

ONEMOCNĚNÍ VYVOLANÁ LIDSKÝMI HERPETICKÝMI VIRY

doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.¹, MUDr. Jiří Dort ², MUDr. Věra Štruncová¹, MUDr. Mirka Švecová ³

¹Infekční klinika, ²Neonatologické oddělení, ³Virologické oddělení

Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň

Humánní herpetické viry (HHV) patří do čeledi Herpesviridae (tab. 1). Jedná se o poměrně velké DNA viry (s průměrem kolem 200 nm) s kubickou symetrií virové kapsidy. HHV jsou ubikviterní, jejich hostitelem je člověk. Přenos HHV se uskutečňuje slinami, genitálními sekrety, krví a vertikálně. Vstupní bránou může být respirační trakt, porušená kůže, sliznice genitálu, jindy mohou HHV do makroorganismu proniknout intravenózní cestou, transplantovaným orgánem či kostní dřeně nebo transplacentárně. Dosud bylo objeveno a popsáno celkem 8 HHV, které se označují jako HHV1 až HHV8. HHV jsou však v praxi označovány zpravidla zkratkou odvozenou z názvu viru. Genomy některých HHV jsou schematicky uvedeny na obr. 1.

HHV při primoinfekci integrují svou DNA do genomu hostitelských lymfoidních nebo nervových buněk. Příkladem může být infekce HHV-1 (HSV-1), jež se po vstupu do hostitelského organismu naváže glykoproteiny C, B a D zevního obalu na heparan-sulfátový receptor na buněčné membráně slizničních/epidermálních buněk. V následujícím kroku virus fúzuje s cílovou buňkou. Do cytoplazmy proniká částečně odpláštěná kapsida, která je následně transportována do jádra. Virová DNA je poté integrována do genomu hostitelské buňky a v následujících krocích proběhne transkripce, translace a kompletace nových virových částic. Ty jsou transportovány do cytoplazmy přes vnitřní a zevní jadernou membránu, kde získávají některé povrchové glykoproteiny. V cytoplasmě jsou pohlceny exocytotickými fagozomy, které tak vytvoří jejich zevní obal. Takto vzniklé nové infekční viriony jsou uvolněny na povrch hostitelské buňky. Stejným způsobem pomnožené viry posléze napadají centripetální senzoriční vlákna, jimiž se dostávají až do senzitivního/senzorického ganglia. V následné latentní fázi infekce je replikace viru v gangliu minimální. K reaktivaci latentní infekce může dojít při oslabení imunologického dozoru – zejména specifické buněčné imunity. Po primoinfekci EBV zůstávají latentně infikovány lymfocyty, u CMV monocyty, lymfocyty, buňky kostní dřeně a vývodů slinných žláz.

Jednotlivé HHV mohou vyvolat různá klinická onemocnění (tab. 2), avšak naprostá většina primoinfektí herpetickými viry probíhá v dětském věku a je asymptomatická (např. u HSV je asymptomatických více než 80 % průběhů).

Diagnostika a diferenciální diagnóza onemocnění vyvolaných HHV vychází z anamnézy, klinického obrazu, vhodně volených laboratorních vyšetření (hematologických, biochemických, virologických, likvorologických, molekulárně-biologických) a radiodiagnostických, případně jiných grafických metod (tab. 3). Promořenost dospělé populace HHV je vysoká (graf 1).

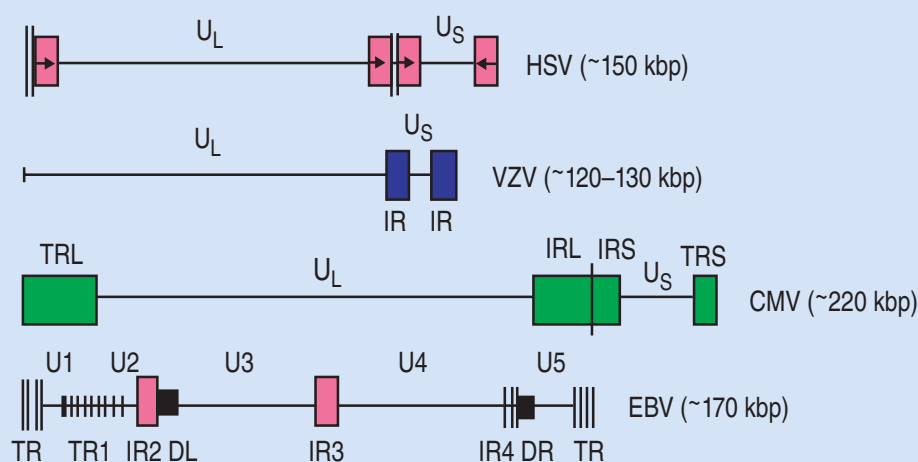
Kauzální terapeutické ovlivnění je možné jen u některých onemocnění vyvolaných HHV (HSV, VZV, CMV). Léky k tomuto účelu používané včetně dávkování jsou uvedeny v tab. 4. Jedná se většinou o syntetická analoga nukleosidových bazí, která po fosforylaci virovou thymidinkinázou – 1 a buněčnými kinázami jsou začleněna do řetězce nové syntetizované virové DNA a tím dojde k předčasnému ukončení její tvorby.

