

Herpes zoster – prikaz slučaja

Herpes zoster – case report

Klaudija Gospić, Hrvoje Vuković

Sažetak

Herpes zoster sporadična je bolest odraslih i starijih osoba, koja nastaje uslijed reaktivacije varicella zoster virusa koji nakon primoinfekcije u vidu varicela ostaje latentan u stanicama spinalnih ganglija ili ganglija nekih moždanih živaca (zoster oftalmicus, zoster oticus). Manifestira se karakterističnim jednostranim vezikuloznim osipom trupa, najčešće interkostalnih regija, abdomena i leđa, a kojem prethodi nespecifičan prodromalni stadij sa pojavom umora, blago povišene temperature, slabosti, parestezija. Neuralgija koja prati pojavu osipa manifestira se kao jaka oštra bol, žarenje ili pečenje u regiji odgovarajućeg dermatoma te može potrajati i dugo nakon povlačenja kožnih promjena. U liječenju herpes zosteru primjenjuju se antivirusni lijekovi, obično unutar 72 sata od pojave osipa, peroralno

te lokalno, kortikosteroidi per os, te kompleks B vitamina (B1, B6, B12). Važno je na vrijeme dijagnosticirati promjene i započeti antivirusnu terapiju, smiriti bolove, a ukoliko neuralgija perzistira tada obiteljski liječnik mora zajedno sa pacijentom pronaći odgovarajuću terapiju, kako bi mu se ublažile tegobe i omogućile svakodnevne aktivnosti. Potrebno je također po završenom liječenju uvijek isključiti postojanje malignih bolesti, posebno kod starijih osoba. Ovim radom je prikazan pristup i liječenje pacijenta sa herpes zosterom, a također se želi upozoriti na važnost otkrivanja mogućih uzroka, osobito malignoma posebno ako se radi o pacijentima starije dobi.

Cljučne riječi: herpes zoster, vezikulozni osip, neuralgija, starija dob, obiteljska medicina

Klaudija Gospić, dr. med., specijalizantica obiteljske medicine, Dom zdravlja Zadarske županije, Zadar
Prim. Hrvoje Vuković, dr.med., spec. opće medicine, Ordinacija opće medicine Hrvoje Vuković, Zadar

Adresa za kontakt: Klaudija Gospić, dr. med., specijalizantica obiteljske medicine, Dom zdravlja Zadarske županije, 23000 Zadar, e-mail: klaudija10zd@gmail.com

Summary

Herpes zoster is a sporadic disease of adults and the elderly and is caused by reactivation of the varicella zoster virus, which after primary infection in the form of varicella remains latent in cells ganglia or ganglia of certain brain nerve (zoster ophthalmicus, zoster oticus). It is manifested by the characteristic unilateral vesicular rash of the body, mostly at intercostal region, abdomen and back, and is preceded by nonspecific prodromal stage with the appearance of fatigue, mild fever, weakness and paresthesia. Neuralgia which accompanies the appearance of the rash manifests itself as a strong sharp pain or burning sensation in the region of the corresponding dermatome and can last a long time after withdrawal of the skin changes. Antiviral drugs, oral and local, corticosteroids per os and B vitamins (B1, B6, B12), are applied in the treatment of herpes zoster, usually within 72 hours after the appearance of the rash. Herpes zoster should be diagnosed in time in order to start antiviral therapy, soothe pain. If neuralgia persists, the family doctor together with the patient has to find the appropriate treatment, in order to alleviate his discomfort and allow daily activities. Upon completion of the treatment it is also necessary to exclude the existence of malignant diseases, especially in the elderly. This paper presents the approach and treatment of patients with herpes zoster and also points to the importance of discovering the possible causes, such as malignancy, especially in the case of elderly patients.

Key words: herpes zoster, vesicular rash, neuralgia, elderly, family medicine

Uvod

Herpes zoster (HZ) bolest je uzrokovana varicella zoster virusom, a javlja se u odraslih i starijih, najčešće u dobi 60-70 godina te manifestira slikom herpetiformnog (vezikuloznog) osipa jednostrano, rijetko obostrano (zoster duplex), vezano uz tijek perifernih živaca te simptomima od strane

