

Infekcia predného segmentu oka vírusom herpes simplex a jej klinické prejavy. Prehľad

Biensky Michal, Bačová Petra, Kováč Vladimír,
Leštachová Michaela, Jančo Ladislav

II. Očná klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity a Fakultnej nemocnice
s poliklinikou F.D. Roosevelta Banská Bystrica



MUDr. Michal Biensky FEBO

Do redakcie doručeno dne: 9. 4. 2025

Prijato k publikaci dne: 16. 5. 2025

Publikováno on-line: 10. 7. 2025

Autori práce vyhlasujú, že vznik aj téma odborného oznámenia a jeho zverejnenia nie sú v strete záujmov a nie sú podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Práca nebola zadaná inému časopisu, ani inde vytlačená, s výnimkou kongresových abstraktov a odporúčaných postupov.

Korešpondenčná adresa:

II. Očná klinika SZU a FNsP F.D. Roosevelta
Banská Bystrica

Námestie Ludvíka Svobodu 1

97517 Banská Bystrica

Slovensko

E-mail: michal.biensky@gmail.com

SÚHRN

Herpetické infekcie nezriedka spôsobujú diagnostické omyly, čo následne vedie k chybám v terapii. Postihujú všetky očné štruktúry, hoci najčastejšie sa v každodennej praxi stretávame s herpetickými infekciami predného segmentu oka. Prehľadový článok je venovaný infekcii predného segmentu oka spôsobenej vírusom herpes simplex. Bližšie objasňuje špecifickú patofyziológiu a priebeh herpetickej infekcie, čo veľmi úzko súvisí s klinickými prejavmi ochorenia. Jednotlivé štádiá primárnej a sekundárnej infekcie sú podrobne popísané a zdokumentované fotodokumentáciou z II. Očnej kliniky Slovenskej zdravotníckej univerzity Fakultnej nemocnici s poliklinikou F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici. Posledné dve časti sú venované diagnostike a liečbe infekcie vírusom herpes simplex. Práve správne určenie formy herpetického ochorenia je kľúčové pre správny terapeutický postup.

Kľúčové slová: herpetická keratitída, HSV 1, HSV 2, dendritická keratitída, disciformná keratitída, endotelitída, antivirotiká

SUMMARY

Herpes Simplex Virus Infection of the Anterior Segment of the Eye and its Clinical Presentation. A Review

Herpetic infections frequently cause diagnostic errors, which subsequently lead to mistakes in therapy. They affect all the ocular structures, although in everyday practice we most frequently encounter herpetic infections of the anterior segment of the eye. This review article focuses on infections of the anterior segment of the eye caused by the herpes simplex virus. It explains in further detail the specific pathophysiology and course of herpetic infection, which is closely related to the clinical manifestations of the disease. The various stages of primary and secondary infection are described in detail and documented with photographs from the 2nd Eye Clinic of the Slovak Medical University at F.D. Roosevelt Hospital in Banská Bystrica. The last two sections focus on the diagnosis and treatment of herpes simplex virus infections. Correct identification of the form of herpetic disease is crucial for proper therapeutic management.

Key words: herpetic keratitis, HSV 1, HSV 2, dendritic keratitis, disciform keratitis, endotheliitis, antivirotic drugs

Čes. a slov. Oftal., 81, 2025, No. 6, p. 284–291

ÚVOD

Vírus Herpes Simplex je predstaviteľ čelade Herpesviridae. Ide o čelad' DNA vírusov, ktoré sú častým pôvodcom infekcie u ľudí. Ich názov je odvodený od gréckeho slova herpein (έρπειν) teda plaziť sa, čo odráža klinický obraz ochorenia. Do roku 2020 bolo rozpoznávaných 115 rôznych herpetických vírusov, pričom 9 z nich spôsobuje infekciu u človeka [1]. Najčastejšími pôvodcami sú Herpes simplex vírus (HSV), Varicella zoster vírus (VZV), Cytomegalovírus (CMV) a Epstein-Barr vírus (EBV). Spoločným znakom všetkých zástupcov čelade herpesviridae je stavba viriónu a komplexný reprodukčný cyklus, ktorý im umožňuje pre-

chádzať medzi stavom aktívnej replikácie a stavom latencie [2]. Tento biologický mechanizmus umožňuje herpesvírusom dlhodobo prežívať v hostiteľskom organizme a spôsobovať rekurentné infekcie [3]. Klinický obraz ochorenia je daný tropizmom vírusu k cieľovým bunkám hostiteľa, miestom latencie vírusu a jeho genetickej variabilite [4].