Kauzální preventivní a profylaktická opatření se provádějí u VZV (očkování, specifický imunoglobulin), CMV a HSV (chemoprophylaxe – u transplantovaných nebo imunodeficitních jedinců), u ostatních HHV zatím jen experimentálně (tab. 5).

Tabulka 1. Původci lidských herpetických infekcí
Čeď: Herpesviridae 100–200 nm, kubická symetrie, lipidový obal

Podčeď	růstový cyklus	Cytopatogenní efekt	Místo latence	Zástupci	Objeven
Alfaherpesvirus	krátký	cytolýza	ggl. N. V. a jiných senzitivních nervů	HHV-1 (HSV-1) HHV-2 (HSV-2) HHV-3 (VZV)	1919 1958
Betaherpesvirus	dlouhý	cytomegalie	uzliny, CNS, ledviny, plíce, retina. HHV-6 a 7: CD4+ CNS encefalomyelitida	HHV-5 (CMV) HHV-6A, B HHV-7 Virus herpes simiae (B)	1956 1986 1990 1934
Gamaherpesvirus	dlouhý	lymfoproliferace	lymfatické tkáně	HHV-4 (EBV A, B) HHV-8 (KSHV)	1964 1994

Obrázek 1.
Genomy některých HHV. Unikátní dlouhý (UL) a krátký (US) úsek (podle 2).



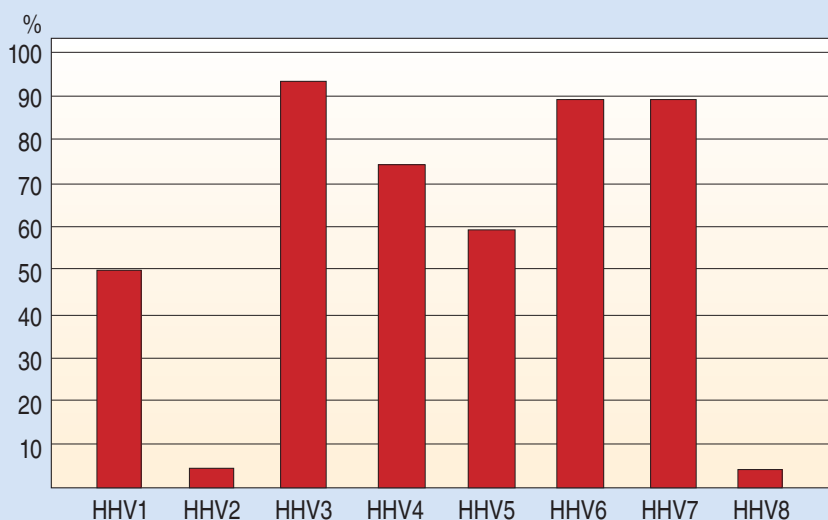
Tabulka 2. Klinické obrazy lidských herpetických onemocnění

