

# Powikłania ze strony obwodowego układu nerwowego w przebiegu zakażeń wirusami z rodziny *Herpesviridae*

## *Peripheral nervous system involvement in the course of herpes virus infections*

Justyna Rosińska, Wojciech Kozubski

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2013; 47, 2: 170-178

DOI: 10.5114/ninp.2013.34540

### Streszczenie

Wirusy z rodziny *Herpesviridae*, poza powikłaniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego, mogą także powodować zmiany patologiczne w obwodowym układzie nerwowym. Wydaje się celowe, aby u pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi aktywne lub przebyte zakażenie wirusem z tej rodziny i współwystępującymi objawami ze strony obwodowego układu nerwowego, zwłaszcza w postaci zespołu Guillaina-Barrégo, mononeuropatii, pleksopatii czy radikulopatii, rozważyć diagnostykę w kierunku zakażeń tymi patogenami. Na możliwość wystąpienia powikłań neurologicznych szczególną uwagę należy zwrócić u pacjentów z upośledzonymi mechanizmami odporności. W pracy omówiono, na podstawie dostępnego piśmiennictwa, powikłania ze strony obwodowego układu nerwowego towarzyszące zakażeniom herpeswirusami.

**Słowa kluczowe:** *Herpesviridae*, obwodowy układ nerwowy, radikulopatia, zespół Guillaina-Barrégo, nerwy czaszkowe.

### Wstęp

Zakażenia wywołane przez wirusy z rodziny *Herpesviridae* są szeroko rozpowszechnione, a ich wspólną cechą jest zdolność do przetrwania w organizmie człowieka i możliwość okresowej reaktywacji. Po zakażeniu pier-

### Abstract

The herpes viruses are associated with both central and peripheral nervous system complications. Patients with symptoms suggestive of herpes viruses infections coexisting with peripheral nervous system manifestations, especially Guillain-Barré syndrome, mononeuropathy, plexopathy and radiculopathy, should be screened for the herpes viruses infections in the differential diagnosis. The purpose of this review is to discuss the etiology, pathogenesis and treatment of the neuropathies in the course of herpes viruses infections.

**Key words:** *Herpesviridae*, peripheral nervous system, radiculopathy, Guillain-Barré syndrome, cranial nerves.

wotnym herpeswirusy przechodzą w stan utajenia (latencji) w komórkach nerwowych (wirus opryszczki zwykłej, wirus ospy wietrznej i półpaśca), limfocytach (wirus Epsteina-Barr, wirus rumienia nagłego, wirus odpowiedzialny za mięsak Kaposiego), monocytach, makrofa-

Adres do korespondencji: dr Justyna Rosińska, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: justynarosinska@interia.pl

Pracę otrzymano: 5.03.2012; przyjęto do druku: 10.10.2012

gach (wirus cytomegalii, wirus rumienia nagłego), komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego węzłów chłonnych i komórkach śródbłonka tętnic (wirus cytomegalii). Obok powikłań neurologicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy zapalenie mózgu i mózdzku, w przebiegu zakażeń herpeswirusami obserwuje się także uszkodzenie obwodowego układu nerwowego, rozpoznawane na podstawie korelacji czasowej z potwierdzonym serologicznie zakażeniem i braku innych wykrywalnych czynników odpowiadających za wystąpienie objawów. Do najczęstszych powikłań neurologicznych ze strony obwodowego układu nerwowego należą: zespół Guillaina-Barrégo (ZGB), neuropatie splotu ramiennego, mononeuropatia, neuropatie nerwów czaszkowych i radikulopatia.

