce potvrzená > 6 let
Modelová 20 let

- **Účinnost** HZ/su vakcíny v redukci incidence HZ u dospělých ve věku 50 let a starších byla **97,2 %**
- **Účinnost** HZ/su vakcíny je plně **zachována u starších** dospělých (96,6 %–97,9 %)
- HZ/su vakcína je **více reaktogenní než placebo**, ale očekávané reakce byly přechodné s mírnou až střední intenzitou
- Nebyla zjištěn **žádná bezpečnostní rizika** vakcinace – žádný rozdíl ve výskytu závažných reakcí, potenciálních autoimunitních onemocnění nebo úmrtí mezi očkovanou a kontrolní skupinou



Děkuji za pozornost

"The bank won't give us a loan for a new roof because we both had a vaccination for shingles."