Původce	Primární infekce	Reaktivace latentní infekce	Poznámka
HHV-1 (HSV-1)	akutní gingivostomatitida faryngitida, kožní léze, keratitis encefalitida, SAM, ekzema herpeticum, herpes gladiatorum, u ID: pneumonitida, hepatitida	herpes labialis, encefalitida, u imunosuprimovaných: herpetická stomatitida, ezofagitida, diseminace až generalizace procesu	může vyvolat onemocnění typická pro HSV-2. M. Hebrae. u HIV+: genitoanální léze, ezofagitida, pneumonie
HHV-2 (HSV-2)	herpes genitalis , paronychium, novorozenecká encefalitida, či generalizovaná infekce, SAM	recidivující herpes genitalis diseminované infekce u ID	může vyvolat onemocnění typická pro HSV-1. Kongenitální sy.
HHV-3 (VZV)	Varicella , pneumonie, myokarditida, cerebelitida, encefalitida. Kongenitální sy. U ID: progresivní varicella	herpes zoster, encefalitida / generalizace u ID. ZSH. PHN. U HIV retinitidy, nekrózy ledvin, progresivní encefalitidy	Při ID až letální průběh. Reyův sy. Až 10 % reinfekcí VZV. Impetiginizace až sepse, trombocytopenie
HHV-4 (EBV)	faryngitida, infekční mononukleóza s hepatopatií, encefalitida, SAM, myokarditida. Letální průběh při lymfoproliferativním syndromu vázaném na chromozom X (Duncanův syndrom)	Burkittův lymfom, NPC, invazivní CA prsu, M. Hodgkin? U HIV+: primární lymfom CNS, „vlasatá“ leukoplakie jazyka. Potransplantační lymfoproliferativní nemoc. Guillain-Barré sy.	virový imunodeficit – trvá až roky. Stevens-Johnsonův sy. (=těžká forma erythema multiforme). Blastoidní transformace B lymfocytů.
HHV-5 (CMV)	kongenitální infekce u 1–2 %, z nich 10 % symptomatických, hepatitida, syndrom infekční mononukleózy, pneumonie encefalitida, postperfuční sy.	reakce transplantátu, u ID: generalizovaná infekce, encefalitida, pneumonie. U HIV+ navíc chorioretinitida, kolitida	Vysoká promořenost populace
HHV-6	exanthema subitum , febrilní křeče, vzácně encefalitida, hepatitida, mononukleóza	U HIV+: encefalitida, hepatitida, pneumonie, trombocytopenie, generalizace infekce	6. nemoc. HHV-6A: HIV+ progrese do AIDS
HHV-7	exantém jako HHV-6	chronický únavový sy. ?, hepatitida, encefalitida	reaktivace jiných HHV?
HHV-8	horečka s exantémem	HIV+/ID: Kaposiho sarkom , B-lymfomy tělesných dutin, efuzní multicentrická Castlemanova n.	Primární plicní hypertenze. CA prostaty?

Tabulka 3. Diagnostika lidských herpetických infekcí

Původce	Základní metody	Doplňující vyšetření	Poznámka
HHV-1 (HSV-1)	PCR v reálném čase (kvantitativní), EM, kultivace, detekce antigenů	MRI (CT) – CNS, EEG, Likvor, Tc-99m -SPECT	PCR+ od 2.–14. dne Dif. dg. encefalitid
HHV-2 (HSV-2)	PCR v reálném čase, EM, kultivace, detekce antigenů	MRI (CT) – CNS, EEG, Likvor, Tc-99m -SPECT	
HHV-3 (VZV)	PCR v reálném čase, EM, IF kultivace, detekce antigenů	MRI (CT) – CNS, EEG, Likvor, Tc-99m -SPECT	
HHV-4 (EBV)	IgM anti VCA, anti EA-D, PCR, anti EMA	anti EBNA, aminotransferázy, heterofilní protilátky	
HHV-5 (CMV)	PCR v reálném čase, kultivace, ELISA IgM IgG	zachycení sérokonverze	
HHV-6	PCR, ELISA, kultivace, EM, IF	cytopatický efekt - mikroskopie	
HHV-7	PCR, ELISA, kultivace, EM, IF	cytopatický efekt - mikroskopie	
HHV-8	PCR, ELISA	biopsie, virový protein LANA	

Graf 1. Prevalence séropozitivity pro jednotlivé HHV u 40letých dospělých ve Velké Británii (2)