## Wirus Epsteina-Barr

Wirus Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus* – EBV) to powszechny w populacji europejskiej patogen zakaźny, charakteryzujący się powinowactwem do komórek układu limfatycznego. Do replikacji wirusa dochodzi w nabłonku jamy ustnej, gardła, migdałkach podniebiennych i śliniankach, a rozprzestrzenianie się w organizmie następuje poprzez zakażone limfocyty B. W społeczeństwach uprzemysłowionych zakażenie wirusem EBV dotyczy najczęściej młodzieży i młodych dorosłych. Do zakażenia dochodzi na drodze kropelkowej, a także przez krew i preparaty krwiopochodne oraz przeszczepione narządy. Pierwotne zakażenie EBV często przebiega bezobjawowo lub z niewielkimi objawami klinicznymi. Najbardziej znaną postacią kliniczną zakażenia EBV jest mononukleozą zakaźną, mającą na ogół charakter łagodny, samoograniczający się. Sporadycznie jednak w jej przebiegu mogą się rozwijać cięższe powikłania, w tym także neurologiczne, których szacunkowa częstość występowania wynosi 0,37–7,3% [1]. Patogeneza powikłań neurologicznych współistniejących z EBV wciąż pozostaje przedmiotem dyskusji. Rozważa się możliwość wnikania wirusa do tkanki nerwowej poprzez zakażone limfocyty B w przebiegu zakażenia ostrego lub reaktywowanego. Znaczącą rolę mogą odgrywać także mechanizmy odpowiedzi immunologicznej.

Powikłania neurologiczne mogą być jedyną lub też najbardziej wyrazistą demonstracją zakażenia EBV. W większości przypadków występują one jednocześnie bądź też rozwijają się w okresie od 1 do 3 tygodni od początku objawów ogólnych, zdarza się jednak, że poprzedzają objawy ogólne nawet o miesiąc. Spektrum zaburzeń

neurologicznych powiązanych czasowo z mononukleozą zakaźną jest zróżnicowane, a neuropatia jest drugim co do częstości, po zapaleniu mózgu i rdzenia kręgowego, powikłaniem neurologicznym. Obserwowano mononeuropatie, neuropatie splotu ramiennego, rzadziej splotu lędźwiowego, neuropatie autonomiczne [2–4], ZGB oraz jego kliniczną odmianę – zespół Millera Fishera [1,5], a także zajęcie odosobnionych nerwów czaszkowych w postaci anosmii, zapalenia nerwu wzrokowego, porażenia nerwów gałkoruchowych, nerwu twarzewego czy nerwu podjęzykowego, jak również jednoczesne zajęcie nerwów czaszkowych i obwodowych [3]. Nerwami czaszkowymi najczęściej zajętych w przebiegu zakażenia EBV są nerw twarzewy, zazwyczaj obustronnie, oraz nerw wzrokowy.

Obserwowano, że zakażenie wirusem EBV może się wiązać z łagodniejszym przebiegiem ZGB, ponadto odnotowano związek zakażenia EBV z zachorowaniem w młodszym wieku [6]. Objawy ze strony obwodowego układu nerwowego występują w zapaleniu tyłomózgowia z zajęciem nerwów czaszkowych, zapaleniu rdzenia kręgowego szerzającym się na przyległe korzenie rdzeniowe, wieloogniskowych mononeuropatiach i uszkodzeniach splotu ramiennego oraz lędźwiowo-krzyżowego. Neuropatie splotu ramiennego obserwowane w przebiegu ostrego zakażenia EBV nie różnią się istotnie przebiegiem klinicznym od pleksopatii idiopatycznych. Objawy kliniczne zajęcia nerwów splotu ramiennego obejmują nagły, intensywny ból, zlokalizowany w okolicy barku, łopatki, mięśnia czworobocznego, ramienia, przedramienia i ręki, z towarzyszącymi niedowładami i osłabieniem siły mięśniowej mięśni obręczy barkowej. Zakłada się, że powikłanie to wynika z bezpośredniego rozprzestrzeniania się wirusa z szyjnych węzłów chłonnych na znajdujący w pobliżu splot [3,4,7]. Opisywano także przypadek zajęcia komórek rogu przedniego w przebiegu zakażenia EBV skutkujący wystąpieniem zespołu przypominającego *poliomyelitis* [8] oraz mononeuropatii mnogiej i neuropatii autonomicznej, prawdopodobnie związanej z aktywacją latentnego zakażenia EBV [9].