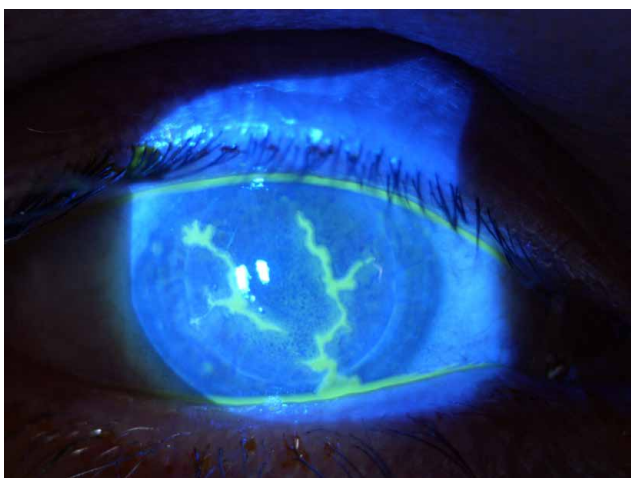
PATOFYZIOLÓGIA OCHORENIA

Na základe vírusovo špecifických antigénov rozlišujeme HSV-1 a HSV-2. Za väčšinou očných komplikácií stojí HSV-1 s výnimkou herpetickej keratitídy u novorodencov,

kde dominuje HSV-2 [5]. K primárnej infekcii dochádza už v rannom detstve a zväčša prebieha asymptomaticky alebo s miernymi príznakmi podobnými chrípke s následným prechodom do latentného stavu [6]. Cieľom HSV počas primárnej infekcie sú jadrá gangliových buniek vrátane trigeminálnych, cervikálnych, sympatických a pravdepodobne aj mozgového kmeňa. Tu prebieha replikácia vírusu, kým bunková imunitná odpoveď replikáciu nepotlačí a vírusová DNA sa stane súčasťou DNA hostiteľskej bunky kde je ukrytá pred imunitným systémom hostiteľa. Za určitých podmienok dochádza v časti infikovaných neurónov k reaktivácii infekcie. Predpokladá sa, že iba 1/3 populácie je vystavená riziku recidívy, pričom hlavnú úlohu zohráva kompetencia imunitného systému a stres [4]. Kľúčovú úlohu v imunitnom systéme zastávajú CD8+ T lymfocyty, ktoré inhibujú reaktiváciu HSV [7]. Na jednej strane je imunitná reakcia kľúčová pri eliminácii viriónov a prevencii priamej toxicity spojenej s infekciou. Na strane druhej negatívne dôsledky imunitnej odpovede vedú k lokálnej deštrukcii tkaniva a jeho jazveniu. Pokiaľ je infekcia obmedzená na epiteliálnu vrstvu rohovky, je razantná imunitná reakcia vítaná. Čím rýchlejšie sú infikované bunky zničené, tým skôr sú nahradené novými. Pri hlbokých formách herpetickej keratitídy dominuje imunitne mediovaný zápal s celulárnou zložkou. Vzniká začarovaný kruh, kedy usmrtené a rozpadnuté bunky uvoľňujú vírus do okolia a ten ďalej priťahuje zápalové bunky [8]. To všetko vedie k vážnym funkčným a štrukturálnym zmenám tkaniva rohovky. Klinicky sa tieto procesy manifestujú ako nekrotizujúca stromálna keratitída a imunitná stromálna keratitída. V prípade endotelitídy spôsobenej infekciou vírusom HSV dominuje skôr oneskorená hypersenzitívna reakcia na vírusové antigény [9]. Jedným zo sprievodných znakov herpetickej keratitídy je znížená až vymiznutá citlivosť rohovky. Presná patofyziológia neurotrofického poškodenia ostáva sporná, ale úlohu pravdepodobne zohráva poškodenie neurónov ganglií [4].

KLINICKÉ PREJAVY PRIMÁRNEJ INFEKcie A REKURENTNEJ INFEKcie

Väčšina primárnych očných infekcií HSV nie je rozpoznávaných a prebehnú asymptomaticky alebo ako ľahká nekomplikovaná konjunktivitída. Približne 60 % populácie sa vírusom HSV nakazí do piatich rokov života. Klinické príznaky primárnej infekcie sa rozvinú iba u 6 % nakazených a líšia sa od príznakov rekurentnej infekcie, čo vychádza z rozdielneho zapojenia imunitného systému. Postihnutie rohovky je prítomné v 60 % prípadov a pre chýbajúcu sformovanú imunitnú odpoveď je priebeh keratitídy atypický. Postihnutie hlbších vrstiev rohovky, ako aj prítomnosť iridocyklitídy nie je pre primárnu infekciu HSV typické [10]. Rekurentná infekcia HSV sa prejaví postihnutím rôznych očných štruktúr a spôsobuje klinické stavy s rôznou incidenciou a rôznou klinickou závažnosťou. Klinickým prejavom postihnutia kože mihalníc je herpetickej blefaritída, ktorá si často nevyžaduje lokálnu antivirotickú liečbu, hoci je často predpisovaná [11]. Keratitída je z hľadiska diagnostiky a terapeutického postupu najzávažnejšou komplikáciou očného postihnutia vírusom HSV. V Tabuľke 1 je rozdelenie HSV keratitíd podľa postihnutých štruktúr rohovky, ktoré publikovali v roku 1999 Holland a Schwartz [12]. Dendritická alebo geografická vred predstavujú najbežnejšie prejavy vírusového poškodenia epitelu. Vzniká poškodením epiteliálnych buniek množiacim sa vírusom (Obrázok 1). Po zahojení epiteliálneho defektu môže pretrvávajúť dendritická epitelopatia. Toto štádium hojenia je dôležité odlíšiť od aktívnej infekcie, pretože mylne môže vyvolať dojem nedostatočnej odpovede na antivírusovú terapiu [10]. Ak dochádza k rozširovaniu epiteliálneho defektu a strate jeho linearitity a vetvenia, hovoríme o geografickom vrede. Často je spôsobený iatrogénne lokálnym podávaním kortikosteroidov (Obrázok 2). Ďalšou formou poškodenia epitelu spôsobeného infekciou HSV je marginálna keratitída. Anatomický vzťah k limbu a krvným cievam je dôvodom špecifického klinického prejavu, ktorý zahŕňa