Tabulka 4. Léky používané při terapii lidských herpetických onemocnění

Substance	Přípravek	Dávkování	Působí na
ACV acyklovir	ZOVIRAX VIROLEX HERPESIN XOROX	3×400 mg p. o. 10 D (bolus 800 mg) 3×500 mg i. v. 14–21 D (děti: 3×20 mg/kg, 3×500/m ²) 2×400 mg p. o. děti: 3×5–10 mg/kg i. v. 7 D (5×400 mg p. o. 10 D) 3×500 mg i. v. 7 D (4–5×800 mg p. o. 5 D, 4×20 mg/kg) 30 mg/kg a den	HSV – primární / recidivující herpes genitalis HSV encefalitida (do 5 dní od prvních příznaků) HSV – chron. suprese HSV u ID VZV u ID opíčí herpetický B virus
VCV valacyklovir	VALTREX	3×1000 mg p. o. 7 D 2×500 mg p. o. 3 D 1×500 mg p. o. dlouhodobě	VZV HSV – prim. genitalis HSV – recid. herpes genitalis
FCV/PCV famcyklovir/ pencyklovir	FAMVIR	3×500 mg p. o. 7–10 D 3×250 mg p. o. 5–10 D 2×125 mg p. o. 5 D	VZV – zoster HSV – prim. genitalis HSV – recid. herpes genitalis
trifluridin	VIROPTIC	1 kapka á 2 hod 5 D	HSV oční
GCV gancyklovir nyní i VGCV valgancyklovir	CYMEVENE CYTOVENE VITRASERT VALCYTE	2×250 mg i. v., 3×1000 mg p. o. 2×5 (3×2,5) mg/kg i. v. 14–21 D nitrooční implant.(1–2 µg/h, 6 M) 2×900 mg/d p. o., profylaxe: 1×900 mg/d p. o.	CMV / transplantovaní aj. ID, HHV-6, opičí herpetický B virus CMV retinitis u HIV+ CMV pneumonie, retinitis
foscarnet	FOSCAVIR	2×90 mg/kg i. v. 21 D, dále 3×40–60 mg/kg, event. kombinace s GCV 3×40 mg/kg i. v. 10–24 D	CMV, HHV-6 – u HIV+ HSV – rezistentní na ACV
CDV cidofovir	VISTIDE	5 mg/kg/týden i. v., dále á 2 týdny, speciální postup (i. v. hydratace + Probenecid)	CMV – u HIV+
Fomivirsen	VITRAVENE	intravitreálně 165 µg/týden	rezistentní CMV – retinitis
lipozomální doxorubicin paclitaxel	DOXIL TAXOL	20 mg/m ² / á 2–3 T i. v. 135 mg/m ² / á 3 T i. v	HHV-8 (důležitá je účinná antiretrovirová léčba)

Pozn. Dávkování uvedená ve schématu jsou orientační. Konkrétní dávkování je potřeba korigovat podle renálních funkcí a porovnat s referenčními údaji – např. SPC jednotlivých přípravků, Pharmindex nebo databázový systém AISLP. Při léčbě herpes zoster kromě virostatik a analgetik podáváme např. carbamazepin nebo nortriptylin jako prevenci postherpetických neuralgií. U HHV-8 je uvedena současná cytostatická léčba.

Tabulka 5. Prevence/profylaxe lidských herpetických onemocnění

Původce	Aktivní imunizace	Pasivní imunizace	Jiné postupy
HHV-1 (HSV-1)	probíhá výzkum	hyperimunní lidský Ig	ACV, VCV, FCV kondom, SC
HHV-2 (HSV-2)	probíhá výzkum	hyperimunní lidský Ig	ACV, VCV, FCV kondom, SC
HHV-3 (VZV)	VARIVAX a VARILIX = živá vakcína (kmen OKA) 0,5 ml s. c. >9M, >13 let a ID: 2×0,5 ml, 2. dávka po 4–8 T	VARITECT (1 ml/kg) VZIG	ACV, VCV, FCV
HHV-4 (EBV)	probíhá výzkum		Vysoké dávky ACV. Specifické Tc lymfo.
HHV-5 (CMV)	probíhá výzkum: vakcína z kmene Towne 125, nebo AD 169 na lidských diploidních buňkách	CYTOGAM, CYTOTECT	GCV/VGCV, VCV kondom, vyšetřování dárců krve. Hygiena rukou u séro negativních fertálních žen?
HHV-6	probíhá výzkum		GCV, foscarnet u ID
HHV-7	probíhá výzkum		
HHV-8	probíhá výzkum		kondom CDV, foscarnet, GCV u transplantovaných

Použité zkratky: ACV – acyklovir; CMI – cell mediated immunity (buňkami zprostředkovaná specifická imunita); CT – komputerová tomografie; D, M – den, měsíc; EBV – virus Epsteina a Barrové; EEG – elektroencefalografie; EM – elektronová mikroskopie; HHV – lidské herpetické viry; HHV-6 – šestý herpetický virus; HSV – virus herpes simplex; ID – imunodeficit; IF – imunofluorescence; KS – Kaposiho sarkom; MRI – nukleární magnetická rezonance; NPC – karcinom nosohltanu; PCR – polymerázová řetězová reakce; PHN – postherpetická neuralgie; SAM – syndrom aseptické meningitidy; SC – císafský řez; VZV – virus varicella zoster; VZIG – varicella zoster imunní globulin; ZSH – zoster sine herpette