Wskazane jest wykonanie badań serologicznych w kierunku zakażenia EBV u pacjentów z neuropatią splotu ramiennego, ZGB oraz innymi neuropatiami, u których inny czynnik etiologiczny nie został zdefiniowany. Diagnostyka serologiczna obejmuje test hemaglutynacyjny na obecność przeciwciał heterofilnych klasy IgM oraz badanie w kierunku obecności przeciwciał swoistych skierowanych przeciwko białkom wirusowym – antygenowi kapsydowemu VCA (*viral capsid antigen*), białkom

fazy wczesnej EA (*early antigens*) i rodzinie antygenów jądrowych EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*). W wykrywaniu przeciwciał swoistych stosowane są przede wszystkim metody immunoenzymatyczne, wśród których najszersze zastosowanie znajduje test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). W diagnostyce serologicznej zakażeń EBV przydatny jest także pomiar awidności przeciwciał VCA IgG i EA IgG, umożliwiający odróżnienie zakażenia pierwotnego od wtórnego, zarówno u osób immunokompetentnych, jak i u osób z upośledzoną odpornością. Istnieje możliwość amplifikacji genomu wirusa metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) lub jego detekcji w tkankach za pomocą hybrydyzacji *in situ*, PCR *in situ* albo wykrywania antygenów wirusa metodami immunohistochemicznymi.

Większość przypadków powikłań neurologicznych powiązanych z zakażeniem EBV rokuje dobrze, a całkowity powrót do zdrowia w okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy obserwowany jest nawet u 85% pacjentów [1]. Zdarzają się jednak przypadki o gorszym rokowaniu, dotyczy to zwłaszcza ZGB, w przebiegu którego może dochodzić do zajęcia mięśni oddechowych i w konsekwencji do niewydolności oddechowej oraz do zajęcia układu autonomicznego, co może się manifestować zaburzeniami rytmu serca, dlatego też rozpoznawanie i leczenie powikłań neurologicznych jest ważnym zagadnieniem w praktyce klinicznej. W ZGB w przebiegu zakażenia wirusem EBV stosuje się typowe leczenie za pomocą podawanych dożylnie mieszanych immunoglobulin ludzkich lub plazmaferezy. Nie ma badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących leczenia pozostałych powikłań neurologicznych. Stosowano acyklowir, acyklowir w połączeniu z kortykosteroidami, gancyklowir czy foskarnet [10–12], aczkolwiek żaden z tych leków nie wykazuje istotnej aktywności w stosunku do EBV.

## Wirus cytomegalii

Częstość zakażeń wirusem cytomegalii (*Cytomegalovirus hominis* – CMV) jest duża i rośnie wraz z wiekiem – w krajach rozwiniętych ponad 60% dorosłej populacji jest seropozytywna. Zakażenie szerzy się łatwo przez bezpośredni kontakt ze śliną, moczem lub kontakty seksualne z osobą chorą lub nosicielem. Możliwa jest także transmisja wertykalna oraz na drodze przetoczenia krwi bądź preparatów krwiopochodnych zakażonych CMV, zwłaszcza masy limfocytarnej i przeszczepienia zakażonego narządu. Zakażenie CMV przebiega zwykle bezob-