Obrázok 1. Dendritická keratitída štepu u pacienta po perforačnej keratoplastike



Obrázok 2. Geografický herpetickej vred rohovky u pacienta liečeného lokálnou kortikosteroidnou liečbou

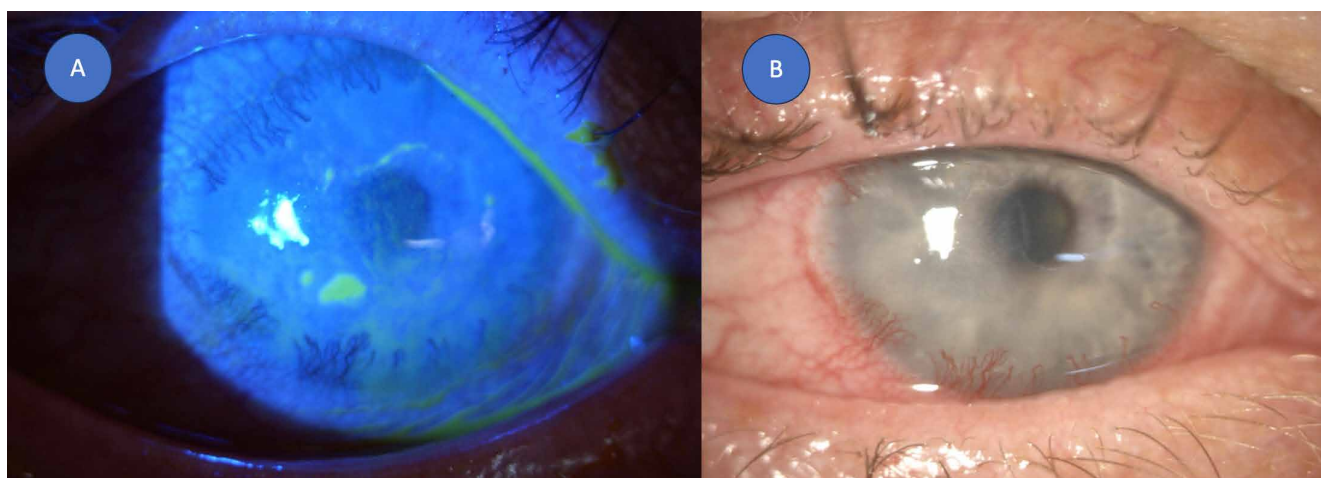
Tabuľka 1. Klasifikácia HSV keratitídy podľa Hollanda a Schwartz [12]

Vrstva rohovky	Klinická manifestácia
I. Infekčná epitelová keratitída	rohovkové vezikuly
	dendritický vred
	geografický vred
	marginálny vred
II. Neurotrofická keratopatia	erózie epitelu plošný defekt rohovky
III. Stromálna keratitída	nekrotizujúca stromálna keratitída
	imunitná stromálna (intersticiálna) keratitída
IV. Endotelitída	disciformná
	difúzna
	lineárna

HSV – Herpes virus simplex

infiltráciu prednej strómy bunkami imunitného systému a výraznú perilimbálnu hyperémiu [10]. Závažnou komplikáciou epitelialnej herpetickej keratitídy je vznik neurotrofickej keratopatie. Tento stav je známy aj ako meta-herpetickej rohovkový vred. Jeho vývoj nie je spôsobený priamou aktivitou vírusu ani nadmernou imunitnou odpoveďou hostiteľa, ale skôr poruchou v procese hojenia rohovkového tkaniva. Kľúčovým je narušenie inervácie rohovky nasledované znížením množstva a kvality sĺz. Poškodenie sensorickej inervácie rohovky vedie k zmenám na úrovni neuromodulátorov, ktoré sú kľúčové pre vitalitu a metabolizmus epitelialnych buniek. Regenerácia epitelu je okrem vyššie spomenutého redukovaná aj toxickými účinkami antiinfekčnej terapie. To všetko na podklade pretrvávajúceho defektu epitelu s chronicky prebiehajúcim zápalom [10]. Ďalšou klinicky významnou a častou formou postihnutia rohovky vírusom HSV je postihnutie rohovkovej strómy. Pojem „stromálna keratitída“ pri HSV infekcii je často mylne používaný pre