perifernog i centralnog živčanog sustava, tipa neuralgija ili limfocitnog meningitisa (1). Primarna infekcija varicella-zoster virusom, humanim herpes virusom tipa 3, uzrokuje varicellu uglavnom u djetinjstvu, dok herpes zoster nastaje reaktivacijom istog virusa koji ostaje latentan u posteriornim ganglijima dorzalnih korjenova kralješnične moždine ili ganglijima nekih moždanih živaca (2,3). Bolest se očituje početnim prodromalnim stadijem sa slikom općeg lošeg osjećanja, umora, te žarenjem ili probadanjem obično u području gdje će doći do izbijanja osipa. Vezikulozni osip javlja se poslije 2-3 dana na eritematozno promjenjenoj koži, obično unilateralno te su najčešće zahvaćeni jedan ili više dermatoma torakalne ili lumbalne regije (2,3). Manje od 4% bolesnika ima recidiv zoster, dok veliki broj, pogotovo starije osobe, imaju ponavljajuće ili trajne bolove zahvaćenog dermatoma u vidu postherpetične neuralgije (PHN) koja može trajati 3 i više mjeseci, ali i doživotno (2,3). Dijagnoza se postavlja temeljem karakteristične kliničke slike (4). U liječenju se primjenjuju antivirusni lijekovi peroralno i lokalno, najčešće aciklovir te famciklovir i valaciklovir, a njihova primjena treba započeti po mogućnosti unutar 72 sata od pojave kožnih promjena (3,5-7). Također je moguća i primjena kortikosteroida, a liječenje postherpetične neuralgije složen je problem koji obuhvaća lijekove iz skupine NSAR, opioidne analgetike, gabapentin, tricikličke antidepressive, te lokalnu primjenu kapsaicina ili lidokaina, ovisno o težini kliničke slike (2,3,5-7). Kod težih slučajeva HZ potrebno je pacijenta uputiti na daljnji pregled odgovarajućem specijalisti (oftalmologu, dermatologu, neurologu) (2,3,6,7).

Prikaz slučaja

Pacijentica A.G. stara 67 godina, učiteljica u mirovini, dolazi na pregled u ordinaciju obiteljske medicine zbog probadajuće boli u području prsnog koša desno i u leđima. Zabrinuta je jer joj se bol ne smiruje već danima, a počelo je kao lagana bol u leđima desno, oko desne lopatice unazad 7 dana.

Mazala je kremu protiv bolova pa bi malo pomoglo, ali kako je sad počela bol i sprijeda desno u rebrima, zabrinula se koji je uzrok tegoba. Navodi da je prije mjesec dana bila na putu u Njemačkoj kod djece, koji tamo žive i rade. Kod kćeri je čuvala unuke, a kada se vratila imala je puno posla i pospremanja po kući, jer je muž ostao sam doma pa se pritom dosta iscrpila. Osim bolova u području desnog hemitoraksa koji su stalno prisutni, pacijentica usput spominje i da joj je na leđima i prsima desno u odgovarajućim dermatomima prije 2 dana izašlo i crvenilo koje dosad nije imala. Pacijentica inače boluje od hipertenzije i šećerne bolesti tip 2 i redovito u terapiji uzima lijekove: gliklazid 60 mg tbl ujutro prije jela, metformin 1000 mg 2x1 tbl iza obroka, te kombinaciju ramipril i hidroklorotiazid (5/25mg) 1x1 tbl za liječenje hipertenzije.

Fizikalnim pregledom koji je uslijedio po uzimanju anamneze utvrđeno je da je pacijentica afebrilna T_{ax} 36,8°C, eupnoična, RR 150/85 mmHg, c/p 80/min, uredne boje kože i sluznica uz vidljiv vezikulozni osip kože skapularne regije desno te pektoralne regije iste razine desno. Osip u vidu tamnocrvenog eritema uz sitne vezikule straga u regiji desne lopatice veličine je dlana, a sprijeda je promjera oko 3-4 cm, uz stalno prisutnu probadajuću bol navedenih područja. Ždrijelo blago hiperemično, vrat bez limfadenopatije. Auskultatorno nad plućima čujan je uredan šum disanja. Aksilarne regije: blaga limfadenopatija desno. Abdomen mekan, bezbolan, bez organomegalije. Lumbalna sukusija bezbolna, ekstremiteti uredne boje kože i palpabilnih perifernih arterijskih pulsacija. Funkcije i navike: apetit uredan, stolica redovita, mokrenje uredno. Ne puši, ne konzumira alkohol. Alergije na lijekove negira.

