

Varicella-zoster vírusinfekciók HIV fertőzötteknél

Incze Andrea¹, Chiriac Carmen¹, Zaharia-Kézdi Iringó¹, Ţilea Brînduşa¹, Georgescu Anca¹, Gîrbovan Cristina¹, Fodor Andrea², Şincu Nina¹, Berbecel Mădălina oh., Szilágyi Fruzsina³, Fehérvári Lajos³
Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Infectológiai Tanszék, 1. sz. Fertőzőbeteg Klinika (Marosvásárhely),
²Klinikai Biokémia Tanszék, Molekuláris Biológiai Laboratórium, ³1. sz. Fertőzőbeteg Klinika

Infecții cu virusul varicelo-zosterian la pacienții seropozitivi HIV

Material și metodă: Am efectuat un studiu retrospectiv folosind datele pacienților seropozitivi HIV cu varicelă sau herpes zoster internați în perioada 2000-2008 în Clinica de Boli Infecțioase I. Tg. Mureș. Rezultate: Formele severe de boală au apărut frecvent la pacienții seropozitivi HIV cu varicelă sau herpes zoster. Complicațiile au fost frecvente, cum ar fi cheratouveita, cheratoconjunctivita, suprainfecția, hepatita, pneumonia. Herpesul zoster a apărut mai frecvent la pacienții cu infecție HIV în stadiu mai avansat. În majoritatea cazurilor, evoluția a fost către vindecare, într-un caz s-a înregistrat cecitatea, respectiv decesul. Concluzii: Infecția cu VVZ la pacienții seropozitivi HIV se poate manifesta prin forme clinice severe, complicate, evoluția poate fi către deces, sau vindecare cu sechele. Datorită potențialului de severitate al infecției cu VVZ la seropozitivii HIV, este necesară vaccinarea acelor pacienți al căror status imunologic o permite.

Cuvinte cheie: varicelă, herpes zoster, HIV

Varicella-zoster infections in HIV positive patients

Material and method: A retrospective chart review was performed using the data of the HIV positive patients admitted with varicella or herpes zoster into the 1st Clinic of Infectious Diseases of Tg. Mures during 2000-2008. Results: Severe forms of the disease, complications such as keratouveitis, keratoconjunctivitis, superinfections, pneumonia, hepatitis were registered in the HIV positive patients with varicella or herpes zoster. Herpes zoster appeared more frequently in patients with more advanced HIV disease. Most of the cases had a favorable outcome, except one death and blindness following the VZV infection. Conclusions: VZV infection can be severe, with important complications in the HIV positive patients, with evolution towards death or permanent sequelae. Due to the severity of the disease the vaccination of the HIV infected patients is recommended if their immunological status is appropriate.

Keywords: varicella, herpes zoster, HIV.

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (3): 180-182

www.orvtudert.ro

A varicella-zoster vírus (VZV) két különböző megbetegedés kiváltója, ezek a varicella (hólyagoshimlő) és a herpes zoster (övsömör). A varicella a VZV primoinfekció generalizált kiütéssel, lázzal járó megnyilvánulási formája. A herpes zoster a gerincvelő érző idegdúcaiban latens módon jelen levő vírus reaktiválódása folytán alakul ki, a kiütések egy érző ideg dermatomérjének megfelelő területen jönnek létre. A varicella általában mint jóindulatú gyermekkori kiütéses megbetegedés jelentkezik. A herpes zoster általában az időseknél, vagy immunhiányosoknál (HIV fertőzöttek, daganatos betegek, immunszuppresszív kezelés alatt álló egyének) lép fel [5].

HIV fertőzötteknél a VZV fertőzés jellege különbözik attól amit más betegkategóriáknál észlelhetünk. A varicella súlyosabb formákat ölt ezeknél a betegeknél, és az antivirális (Aciclovir) kezelés alkalmazása szükséges [3]. A herpes zoster is súlyosabb formákat ölt HIV fertőzöttek esetén, a lefolyása hosszabb lehet, több dermatomér is érinthet, szemérintettséggel járhat, súlyos szövődmények maradhatnak vissza a betegséget követően [10].

Anyag és módszer

Egy retrospektív tanulmányt végeztünk, a Marosvásárhelyi 1. sz. Fertőző Klinikára 2000-2008 között beutalt azon HIV fertőzött betegek adatait felhasználva, akiknél varicella vagy herpes zoster alakult ki. 36 herpes zosteres, és 13 varicellás

HIV fertőzött beteget találtunk ebben az időszakban. A varicella és herpes zoster diagnózisát a klinikai kép alapján állították fel. Feljegyeztük a betegek életkorát, immunológiai státusát (a T CD4+ limfociták számát, amit flowcitometriás módszerrel határoztak meg), HIV víruskópiaszámát (polimeráz láncreakció – PCR – segítségével határoztuk meg klinikánk molekuláris biológiai laboratóriumában), a HIV fertőzés stádiumát (a CDC 1993-1994-es osztályozásának megfelelően), a HIV fertőzés elleni antiretrovirális (HAART – highly active antiretroviral therapy) kezelés jelenlétét vagy hiányát, a kórházban fekvés időtartamát, a fellépő szövődményeket, a megbetegedések klinikai formáit, és kimenetelét. A statisztikai számításokat a páratlan t-teszt segítségével végeztük el.