rozličné stavy. Takéto zovšeobecnenie následne môže viesť k nevhodnej terapii. Postihnutie strómy môže byť buď primárne alebo sekundárne. Primárne postihnutie strómy infekciou HSV predstavujú dve klinické jednotky. Nekrotizujúca stromálna keratitída a imunitne mediovaná stromálna keratitída [9]. Nekrotizujúca keratitída je zriedkavejšou formou rohovkovej infekcie vírusom HSV s nepriaznivou prognózou. V etiológii dominuje priama stromálna infiltrácia vírusom a jeho intracelulárne množenie v keratocytoch čo vedie k deštruktívnemu zápalu, ktorý je často refraktérny na liečbu [10]. Druhým primárnym stromálnym poškodením spôsobeným vírusom HSV je imunitná stromálna keratitída. Ide o častú formu recidivujúcej infekcie HSV. V etiopatogenéze dominuje imunitná odpoveď mediovaná T-lymfocytmi na komplex vírusového antigénu v tkanive rohovky a komplementu [13]. Vyskytnúť sa môže niekoľko dní ale aj niekoľko rokov po predchádzajúcej epizóde epitelialnej herpetickej keratitídy, ktorá zanechá antigény vírusu v stróme rohovky. Klinický priebeh je chronický a recidivujúci a môže pretrvávajúť roky. U pacientov nie je zriedkavá úplná remisia ochorenia s opätovnou ťažkou recidívou. Častým sprievodným znakom imunitnej stromálnej keratitídy je neovaskularizácia strómy rôznej intenzity od pár drobných ciev až po cirkulárnu infiltráciu rohovky (Obrázok 3A, B). Neovaskularizáciu môže komplikovať ukladanie lipidov, čo vedie k ďalšiemu znižovaniu transparentie rohovky. Po potlačení imunitného zápalu a neovaskularizácie ostávajú po cievach v tkanive rohovky drobné cievne kanáliky. Zväčša nevedú k zníženiu zrakovkej ostrosti, ale zohrávajú úlohu v recidívach ochorenia. Špecifickým sekundárnym postihnutím strómy je endotelitída, čo je synonymum pre termín disciformná keratitída. V literatúre aj v klinickej praxi sa pomenovanie disciformná keratitída často mylne používa pri zápalovom postihnutí strómy rohovky. Rozdiel medzi týmito klinickými jednotkami je zrejmy. Pojem „endotelitída“ popisuje sterilný imunitný zápal namierený voči HSV antigénom na bunkách endotelu rohovky. Na rozdiel od stromálnej keratitídy sa jedná



Obrázok 3. Stromálna imunitná keratitída s rohovkovou vaskularizáciou a s defektom epitelu rohovky – (A) fotografia s floresceínovým farbivom, (B) fotografia bez floresceínového farbiva

o zápalovú reakciu na úrovni endotelu so sekundárnym postihnutím strómy z dôvodu endotelovej dysfunkcie (Obrázok 4). V stróme nie je prítomná bunková infiltrácia ani novotvorba ciev. Podobne ako pri imunitnej stromálnej keratitíde, epizóda disciformnej keratitídy môže nastať mesiace až roky po prekonanej infekčnej epiteliálnej keratitíde [14]. Herpetická infekcia predného segmentu oka je často sprevádzaná iridocyklitídou a vzostupom vnútroočného tlaku, avšak vzostup vnútroočného tlaku nebýva výrazný. Rozdiel v porovnaní s nepostihnutým okom môže byť len 5 mmHg. Ak v klinickom obraze prevláda výrazné zvýšenie vnútroočného tlaku bez výraznej zápalovej reakcie v prednej časti oka, vyvstáva podozrenie na trabekulitídu [11].



Obrázok 4. Disciformná keratitída spôsobená vírusom herpes simplex

DIAGNOSTIKA

Diagnóza herpetickej infekcie je v bežnej klinickej praxi stanovená na základe klinických prejavov. V prípade diagnostickej neistoty alebo závažných stavov (a vo všetkých prípadoch neonatálnych herpetickej infekcií) je možné využiť objektívne laboratórne vyšetrovacie metódy, ktoré je možné rozdeliť do štyroch skupín: 1) kultivačné vyšetrenie 2) mikroskopické vyšetrenie biologického materiálu (kožné, spojovkové a rohovkové stery) 3) molekulárne a imunologické testy 4) stanovenie protilátok. Kultivácia vírusu zahŕňa izoláciu vírusu z telesných tekutín alebo tkanív a jeho následnú kultiváciu v laboratórnych bunkových líniiach. Táto metóda poskytuje priamy dôkaz o prítomnosti vírusu vo vyšetrovanej vzorke tkaniva má 100% špecificitu a využíva sa ako referenčná metóda pre porovnanie účinnosti iných testov. Hlavnou nevýhodou je časová náročnosť (najmenej 10 dní) a nižšia senzitivita [15]. Ďalšiu skupinu laboratórnych diagnostických metód predstavujú cytopatologické vyšetrenia. Odobratá vzorka sa pred mikroskopickým vyšetrením tepelne fixuje, nanesie na sklíčko a zafarbí. Najjednoduchším a základným farbením je metóda podľa Giemsa alebo Wrighta. Pre tkanivo postihnuté herpetickej infekciou je v mikroskopickom obraze typický nález viacjadrových buniek s balónovitou degeneráciou a infiltrácia mononukleárných a polymorfonukleárných leukocytov. Hoci sú tieto techniky rýchlejšie v porovnaní s kultivačnými technikami, výsledok je menej špecifický. Výrazný posun v diagnostike priniesla metóda PCR (z anglického polymerase chain reaction) [16]. Ide o vysoko senzitivnú a špecifickú metódu na priamu detekciu vírusovej DNA. Výhodou PCR je jej vysoká citlivosť, ktorá umožňuje detekciu aj veľmi malého množstva vírusu. PCR je bežne využívané na detekciu vírusu v slznom filme a na rohovkách pacientov. Toto vyšetrenie je rovnako špecifické, ale citlivejšie ako vyšetrenie s využitím bunkovej kultúry a vďaka rýchlej diagnostike je aktuálne preferovanou diagnostickou metódou. Podmienkou je štádium alebo charakter očného herpetickej ochorenia, ktoré poskytujú vírusové častice, čo je napríklad epiteliálna herpetickej keratitída, herpetickej konjunktivitída alebo kožné postihnutie. Uplatnenie ne-