Pacijentica navodi da je posljednjih dana malo više umorna i kao da nema snage, što je pripisivala povratku sa puta i obavezama po kući. Bolesnici je objašnjeno da se radi o bolesti herpes zosteru lijeve strane prsnog koša, odnosno o reaktivaciji varicella-zoster virusa (uzročnika preboljelih vodenih kozica) koji se obično aktivira kod pada

imuniteta različitih uzroka. Propisana je antivirusna terapija sistemski aciklovir tablete u dozi 5x800mg kroz 7 dana (dosadašnja bubrežna funkcija uredna) te lokalna primjena aciklovira na kožne promjene 2-3 puta dnevno, a za smirivanje boli savjetovana je kombinacija tramadola i paracetamola (37,5mg/325mg) 3x1 tableta te je naručena na kontrolu za 3 dana, po potrebi i ranije. Savjetovano je mirovanje i također uzimanje kompleksa vitamina B (B1, B6, B12) peroralnim putem, uz antivirusnu i analgetsku terapiju. Po povlačenju kožnih promjena kroz 3-4 tjedna uz dogovor sa pacijenticom planirana je laboratorijska obrada (KKS, SE, biokemija, urin-komplet) uključujući kontrolu glikemije, HbA1c te lipidogram.

Rasprava

Perpes zoster bolest je odraslih, često starijih, a uzrok je varicella zoster virus. Do reaktivacije navedenog virusa i manifestacija zosteru češće dolazi uslijed pada imuniteta različite etiologije, odnosno kod bolesnika koji boluju od kroničnih bolesti, malignoma, poslije trauma ili uslijed imunosupresije drugih uzroka (3,5-8). Bolest se javlja nakon inkubacije od 7 do 20 dana sa prodromalnim simptomima u vidu laganog subfebriliteta, osjećaja umora, nedostatka snage te parestezijama ili bolovima u području dermatoma na kojem će potom doći do izbijanja vezikuloznog osipa (1,3,4). Osip se manifestira kao sitno vezikulozni jednostrani osip na eritematoznoj i edematoznoj koži trupa, često poprečnog tijeka do medijane linije, koju nikad ne prelazi (herpes zoster intercostalis), a također može se javiti i u području vrata, ramena, ekstremiteta, te genitalne regije (1,4,5). Ukoliko se pojavi u području glave, u regiji nervus trigeminusa, najčešće je pogođena prva grana (herpes zoster oftalmicus), pri čemu može doći i do ulceracija na rožnici ili spojnici oka, a ukoliko se radi o maksilarnom ili mandibularnom zosteru tada se javljaju vezikule uvule, jezika, te sluznice obraza (1,4-6). Kod svih manifestacija prisutna je obično i regionalna limfadenopatija, a u

slučaju zoster oticusa moguće je i oštećenje slušnog živca (7). Kada je zahvaćena regija abdomena, tada jednostrani bolovi mogu davati sliku nalik akutnim napadajima žučnih ili bubrežnih kolika, što je važno diferencijalno dijagnostički.

Dijagnoza bolesti postavlja se uspješno (u više od 90% slučajeva) temeljem kliničke slike, u ordinaciji obiteljskog liječnika (4). Ukoliko dijagnoza nije sigurna, dokazivanje multinuklearnih orijaških stanica Tzanckovim testom potvrđuje da se radi o infekciji herpes virusom. Serološka testiranja (dokazivanje antitijela na VZV, te PCR DNA VZV) nisu potrebna u rutinskoj dijagnostici u ordinaciji obiteljske medicine (4). Diferencijalno dijagnostički razlikujemo herpes simplex kod kojeg su grupe vezikula sve istog stadija, za razliku od zoster gdje vezikule izbijaju na mahove (7). Također kod infekcije herpes simpleks virusom kožne promjene imaju sklonost recidivima i ne zahvaćaju jedan dermatom (2). Virusi se razlučuju kultivacijom, a pomaže i dokaz antigena u bioptičkom materijalu (2). Promjene na koži regrediraju kroz 2 do 3 tjedna, mjehurići se pretvaraju u kraste i suše te nestaju kao i crvenilo, dok bolovi tipa neuralgija ili parestezija znaju trajati i dugo nakon što se osip povuče, osobito kod starijih (1,3,5,6).

Bol pridružena HZ manifestira se kao prodromalna bol (prije izbijanja osipa), akutna bol ili neuritis (pojava uz izbijanje osipa, nestaje unutar 2-4 tjedna) te kao kronična bol ili postherpetična neuralgija (PHN) definirana kao bol koja se javlja ili perzistira u trajanju preko 3 mjeseca od pojave osipa (3). Navedena bol pridružena HZ prisutna je kod gotovo 90% pacijenata u početku pojave bolesti, incidencija joj raste s dobi, a čimbenici koji su češće povezani s perzistirajućom PHN uključuju pridružene bolesti (dijabetes, kardiovaskularne te kronične plućne bolesti), lokalizaciju osipa na lumbalnom dermatomu i muški spol (3,5,6).