Závěr

HHV jsou původci běžných lidských onemocnění. Jimi vyvolané akutní infekce probíhají zpravidla v dětském věku a jsou ve většině případů asymptomatické. Po odeznění akutní infekce HHV celoživotně perzistují integrovány v genomu některých buněk hostitele. Při oslabení imunologického dozoru (zejména specifické – buňkami zprostředkované imunity – CMI) může dojít k jejich reaktivaci. U osob s těžšími poruchami CMI mohou HHV způsobovat závažná onemocnění, která v nejtěžších případech (např. při herpetické encefalitidě vyvolané HSV) mohou být až v 80 % letální. Specifická virostatická terapie je zatím možná jen u některých z nich. Očkování živou vakcínou je možné proti VZV. Jsou prováděny studie s novými virostatiky (např. inhibitory helikázy HSV), dalšími očkovacími látkami (HSV-2) a imunomodulačními postupy.

Tato práce vznikla za podpory výzkumných záměrů LFUK v Plzni MSM 0021620812 a MSM 0021620819

Literatura

1. Ablashi DV, Josephs SF, Buchbinder A, et al. Human B-lymphotropic virus (human herpesvirus-6). J. Virol. Methods. 1988; 21: 29–48.
2. Anonymous. Herpesviruses. <http://www-micro.msb.le.ac.uk/3035/Herpesviruses.html>
3. Bartošová D, Klapáčová L, Kunická J. Klinická manifestace herpesvirových onemocnění. Část 1. Infekce vyvolané virem herpes simplex a varicella-zoster. Čs. Pediat. 1997; 52(9): 700–703.
4. Caserta MT, Mock DJ, Dewhurst S. Human Herpesvirus 6. Clinical Infectious Diseases. 2001; 33: 1–5.
5. Cohen JL, Brunell PA, Strauss SE, Krause PR. Recent Advances in Varicella-Zoster Virus Infection. Ann Intern Med. 1999; 130: 922–932.
6. Emery VC, et al. Interactions between B-herpesviruses and human immunodeficiency virus in vivo: Evidence for increased human immunodeficiency viral load in the presence of human herpesvirus six. J Med Virol. 1999; 57: 278–282.
7. Fafi-Kremer S, et al. Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. J Infect Dis. 2005; 191: 985–989.
8. Ganz NM, Brown RB, Berk SL, et al. Manual of Clinical Problems in Infectious Disease. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999: 151–185.
9. Chilukuri S, Rosen T. Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus Dermatol Clin. 2003; 21(2): 311–320.
10. Jenson HB. Human Herpesvirus 8 infection. Current Opinions in Pediatrics. 2003; 15: 85–91.
11. Liesgang TJ. Varicella Zoster Viral Disease. Mayo Clin Proc. 1999; 74: 983–998.
12. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valcyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. NEJM. 1999; 340: 1462–1470.
13. Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Ed. New York: Churchill Livingstone. 2004. On line.
14. Mendez JC, Dockrell DH, Espy MJ, et al. Human Beta-Herpesvirus Interactions in Solid Organ Transplant Recipients. Journal of Infectious Diseases. 2001; 183: 179–184.
15. Razonable RR, Paya CV. The Impact of Human Herpesvirus-6 and -7 Infection on the Outcome of Liver Transplantation. Liver Transplantation. 2002; 8: 651–658.
16. SPC jednotlivých léčivých přípravků a vakcín.
17. Stebbing J, Portsmouth S, Gotch F, Gazzard B. Kaposi's sarcoma-an update. International Journal of STD & AIDS. 2003; 14: 225–227.
18. van Esser JWW, van der Holt B, Meijer E, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell depleted SCT. Blood. 2001; 98: 972–978.
19. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. Lancet. 2001; 357: 1513–1518.
20. Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. The Infectious Diseases Manual. 2nd Ed. Oxford: Blackwell Publishing 2003: 96–103.
21. Wilson WR, Sande MA. Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases. New York: Lange / Mc Graw-Hill 2001: 65–84.

Další zdroje:

- http://www.fact-sheets.com/health/herpes_symptoms_treatment/
- <http://www.herpes.org.uk/>
- <http://www.herpes.com/>
- <http://www.genitalherpes.com/index.jsp>
- http://www.virology.net/Big_Virology/BVDNAherpes.html
- <http://www.emedicine.com/EMERG/topic247.htm>
- <http://www.cdc.gov/std/Herpes/STDFact-Herpes.htm>
- <http://www.herpesdiagnosis.com/index.html>