nachádza pri stromálnych a endoteliálnych keratitídach [16]. Poslednou skupinou diagnostických možností je sérologické stanovenie protilátok. Laboratórnych metód na ich stanovenie je viacero, azda najviac využívanou je metóda ELISA (z anglického enzyme-linked immunosorbent assay). Metóda využíva väzbu antigén-protilátka, pričom na jednu z týchto zložiek je viazaný enzým katalyzujúci chemickú reakciu s výsledným produktom, ktorý je možné spektrofotometricky alebo fluorescenčne odčítať. ELISA metódu je možné využiť na priamu detekciu vírusového antigénu v krvi alebo častejšie na stanovenie titra protilátok prebiehajúcej imunitnej odpovede. Protilátky triedy IgM sú v sére prítomné počas primárnej a niekedy aj počas rekurentnej infekcie, pričom ich zvýšená koncentrácia pretrváva niekoľko týždňov s postupnou sérokonverziou na triedu IgG [17]. Koncentrácia protilátok triedy IgG stúpa po jednom až dvoch týždňoch, ale pretrváva výrazne dlhšie. Viacero autorov sa zaoberalo možnosťou odlíšenia primárnej a rekurentnej herpetickej infekcie na základe koncentrácie IgM a IgG protilátok. Na základe pozorovaní súborov pacientov sa dospelo k názoru, že koncentrácia protilátok triedy IgM koreluje s primárnou infekciou pričom koncentrácia protilátok triedy IgG nekorešponduje so závažnosťou klinického obrazu pri rekurentnej herpetickej infekcii a zväčša ostáva konštantná pred, počas aj po epizóde herpetickej očnej infekcie. Len malé percento pacientov v týchto pozorovaných skupinách malo odpovedajúcu zmenu v koncentrácii IgG protilátok z nadväznosti na epizódu herpetickej keratitídy [18].

LIEČBA

Základnou antiinfekčnou liečbou sú antivirotiká. Jedná sa o analógy nukleových kyselín. Podstatou ich účinku je inhibícia vírusovej DNA polymerázy a tým zmena v syntéze vírusovej DNA. Je možné ich rozdeliť do dvoch skupín – selektívne a neselektívne. Pôvodné preparáty ako idoxuridín, vidarabín a trifuridín patria do skupiny neselektívnych

Tabuľka 2. Prehľad hypotéz a výsledkov skupiny klinických štúdií Herpetic eye disease study [19]

Hypotéza klinickej štúdie	Výsledok klinickej štúdie
Sú topické kortikosteroidy efektívne v liečbe stromálnej keratitídy?	Kortikosteroidy významne znižujú mieru stromálnej infiltrácie a skracujú dĺžku ochorenia.
Prináša benefit perorálne podávanie acikloviru v liečbe stromálnej keratitídy liečenej topickými kortikosteroidmi a trifuridinom?	Nebol zaznamenaný benefit podávania perorálneho acikloviru v prípade imunitnej stromálnej keratitídy.
Prináša benefit perorálne podávanie acikloviru v liečbe herpetickej iridocyklitídy?	Štatisticky nevýznamný benefit perorálneho podávania acikloviru u pacientov s iridocyklitídou.
Prináša benefit perorálne podávanie acikloviru v prevencii vzniku stromálnej herpetickej keratitídy a iridocyklitídy u pacientov liečených pre epiteliálnu herpetickú keratitídu?	Nebol zaznamenaný rozdiel vzniku medzi skupinami s perorálnou liečbou aciklovirom a placebom.
Redukuje perorálne profylaktické podanie acikloviru rekurentnú infekciu HSV?	50% menej častá rekurentná HSV infekcia v skupine s profylakticky podávaným aciklovirom v porovnaní s placebom.
Spúšťače reaktívacie herpetickej keratitídy.	Bez jednoznačnej identifikácie spúšťačov.

Tabuľka 3. Prehľad možných chirurgických postupov pri herpetickej infekcii predného segmentu oka [11]

Postihnutie predného segmentu oka	Chirurgický postup
neurotrofická keratopatia a hlboký vred rohovky bez bezprostrednej hroziacej perforácie	amniová membrána elektívna perforačná keratoplastika
neurotrofická keratopatia a hlboký vred rohovky s hroziacou perforáciou	amniová membrána tkanivové lepidlo perforačná keratoplastika a chaud
jazvy rohovky (v závislosti od hĺbky jazvy)	perforačná keratoplastika DALK fototerapeutická keratektómia
bulózna keratopatia ako následok endotelitídy	perforačná keratoplastika DALK DMEK DSEK
sekundárny glaukóm	cyklodeštrukčné operácie filtračné antiglaukómové operácie
katarakta	fokoemulzifikácia a implantácia IOL

DALK – deep anterior lamellar keratoplasty (hlboká predná lamelárna keratoplastika), DMEK – descemet membrane endothelial keratoplasty (endotelialná keratoplastika s transplantáciou descemetovej membrány), DSEK – descemet stripping endothelial keratoplasty (endotelialná keratoplastika so strhnutím descemetovej membrány), IOL – intraocular lens (umelá vnútroočná šošovka)