jawowo lub jako łagodna, samoograniczająca się choroba, jednak u osób z obniżoną odpornością może dojść do rozwoju rozsianej choroby zagrażającej życiu. Po zakażeniu pierwotnym CMV pozostaje w organizmie w postaci utajonej, a do reaktywacji dochodzi w stanach immunosupresji. Powikłania ze strony układu nerwowego w wyniku zakażenia wirusem CMV występują przede wszystkim u chorych z obniżoną odpornością, głównie w zespole nabytego niedoboru odporności (AIDS), u biorców przeszczepów narządowych i w chorobach limfoproliferacyjnych. Zakażenie CMV, podobnie jak EBV, jest udowodnionym czynnikiem sprawczym ZGB, a pierwsze doniesienia o powiązaniu zakażenia CMV z ZGB pochodzą z 1967 r. [13]. W jednym z prospektywnych badań kohortowych spośród pacjentów z ZGB u 12,5% wykazano serologiczne wykładniki pierwotnego zakażenia wirusem cytomegalii [14]. Ryzyko rozwinięcia się ZGB związanego z zakażeniem CMV jest bliskie 1 : 1000 [14]. Zespół Guillaina-Barrégo w przebiegu zakażenia CMV, w porównaniu z przypadkami powiązanymi z zakażeniami innymi patogenami, wiąże się ze zwiększonym stężeniem rozpuszczalnych molekuł adhezyjnych oraz receptorów dla interleukiny 2 we krwi, co sugerowałoby większą aktywację limfocytów [15]. Przypuszcza się, że istotną rolę w patogenezie ZGB odgrywa mimikra molekularna, a być może także wytwarzanie przez drobnoustroje białek wiążących się z gangliozydami nerwów obwodowych [16]. Wykazano, że zróżnicowane zakażenia poprzedzające ZGB są związane z pojawieniem się w osoczu chorych frakcji autoprzeciwciał reagujących z różnymi gangliozydami, prawdopodobnie zależnie od własności immunologicznych poszczególnych drobnoustrojów. Zaobserwowano, że zakażenie CMV wiąże się z częstszym występowaniem przeciwciał przeciwko gangliozydom GM2 [16]. Potwierdzono także, że eksponowane przez nie epitopy wykazują reakcje krzyżowe z gangliozydami, oraz wykazano, że autoprzeciwciała anti-GM2 z osocza chorych na ZGB reagują w sposób swoisty z fibroblastami zakażonymi CMV, co wskazuje na udział mimikry molekularnej z CMV w zainicjowaniu ich syntezy [17].

Zespół Guillaina-Barrégo po zakażeniu CMV występuje częściej w okresie od lipca do października, u osób młodszych (poniżej 35. roku życia), a ponadto częściej u kobiet i związany jest z częstszym porażeniem nerwu twarzonego oraz niedoczulicą [14]. Obserwowano także szczyt zachorowań wśród kobiet w wieku powyżej 50 lat, związany przypuszczalnie z ekspozycją osób starszych na wirusy wnuków (zespół znany jako *feverish granny syndrome*) [15]. Zakażenie CMV wiąże

się również z ciężką postacią ZGB, przebiegającą z zajęciem nerwów czaszkowych i deficytem czuciowym oraz opóźnioną poprawą kliniczną [6,18,19]. W jednym z badań u 40% chorych zakażonych CMV 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia utrzymywała się nasilona niedoczulica, u 80% natomiast nadal były obecne objawy zajęcia nerwów czaszkowych. Według Vissera i wsp. [19] parestezje obserwuje się u 90%, a deficyt sensoryczny u 85% chorych po zakażeniu CMV, niedowład natomiast częściej dotyczy części proksymalnych niż dystalnych kończyn.

U chorych z osłabieniem odporności lub z zakażeniem HIV-1 w przypadku oportunistycznego zakażenia CMV może dojść do rozwoju ostrej bolesnej poliradikuloneuropatii łędźwiowo-krzyżowej, która ma postać gwałtownie postępującego wiotkiego niedowładu kończyn dolnych z nagłym pojawieniem się bólu i parestezji w kończynach dolnych i okolicy perianalnej, z towarzyszącymi zaburzeniami czucia tej okolicy oraz dysfunkcją zwieraczy. Poliradikuloneuropatia związana z zakażeniem CMV ujawnia się zazwyczaj na późnym etapie zakażenia HIV, kiedy liczba limfocytów CD4 jest mała ( $< 200$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) i pojawiają się zakażenia warunkujące rozpoznanie AIDS. Badanie neurologiczne ujawnia paraparezę wiotką, zniesienie odruchów ścięgniastych w kończynach dolnych, zmniejszone lub zniesione napięcie zwieraczy i różnego stopnia zaburzenia czucia dotyku, wibracji i położenia. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się zwiększone stężenie białka, zmniejszone stężenie glukozy, pleocytozę wielojądrzastą i pozytywny wynik badania PCR w kierunku CMV.