Eredmények

A betegek átlagéletkora $16,66 \pm 5,96$ SD év volt a herpes zosteres HIV fertőzöttek esetén, és $14,92 \pm 1,8$ SD év volt a varicellás HIV fertőzöttek esetén. Nem volt szignifikáns különbség a két csoportban észlelt átlagéletkor között ($p = 0,307$).

A herpes zoster az esetek 70,58%-ában előrehaladott (C3-as) stádiumban levő HIV fertőzötteknél fordult elő, a varicella gyakori volt a kevésbé előrehaladott stádiumokban is (1. ábra).

A TCD4+ lymphocyták átlagértéke $205,46 \pm 194,98$ SD/mm³ volt a herpes zosteres HIV fertőzöttek csoportjában, és $252,85 \pm 223,57$ SD/mm³ a varicellás HIV fertőzötteknél. Jóllehet az átlagérték alacsonyabb volt a herpes zosteres csoportban, a különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,47$).

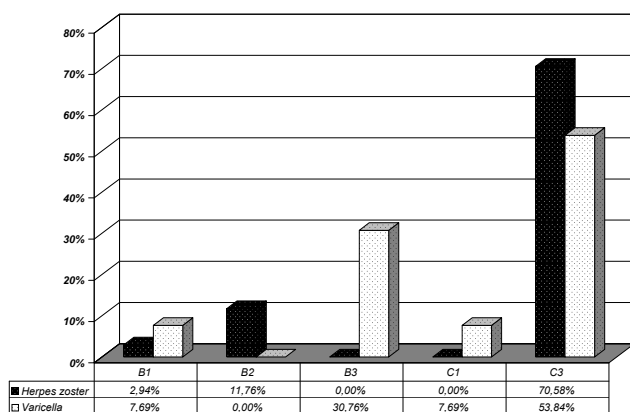
A HIV víruskópiaszám 100000/ml fölötti volt a herpes

Dr. Incze Andrea

540113 Marosvásárhely - Târgu Mureș

1989 December 22 u. 1/34

E-mail: inczea@rdslink.ro



1. ábra. A HIV fertőzés stádiuma a herpes zoster vagy varicella kialakulásakor

zosteres betegek 70%-ában, és a varicellás betegek 88,88%-ában, 400/ml és 100000/ml közötti volt a herpes zosteres betegek 16,66%-ában és a varicellás betegek 11,11%-ában, 400/ml alatti (nem kimutatható) csak a herpes zosteres betegek 13,33%-ában volt.

Antiretrovirális (HAART) kezelésben részesült a herpes zosteres betegek 50%-a, és a varicellás betegek 52,87%-a.

A kórházban fekvés időtartama hosszas volt mindkét megbetegedés esetén, a herpes zosteres csoportban $18,41 \pm 14,08$ SD nap volt, a varicellás csoportban $35,15 \pm 31,76$ SD nap volt.

A herpes zoster esetén a leggyakoribb lokalizáció a mellkasi volt (39,53%), ezt követte a brachialis, lombosacralis, cervicalis, ophtalmicus, alsó végtagi, maxillaris és occipitalis lokalizáció (1. táblázat).

A herpes zosteres HIV fertőzöttek körében a következő súlyos klinikai formákat találtuk: több dermatomérre kiterjedő (30,55%), disseminált (13,88%), recidiváló (11,11%), haemorrhagiás (5,55%), ulceronecroticus forma (2,77%).

A herpes zosteres csoportban szövődményként a felülfertőződés (5,55%), keratoconjunctivitis (5,55%) és keratouveitis (2,77%) volt megfigyelhető.

A varicellás esetek 15,38%-ában írtak le súlyos klinikai formát, 7,69% volt haemorrhagiás, 7,69% pedig recurrens.

A varicella szövődményeként előfordult a tüdőgyulladás (15,38%), felülfertőződés (7,69%), hepatitis (7,69%) és halál (7,69%).

1. táblázat. A herpes zosteres esetek megoszlása lokalizáció szerint

A herpes zoster lokalizációi	Százalékos megoszlás (%)
Thoracalis	39,53%
Brachialis	13,59%
Lombosacralis	13,59%
Cervicalis	11,62%
Ophtalmicus	9,30%
Alsó végtagi	6,97%
Maxillaris	2,32%
Occipitalis	2,32%

Az általunk tanulmányozott esetek nagy része meggyógyult, egy esetben regisztráltunk vakságot mint maradványtűnetet a herpes zostert követően, és egy varicellás betegnél bekövetkezett a halál.