Liječenje herpes zoster provodi se antivirusnim lijekovima peroralnim putem, nekad i kortikosteroidima, a liječenje treba započeti unutar 72 sata od pojave osipa (2,3,5,6). Aciklovir, koji

se najviše upotrebljava u terapiji, primjenjuje se peroralno u dozi 5x800 mg kroz 7-10 dana, uz lokalnu primjenu na kožu i konjunktivu 2-3 puta na dan, dok se u hospitaliziranih daje u obliku infuzije (2,5,6). Od ostalih antivirusnih lijekova u liječenju se mogu primjeniti i famciklovir u dozi 3x500 mg 7 dana te valaciklovir u dozi 3x1g, 7dana (2,5,6). U starijih osoba te osobito pri postojanju kronične bubrežne bolesti obavezno se mora prilagoditi doza primjene aciklovira ili drugog antivirusnog lijeka u skladu s bubrežnom funkcijom pacijenta (5,6,8). Kortikosteroidi per os u dozama do 30 mg/dan ubrzavaju izlječenje i umanjuju bolove u akutnoj fazi, ali ne smanjuju incidenciju niti trajanje PHN (2,6).

Liječenje PHN, najčešće i najteže komplikacije HZ, obuhvaća primjenu analgetika od NSAR do kombinacije sa opioidnim analgeticima, gabapentin, tricikličke antidepresive te lokalnu primjenu kapsaicina ili lidokaina (2,5,6,9). PHN smatra se kroničnim neuropatskim bolnim sindromom, a oko 20% oboljelih od HZ razvije sliku te perzistentne neuropatske boli (3,9). Incidencija je relativno niska, ali raste s dobi, pa u starijih pacijenata iznosi od 9-14% (2,9,10). Po nekim autorima čak polovica ukupnog broja pacijenata sa HZ starijih od 60 godina te gotovo 75% onih u dobi preko 70 godina će razviti PHN, što negativno utječe na kvalitetu njihova života te može dovesti do anksioznosti i depresije (2,9,10).

Sukladno rezultatima istraživanja, obiteljski liječnici nisu jedinstveni po pitanju propisivanja antivirusne terapije kod pacijenata sa HZ, odnosno stopa propisivanja je niska (Nizozemska 22,5%, Engleska 58,1%), unatoč jasnim smjernicama koje preporučuju primjenu lijekova unutar 72 sata od pojave osipa za sve pacijente dobi 50 godina i više, kod oftalmičkog zoster, kod imunosupresije ili teškog osipa i boli, kao i primjenu lijekova nakon 7 dana od osipa kod teškog zoster ili postojećih komplikacija (3,5,6).

Prevenција uključuje prevenciju primoinfekcije (varicela) cijepljenjem djece i osjetljivih odraslih

(2,10-12). Učinak VZ cjepiva smatra se značajnim za smanjenje incidencije HZ kao i PHN osobito u starijih osoba. U Kanadi u kojoj je odobreno živo atenuirano cjepivo (Zostavax, Merck) NACI (Kanadski nacionalni savjetodavni odbor za imunizaciju) preporučuje provođenje cjepljenja za starije od 60 godina (kontraindikacija su imunokompromitirani pacijenti, te oni koji primaju antivirusnu terapiju koja djeluje i na VZV), oko čega su mišljenja još uvijek podijeljena (10,11).

Važno je istaknuti i povezanost HZ i rizika naknadne pojave malignih bolesti, osobito kod starijih osoba (>65 g) čime se bave brojna istraživanja, a većina ih smatra kako karcinomi mogu postojati kao okultni ili nedetektibilni mjesecima i godinama prije pojave kliničke slike te kao takvi vremenom dovode do pada imuniteta, uslijed čega se manifestira i HZ (13-15). Istaknuta je potreba praćenja pacijenata starijih od 50 godina nakon preboljelog HZ unutar prve 2 godine radi višeg rizika pojavnosti raka pluća, a također i hematoloških malignih bolesti, kao i uznapredovalih stadija solidnih tumora (14,15).