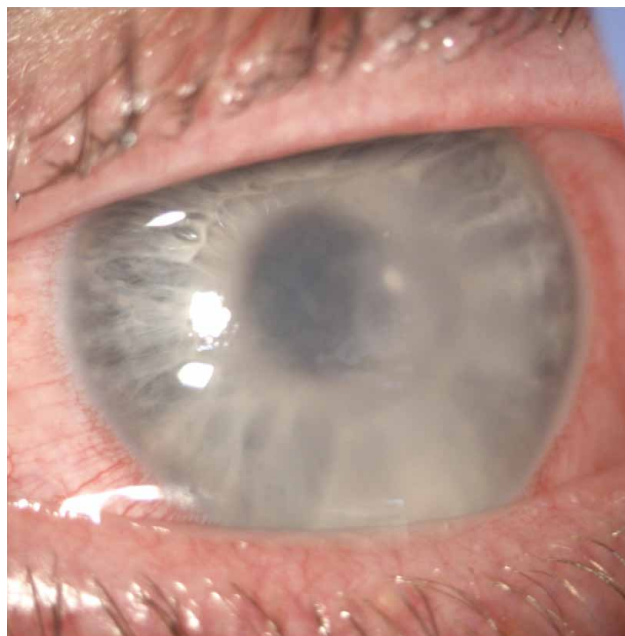
antivirotik. Ich aktívna forma vzniká fosforyláciou vo vírusom postihnutých ako aj vírusom nepostihnutých buniek. To so sebou prináša nežiadúcu toxicitu na zdravé tkanivo. Toto poznanie viedlo k hľadaniu novších „selektívnych“ antivirotik, kedy fosforylácia prebieha iba prostredníctvom vírusovej tymidínkinázy a tým je toxicita voči hostiteľským bunkám redukovaná. Predstaviteľmi selektívnych antivirotik sú aciklovir, ganciklovir, valaciclovir a famciklovir. Ďalšou neodmysliteľnou farmakologickou skupinou v liečbe herpetickej infekcie predného segmentu oka sú kortikosteroidy. Cieľom podávania kortikosteroidov je potlačenie imunitných mechanizmov do takej miery, že ostáva zachovaný antivírusový potenciál, ale akákoľvek ďalšia nadbytočná imunitná odpoveď je utlmená. Ich použitie je kľúčové pri imunitne mediových formách herpetickej keratitídy. Príkladom sú herpetickej stromálnej keratitídy, endotelitídy a iridocyklitídy. Naopak ich podávanie je prísne kontraindikované v prípade epiteliálnej keratitídy, kde je prítomné aktívne množenie vírusu. Kortikosteroid-

ná liečba sa podáva vždy v kombinácii s plnou lokálnou alebo systémovou antivirotickou liečbou [6].V prípade stromálnych keratitíd a endotelitíd s častou recidívou nie je výnimkou dlhodobé lokálne podávanie kortikosteroidov. Platí pravidlo „najmenej ako je možné“ a „najdlhšie ako je potrebné“. Redukcia by mala byť postupná, nikdy nie viac ako 50 % aktuálnej dávky. Čím vyššia je „vrcholná“ dávka, tým je možné redukovať liečbu výraznejšie, naopak čím nižšia je dávka, tým by mala byť redukcia liečby pozvoľnejšia. Niektorí pacienti môžu v prevencii reaktívacie stromálneho ochorenia profitovať aj z dávkovania každý druhý deň či dokonca raz týždenne [11]. Otázkami týkajúcimi sa praktických problémov medikamentózne liečby herpetickej infekcie predného segmentu oka sa zaoberali multicentrické, randomizované, placebom kontrolované klinické štúdie združené pod názvom Herpetic Eye Disease Study v roku 1994. Prehľad hypotéz a výsledkov skupiny klinických štúdií je v Tabuľke 2. V prípade poškodenia epiteliálnej vrstvy, ako v prípade

epiteliálnej dendritickej alebo geografickej herpetickej keratitídy je na mieste intenzívna lubrikačná terapia, ako aj lokálna profylaktická antibiotická liečba. Svoje miesta majú aj cykloplegiká v prípade zápalovej reakcie v prednej komore, alebo výraznej bolesti a fotofóbie pacienta. Samostatnou kapitolou sú antiglaukomatiká v prípade dekompenzácie vnútroočného tlaku či trabekulitídy. Niektorí autori využívajú „debridment“ postihnutého epitelu v prípade dendritického či geografického vredu pri epitheliálnej keratitíde. Prínos tohto postupu je však otázný. V prípade vyčerpania medikamentózneho terapie a pretrvávania epitheliálneho defektu alebo hroziacej perforácie rohovky je nutné pristúpiť k chirurgickej intervencii. Svoje miesto teda nachádza hlavne v prípade neurotrofickej keratopatie, rozsiahlych epitheliálnych geografických vredoch rohovky a v extrémnych prípadoch nekrotizujúcej intersticiálnej keratitídy. Chirurgických postupov je viacero a líšia sa v indikácii, rozsahu a v neposlednom rade náročnosti prevedenia. Ich prehľad je v Tabuľke 3.