Opisywano także ostrą czuciową neuropatię w przebiegu zakażenia CMV u pacjenta z parestezjami w obrębie kończyn, trudnościami w chodzeniu, osłabionym czuciem dotyku w dystalnych odcinkach kończyn, upośledzonym czuciem położenia, ataksją czuciową bez objawów zajęcia nerwów ruchowych, które wystąpiły miesiąc po epizodzie ostrego zapalenia wątroby połączonego z gorączką i wykwitami skórnymi [20].

W diagnostyce zakażeń CMV wykorzystuje się badania cytologiczne i histopatologiczne, mikroskopię elektronową, izolację wirusa w hodowlach komórkowych, najczęściej fibroblastów ludzkich, oraz obserwację charakterystycznych dla tego wirusa zmian cytopatycznych – komórek olbrzymich z dużymi wtrętami wewnątrzkomórkowymi, otoczonymi obszarem przejaśnienia (tzw. sowie oko), oznaczanie jego antygenów lub materiału genetycznego, a także testy serologiczne wykrywające swoiste przeciwciała w klasie IgG i IgM metodą ELISA. Trudno jest odróżnić zakażenie pierwotne od reaktywacji

zakażenia CMV, gdyż blisko połowa populacji z prawidłową odpornością ma serologiczne dowody narażenia na CMV. Dlatego też poza oznaczaniem przeciwciał anty-CMV w klasach IgM i IgG, bada się awidność swoistych przeciwciał klasy IgG, czyli oznaczanej w procentach siły wiązania antygenów wirusowych przez przeciwciała w organizmie, co dodatkowo pozwala wykluczyć wyniki pozytywne w przypadku reaktywacji zakażenia. Wyniki serologiczne potwierdza się wykryciem CMV DNA w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym jakościowo w badaniu PCR. Nowsze, ilościowe metody PCR w czasie rzeczywistym (*real time* PCR) przyczyniają się do poprawy szybkości i dokładności rozpoznania.

Do leków przeciwwirusowych skutecznych przeciw wirusowi CMV należą gancyklowir, foscarnet oraz cidofovir. Leczenie ZGB powiązane z zakażeniem CMV polega na stosowaniu plazmaferezy leczniczej lub dożylnym podawaniu immunoglobulin. Poprawę w zakresie objawów klinicznych w przebiegu ZGB u pacjentów z immunosupresją po przeszczepieniu narządów notowano po zastosowaniu gancyklowiru [21]. W przypadku podejrzenia zakażenia cytomegalowirusowego u pacjentów z bolesną poliradikuloneuropatią łędźwiowo-krzyżową leczenie należy rozpocząć niezwłocznie, gdyż może dojść do martwicy korzeni nerwowych [22]. Lekiem z wyboru w przypadku zakażenia CMV u osób z upośledzoną odpornością jest gancyklowir lub foscarnet w połączeniu z gancyklowirem, natomiast leczenie cytomegalii u osób immunokompetentnych jest objawowe. Obwodowe neuropatie w przebiegu zakażeń CMV rokują zazwyczaj dobrze i ustępują całkowicie.