Zaključak

Herpes zoster je česta bolest osobito u starijih te imunokompromitiranih bolesnika kao i bolesnika s multimorbiditetom kroničnih bolesti (dijabetes, hipertenzija, kongestivno zatajenje srca, KOPB, astma, preboljeli IM). Dijagnoza se postavlja temeljem karakteristične kliničke slike vezikuloznog osipa te žarenja ili probadajućih bolova u regiji odgovarajućeg dermatoma na tijelu. Kod prodromalnog stadija ili manje tipične slike jakih bolova bez značajnih kožnih promjena („zoster sine herpete“) obiteljski liječnik treba temeljem kliničkog pregleda i praćenja bolesnika za kojeg trajno skrbi diferencijalno dijagnostički isključiti prvenstveno hitna stanja kao što su bilijarne kolike ili nefrokolike, kao i druge uzroke akutnog abdomena (3,4,10). Također nekad se bol pogrešno pripisuje vertebrogenim sindromima i

radikulopatiji, ali praćenjem pacijenta kojeg trajno ima u skrbi LOM može na vrijeme utvrditi pojavu osipa, prepoznati herpes zoster i tako reagirati pravodobnim liječenjem (4-6). U slučaju PHN, obiteljski liječnik treba zajedno sa pacijentom pronaći odgovarajući modalitet liječenja (3,5,6). Danas se u svrhu liječenja PHN temeljem medicine zasnovane na dokazima, primjenjuju brojni lijekovi, a u razmatranju je i učinkovitost i moguća primjena zoster cjepiva koje bi smanjilo incidenciju samog HZ kao i PHN, njegove najteže komplikacije (2,6,10,16). Obzirom na moguću povezanost javljanja HZ i rizika naknadne pojave pojedinih latentnih malignoma, dijagnoza HZ kod pacijenata dobi preko 65 godina zahtijeva od obiteljskog liječnika da provede temeljitu obradu i klinički pregled sa ciljem otkrivanja imunosupresivnih stanja, kao i ranih simptoma i znakova malignih bolesti (13-15).

Literatura

1. Mihljević F, Fališevac J, Bezjak B, Mravunac B. Specijalna klinička infektologija. 8. popr. dop. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1994. Str. 254-8.
2. Ivančević Ž, urednik. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrv. izd. Split: Placebo; 2010. Str. 1609-10.
3. Bricout H, Perinetti E, Marchettini P, Ragni P, Zotti CM, Gabutti G et al. Bourden of herpes zoster-associated chronic pain in Italian patients aged 50 years and over (2009-2010): a GP-based prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:637.
4. Opstelten W, van Loon AM, Schuller M, van Wijck AJ, van Essen GA, Moons KG et al. Clinical diagnosis of herpes zoster in family practice. *Ann Fam Med.* 2007;5:305-9.
5. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Langan SM. Prescription of antiviral therapy after herpes zoster in general practice: who receives therapy? *Br J Gen Pract.* 2012;62:e808-e14. Dostupno na: <http://bjgp.org/content/62/605/e808.long> (4. rujana 2017.).
6. Opstelten W, van Essen GA, Moons KG, van Wijck AJ, Schellevis FG, Kalkman CJ et al. Do herpes zoster patients receive antivirals? A Dutch National Survey in General Practice. *Fam Pract.* 2005;22:523-8.

7. Dobrić I. i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; 1994. Str. 72-3.
8. Mesar I, Bašić-Jukić N, Hudolin T, Katalinić L, Kes P. Varicella zoster virus reactivation in hemodialysis patients: manifestations, treatment, complications and outcome. *Acta Clin Croat.* 2011;50:549-52.
9. Lončar Z, Meštrović Havelka A, Bilić M, Taksić I, Mićković V. Quality of pain in herpes zoster patients. *Coll Antropol.* 2013;37:527-30.
10. Shapiro M, Kvern B, Watson P, Guenther L, McElhane J, McGeer A et al. Update on herpes zoster vaccination: a family practitioner's guide. *Can Fam Physician.* 2011;57:1127-31.
11. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84.
12. Krajinović V. Varičela - sveprisutna bolest koju se može spriječiti. *Medix.* (2011); 17(97):206-10.
13. Iglar K, Kopp A, Glazier RH. Herpes zoster as a marker of underlying malignancy. *Open Med.* 2013;7:e68-e73. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3863753/> (4. rujan 2017.)
14. Mahale P, Yanik EL, Engels EA. Herpes zoster and risk of cancer in the elderly U.S. population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:28-35.
15. Chiu HF, Chen BK, Yang CY. Herpes zoster and subsequent risk of cancer: a population-based study. *J Epidemiol.* 2013;23:205-10.
16. Bašić-Kes V, Demarin V. Postherpetic neuralgia. *Acta Clin Croat.* 2007;46:279-82.