KAZUISTIKA

Kazuistika je venovaná 27-ročnému pacientovi s herpeticou endotelitídou a keratouveitídou na ľavom oku. Jeho ťažkosti vznikli po poleptaní pri pracovnom úraze (7/2023). Očného lekára vyhľadal 8. 8. 2023. Podľa dostupnej dokumentácie bol jeho stav uzavretý ako hlboká keratitída s následnou hospitalizáciou. Počas hospitalizácie bola kultivačným vyšetrením potvrdená prítomnosť *Streptococcus viridans* a *Staphylococcus epidermidis* a následne bola nasadená lokálna antibiotická liečba (levofloxacin, propamidin isothionát), celková antibiotická liečba (cefixim), lokálna a celková antimykotická liečba (flukonazol), lokálna kortikosteroidná liečba (loprednol), celková kortikosteroidná liečba (prednizolón) ako aj cykloplegická liečba. Napriek podanej terapii sa stav pacienta zhoršoval a preto bol odoslaný na II. Očnú kliniku SZU. Prvé vyšetrenie na našom pracovisku bolo 20. 9. 2023. Vstupná najlepšia korigovaná zraková ostrosť bola na pravom oku 1,0, na ľavom oku prsty pred okom. Pri vstupnom vyšetrení na ľavom oku v lokálnom náleze dominovala znížená transparentnosť a edém rohovky s disciformným infiltrátom v hlbokoj stróme. V prednej komore nebola výrazná zápalová reakcia, hoci na endoteli boli prítomné organizované precipitáty (Obrázok 5). Pristúpili sme k úprave lokálnej antibiotickej liečby (gentamicin, chloramfenikol/dexametazón) a celkovej antimykotickej liečby (vorikonazol). Ostatnú liečbu sme ponechali bez zmeny. K zlepšeniu stavu pacienta nedošlo ani po úprave liečby. V rámci pátrania po možnej etiológii ochorenia bol doplnený PCR odber z rohovky a kultivačné vyšetrenia, ktoré však nepreukázali prítomnosť patogénu. Serologické vyšetrenie preukázalo zvýšené protilátky triedy IgG voči HSV, CMV, VZV a hraničné protilátky triedy IgM voči EBV. Na základe toho bola diagnóza pacienta preklasifikovaná na herpeticú endotelitídu s následnou redukciami a úpravou lokálnej antibiotickej



Obrázok 5. Vstupná fotografia predného segmentu ľavého oka pacienta z kazuistiky. Prítomná znížená transparentnosť a edém rohovky s disciformným infiltrátom v hlbokoj stróme



Obrázok 6. Fotografia predného segmentu ľavého oka pacienta z kazuistiky po nasadení antivirotik

liečby a kortikosteroidnej liečby na jeden zmiešaný preparát (fluorochinolon/dexametazón a tobramycin/dexametazón). Pre vzostup vnútroočného tlaku bolo pridané lokálne antiglaukomatikum carteolol. Z celkovej liečby bola postupne redukovaná antibiotická, antimykotická liečba a pridaná plná antivirotická liečbu (aciclovir). Na upravenej liečbe dochádza k subjektívnemu aj objektívnemu zlepšeniu stavu. Transparentnosť rohovky sa zlepšovala s postupne odznievajúcim edémom rohovkovej strómy. Stále bol prítomný disciformný infiltrát v hlbokoj stróme a na endoteli. (Obrázok 6). Pacient bol prepustený 4. 10. 2023 s korigovanou zrakovou ostrosťou na pravom oku 1,0 a na ľavom oku 0,63. Počas ambulantných kontrol dochádzalo k ďalšiemu zlepšeniu, a pri poslednej



Obrázok 7. Fotografia predného segmentu ľavého oka pacienta z kazuistiky pri prepustení z hospitalizácie. Znížená transparentnosť a edém rohovky redukované, prítomné semipigmentované ložiská na endoteli

návšteve 26. 2. 2024 bola zaznamenaná najlepšia korigovaná zraková ostrosť na pravom oku 1,0 a na ľavom oku 1,0. Zašednutie a edém rohovky boli úplne redukované, ostali len semipigmentované ložiská na endoteli (Obrázok 7). Pacient naďalej pokračuje v udržiavacej antivirotickej liečbe (aciclovir) a lokálnej kortikosteroidnej liečbe (fluormetolónom). Prezentovaný prípad zdôrazňuje význam správnej diagnostiky a s tým súvisiacej liečby pacienta. Prvotne zvolená lokálna a celková antibiotická a antimykotická terapia nepriniesla želané zlepšenie stavu. Až rozšírené sérologické vyšetrenie poukázalo na možnú herpetickú etiológiu. Disciformná keratitída je prejav rekurentnej herpetickej infekcie (v tomto prípade

pravdepodobne EBV), kde dominantnú úlohu zohráva imunitná odpoveď organizmu. Preto sa stav pacienta výrazne zlepšil po nasadení kombinácie kortikosteroidnej a antivirotickej terapie. Správny diagnostický postup na začiatku mohol pacientovi výrazne skrátiť a možno aj ušetriť pobyt v nemocničnom zariadení.