Megbeszélés

A varicella általában gyermek- vagy fiatalkorban alakul ki, viszont a herpes zoster az idősök megbetegedése. HIV fertőzötteknél gyakori a herpes zoster előfordulása gyermek-, vagy fiatalkorban. Ezt tükrözik beteganyagunk adatai is, a varicella és a herpes zoster is gyerekeknél és fiataloknál jelent meg [3, 5].

A varicella kialakulása HIV fertőzötteknél nem mutat összefüggést a HIV fertőzés stádiumával. Fogékonyaknál bármilyen stádiumban kialakulhat a megbetegedés. Tanulmányunk során megfigyelhettük, hogy a herpes zoster inkább az előrehaladott stádiumban levő HIV fertőzötteknél alakult ki. A herpes zoster későbbi kialakulását elősegíti az, ha a varicella egy előrehaladott stádiumú, súlyosan immunhiányos HIV fertőzöttnek alakul ki [3].

A herpes zoster kialakulását, illetve a szövődmények, súlyos formák kialakulását elősegíti a TCD4+ lymphocytaszám alacsony volta. Beteganyagunkban az átlag TCD4+ szám alacsony voltának megfelelően gyakoriak voltak a súlyos, illetve szövődménnyel járó formák [7, 11].

A betegek nagy része, akiknél a VZV fertőzés kialakult, a HIV fertőzés szempontjából „terápiás csőd” állapotában volt, kimutatható víruskópiaszámmal. Egy néhány esetben a herpes zoster kialakult nagyon alacsony (nem kimutatható) víruskópiaszám mellett is.

A herpes zoster és a varicella kialakulását nem befolyásolta az antiretrovirális kezelés jelenléte. A kezelés alkalmazása mégis igen hasznos a VZV fertőzések szempontjából, mert csökkenti a szövődmények kialakulásának rizikóját [2, 9, 12].

HIV fertőzötteknél a herpes zoster és a varicella lefolyása elhúzódó, ennek megfelelően a kórházi tartózkodás ideje is hosszú, amint tanulmányunkban is megfigyelhető [4, 8].

A herpes zoster lokalizációja szempontjából különösen az ophtalmicus érintettségnek van jelentősége, ami beteganyagunk 9,3%-ában fordult elő, a szemérintettséghez járó szövődmények kialakulása miatt [11].

A recidiváló herpes zoster, vagy más súlyos klinikai forma megjelenése felhívja a figyelmet a HIV fertőzés jelenlétére, amennyiben az még nem ismeretes. Beteganyagunkban a leggyakoribb a multidermatomális érintettség volt, de voltak disseminált, haemorrhagiás formák is. A szövődmények megjelenése összefüggésbe hozható az immunhiányos állapot fokával [4, 11].

HIV fertőzötteknél a varicella súlyos formát ölthet, illetve szövődményekkel járhat, melyek közül első helyen a tüdőgyulladás áll, ami esetenként akut légzési elégtelenséghez, halálhoz vezethet [4].

HIV fertőzötteknél fontos a VZV fertőzések Aciclovirral való mielőbbi kezelése (30 mg/kg/nap adagban), nem

komplikált illetve nem trigeminalis herpes zoster esetén peroralisan, a többi esetben pedig parenteralisan adva. Ezáltal a betegség időtartama lerövidül, és a szövődmények kialakulásának rizikója is csökken [3, 9, 10].

A VZV-ra fogékony HIV pozitív egyének amennyiben VZV-I fertőződnek, megelőzőképpen passzív immunizálást alkalmazhatunk, azaz az első 96 órában beadható a varicella-zoster immunglobulin (VZIG). Aktív immunizációt is lehet alkalmazni, azaz beadható a VZV ellenes oltás is, ez megelőzheti, vagy módosíthatja a betegség kialakulását (enyhébb lesz a lefolyása). Nem javallt az Aciclovirral való megelőző kezelés. Aciclovirt profilaktikus célból csupán azoknál a betegeknek alkalmazhatunk, akiknél nagyon gyakran fordul elő a herpes zoster [1, 6, 10].