ZÁVER

Herpetické infekcie oka predstavujú významný a častý medicínsky problém pre ich potenciálne závažné komplikácie a vplyv na zrakové funkcie pacienta. Vírus herpes simplex (HSV) zohráva kľúčovú úlohu v etiológii týchto ochorení, pričom jeho schopnosť perzistovať v latentnej forme a reaktivovať sa za určitých podmienok výrazne komplikuje manažment infekcie. Nemenej dôležitý je aj mechanizmus poškodenia tkaniva rohovky, ktorý sa zásadne líši pri postihnutí epitelu rohovky kedy sa vírus aktívne v bunkách množí a terapeutickou voľbou sú antivirotické liečivá. Odlišný prípad predstavujú stromálne a endoteliálne keratitídy kde kľúčovú úlohu zohráva imunitný systém organizmu a terapeutickou voľbou sú kortikosteroidy. Situáciu komplikuje aj skutočnosť, že kortikosteroidná liečba výrazne zhoršuje epiteliálne herpetické keratitídy keďže potláča mechanizmy imunitného systému, no na druhej strane imunitne mediované stromálne a endoteliálne keratitídy nie je možné vyliečiť podávaním len antivirotickej terapie. Zámena foriem herpetickej keratitídy a nesprávna liečba preto môže mať závažné dôsledky pre pacienta. Preto presná a včasná diagnostika, založená dominantne na klinických prejavoch a podporená laboratórnymi metódami, je nevyhnutná pre úspešnú liečbu.

LITERATÚRA

- Coffin J, Blomberg J, Fan H, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Retroviridae 2021. *J Gen Virol.* 2021 Dec 23;102(12):001712.
- Liu YT, Jih J, Dai X, Bi GQ, Zhou ZH. Cryo-EM structures of herpes simplex virus type 1 portal vertex and packaged genome. *Nature.* 2019 Jun;570(7760):257-261. doi: 10.1038/s41586-019-1248-6
- Packard JE, Dembowski JA. HSV-1 DNA Replication—Coordinated Regulation by Viral and Cellular Factors. *Viruses.* 2021 Oct 7;13(10):2015. doi: 10.3390/v13102015
- Hengel H. Common Characteristics and Distinct Features of Human Pathogenic Herpesviruses. In: Sundmacher R, editor. *Color Atlas of Herpetic Eye Disease.* Berlin: Springer; 2009. p. 1-4.
- Obara Y, Furuta Y, Takasu T, et al. Distribution of herpes simplex virus types 1 and 2 genomes in human spinal ganglia studied by PCR and in situ hybridization. *J Med Virol.* 1997 Jun;52(2):136-142.
- Kim TI, Azar DT, Pavan-Langston D. Viral Disease of the Cornea and External Eye. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Young LH, editors. *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology.* 4th ed. Cham: Springer; 2022. p. 187-279.
- Knickelbein JE, Khanna KM, Yee MB, Baty CJ, Kinchington PR, Hendricks RL. Noncytotoxic lytic granule-mediated CD8+ T cell inhibition of HSV-1 reactivation from neuronal latency. *Science.* 2008 Oct 10;322(5899):268-271. doi: 10.1126/science.1164164
- Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf.* 2019 Jan;17(1):40-49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002
- Lausch RN, Kleinschardt WR, Monteiro C, Kayes SG, Oakes JE. Resolution of HSV corneal infection in the absence of delayed-type hypersensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985 Nov;26(11):1509-1515.
- Mannis MJ, editor. *Herpes Simplex Keratitis.* In: Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1051-1062.
- Sundmacher R, editor. *Herpes Simplex Virus (HSV) Diseases of the Anterior Segment and the Adnexa.* In: Sundmacher R, editor. *Color Atlas of Herpetic Eye Disease.* Berlin: Springer; 2009. p. 1-4.
- Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea.* 1999 Mar;18(2):144-154. doi: 10.1097/00003226-199903000-00002
- Wang L, Wang R, Xu C, Zhou H. Pathogenesis of Herpes Stromal Keratitis: Immune Inflammatory Response Mediated by Inflammatory Regulators. *Front Immunol.* 2020 May 13;11:766. doi: 10.3389/fimmu.2020.00766
- Sutcliffe E, Baum J. Acute idiopathic corneal endotheliitis. *Ophthalmology.* 1984 Oct;91(10):1161-1165. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34155-0
- Ashley RL. Laboratory techniques in the diagnosis of herpes simplex infection. *Genitourin Med.* 1993 Jun;69(3):174-183. doi: 10.1136/sti.69.3.174
- Mclver CJ, Jacques CF, Chow SS, et al. Development of multiplex PCRs for detection of common viral pathogens and agents of congenital infections. *J Clin Microbiol.* 2005 Oct;43(10):5102-5110. doi: 10.1128/JCM.43.10.5102-5110.2005

17. Souissi S, Fardeau C, Le HM, Rozenberg F, Bodaghi B, Le Hoang P. Chronic Herpetic Retinitis: Clinical Features and Long-Term Outcomes. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):94-103. doi: 10.1080/09273948.2017.1327079
18. Wilhelmus KR, Darougar S, Forsey T, Treharne JD. Sequential antibody changes following ulcerative herpetic keratitis. *Br J Ophthalmol.* 1986 May;70(5):354-356. doi: 10.1136/bjo.70.5.354
19. Arshad S, Petsoglou C, Lee T, Al-Tamimi A, Carnt NA. 20 years since the Herpetic Eye Disease Study: Lessons, developments and applications to clinical practice. *Clin Exp Optom.* 2021 Apr;104(3):396-405. doi: 10.1080/08164622.2021.1877531