Javallt a fertőzésen még át nem esett és VZV-ra fogékony HIV fertőzöttek VZV elleni oltása, ha a CD4 lymphocytaszámuk normális ($500/\text{mm}^3$ fölötti), azaz az 1-es immunológiai kategóriába sorolhatók (gyerekeknél a CD4+ lymphocytaszám meghaladja az összl lymphocytaszám 25%-át). Mivel az oltóanyag élő, gyengített vírust tartalmaz, ellenjavallt az immunhiányos, azaz alacsony CD4 lymphocytaszámmal rendelkező egyének beoltása. Gyerekeknél 12-16 hónapos kortól lehet alkalmazni az oltást, a hatékonyság növelése érdekében két adagban kell adni [1, 3, 6]. Újabb tanulmányok kimutatták, hogy a fertőzésen már átesett idős (60 év fölötti) egyének VZV ellenes oltása esetén megelőzhető a herpes zoster, vagy szövődményeinek - főleg a postzosteres neuralgiának - a kialakulása. Az ebben az esetben használatos oltóanyag különbözik attól, amit a gyerekek oltására használnak, hatékonysága jóval nagyobb, és még kísérleti stádiumban van [4].

Következtetések

A herpes zoster általában az idősök megbetegedése, HIV fertőzés jelenlétében viszont bármely korosztályt érinthet. A varicella főleg a fiatal korosztály megbetegedése, bárkinél kialakulhat, aki fogékony a fertőzés iránt.

A herpes zoster előrehaladottabb stádiumban levő HIV fertőzötteknél jelenik meg, a varicella kialakulása nem függ a betegség stádiumától.

Beteganyagunkban a VZV fertőzés alacsony TCD4+ lymphocytaszámú, magas víruskópiaszámmal rendelkező HIV fertőzötteknél alakult ki. Az alacsony TCD4+ lymphocytaszám elősegíti a szövődmények, súlyos formák kialakulását.

Az antiretrovirális kezelés (HAART) nem akadályozza meg a VZV fertőzés kialakulását, de alkalmazása esetén elkerülhetők a szövődmények, súlyos formák.

A kórházban fekvés ideje, és a betegség lefolyása hosszas a herpes zosteres és varicellás HIV fertőzötteknél.

Gyakoriak a súlyos klinikai formák és a szövődmények úgy a herpes zoster, mint a varicella esetén HIV fertőzötteknél.

HIV pozitív egyéneknél a VZV fertőzések kimenetele lehet halálos (különösen a varicella esetén), vagy maradványtünetekkel (pl. vakság) gyógyulhat.

A megbetegedések súlyosságára való tekintettel fontos HIV fertőzötteknél a VZV fertőzéseket Aciclovirral kezelni. VZV elleni oltás csak azoknak a HIV fertőzötteknek adható, akiknek a CD4 lymphocytaszámuk normális. Fertőző kontaktus esetén varicella-zoster specifikus immunglobulint ill. jó immunitású egyéneknél oltást is lehet alkalmazni. A megfelelő immunitással rendelkező HIV fertőzött gyerekeket be lehet oltani VZV ellen.

Irodalom

1. Benea E. O., Streinu-Cercel A. – *Ghid therapeutic în infecția HIV/SIDA adolescenți și adulți*, Ministerul Sănătății, București, 2006, 179-182.
2. Corral I., Quereda C., Antela A. et al. – *Neurological complications of varicella-zoster virus in human immunodeficiency virus-infected patients: changes in prevalence and diagnostic utility of polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid*, J Neuroviro, 2003, 9(1):129-135.
3. Gershon A. A. – *Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV*, Herpes, 2001, 8(2):32-36.
4. Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. – *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Elsevier, Philadelphia, 2005, 1780-1786.
5. Rebedea I. – *Boli Infecțioase*, Editura Medicală, București, 2000, 110-118.
6. Seward J. F., Marin M., Vázquez M. – *Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review*, J Infect Dis, 2008, 197 Suppl 2:S82-89.
7. Sharvadze L., Tsertsvadze T., Gochitashvili N. et al. – *HIV prevalence among high risk behavior group persons with herpes zoster infection*, Georgian Med News, 2006, (132):60-64.
8. Sharvadze L., Tsertsvadze T., Gochitashvili N. et al. – *Peculiarities of herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised hosts*, Georgian Med News. 2006, (141):50-53.
9. Takeoka H., Chong Y., Murata M. et al. – *Varicella-zoster virus symptoms and polyneuropathy in a patient with human immunodeficiency virus infection not improved until highly active anti-retroviral therapy added to acyclovir therapy*, Kansenshogaku Zasshi, 2006, 80(1):46-50.
10. Vafai A., Berger M. – *Zoster in patients infected with HIV: a review*, Am J Med Sci, 2001, 321(6):372-380.
11. Veenstra J., van Praag R. M., Krol A. et al. – *Complications of varicella zoster virus reactivation in HIV-infected homosexual men*, AIDS, 1996, 10(4):393-399.
12. Weinberg A., Wiznia A. A., LaFleur B. J. et al. – *Varicella-Zoster virus-specific cell-mediated immunity in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy*, J Infect Dis, 2004, 190(2):267-270.