## Wirus opryszczki zwykłej

Wirusy opryszczki zwykłej (*Herpes simplex virus*) typu 1 (HSV-1) i typu 2 (HSV-2) po wnikięciu do organizmu przez błonę śluzową lub, rzadziej, uszkodzoną skórę i wstępnej replikacji w miejscu wnikięcia powodują wiremię, przemieszczając się następnie aksonami neuronów czuciowych do ich ciał w zwojach nerwowych, gdzie pozostają w postaci utajonej. W wypadku HSV-1 jest to najczęściej zwój trójdzielny (zwój Gassera), natomiast dla HSV-2 – zwoje korzeni grzbietowych w odcinku krzyżowym (S2-S5). W sprzyjających warunkach pod wpływem czynników zewnętrznych (rzadziej samoistnie) dochodzi do reaktywacji zakażenia. Wirus typu 1 najczęściej przenoszony jest przez bezpośredni kontakt z objętą procesem zapalnym skórą i śluzówką chorego lub wydzielinami zawierającymi wirusy,

głównie śliną, także w okresie bezobjawowym zakażenia, a zmiany na skórze i błonach śluzowych wywołane przez ten typ wirusa lokalizują się przede wszystkim w obszarze górnej połowy ciała. Wirus typu 2 przenosi się natomiast głównie drogą kontaktów seksualnych, a zmiany chorobowe dominują w obrębie narządów płciowych. Zakażenie wertykalne jest częstsze w przypadku zakażenia matki typem HSV-2, aczkolwiek możliwe również w przypadku typu HSV-1.

Wydzieliny od 0,65% do 15% dorosłych, w zależności od badanej populacji, mogą stale zawierać HSV-1 lub HSV-2 [23]. W Polsce przeciwciała swoiste dla HSV-1 ma ponad 89,9% populacji i, podobnie jak w wielu innych państwach, odsetek osób narażonych na HSV-1 w naszym kraju jest większy wśród kobiet [24]. Ocenia się, że co roku w populacji Ameryki Północnej i Europy 5–24 osób/100 osób ulega zakażeniu wirusem HSV-2 [25]. W badaniach zespołów niemieckich wykazano, że seropozytywność w stosunku do różnych typów HSV zależy od wieku badanej grupy pacjentów i może osiągać 88% dla HSV-1 u 40-latków. W tej samej grupie badawczej zakażenia wirusem HSV-2 potwierdzano u 12–15% osób [26].

Na zakażenie wirusami HSV wrażliwe są głównie komórki nabłonkowe i neurony. Objawy neurologiczne związane z HSV mogą występować zarówno w zakażeniu pierwotnym, jak i reaktywacji zakażenia latentnego. W przebiegu zakażeń HSV obserwowano ZGB [27], ostrą neuropatię autonomiczną [28], mononeuropatię nerwów czaszkowych, najczęściej porażenie nerwu twarzonego [29], i radikulopatię lędźwiowo-krzyżową.

Radikulopatię lędźwiowo-krzyżową w pierwotnym zakażeniu HSV-2 rozpoznaje się u ok. 2% pacjentów [30]. W badaniach autopsyjnych 40% zwojów korzeni grzbietowych w odcinku krzyżowym zawiera uśpioną formę wirusa HSV-2. Tylko 5% spośród tych osób miało rozpoznawane zakażenie genitalne. Radikulopatia powodowana przez HSV-2 typowo zajmuje korzenie nerwowe w odcinku lędźwiowym lub krzyżowym. Obok bólu korzeniowego obserwuje się parestezje, zatrzymanie moczu, zaparcia, dyskomfort okolicy anogenitalnej i niedowład wiotki kończyn dolnych. Badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (RM) wykazuje obecność obrzęku, pogrubienie i hiperintensywność korzeni nerwowych i dolnego odcinka rdzenia kręgowego w obrazach T2-zależnych, a także ich wzmocnienie po podaniu kontrastu, aczkolwiek w badaniach obrazowych nie zawsze można ujawnić odchylenia od stanu prawidłowego [31]. Radikulopatia związana z zakażeniem HSV-2 jest jednostką chorobową samoograniczającą się, ustę-

pującą po kilku dniach bądź tygodniach, jednak przyspieszony powrót do zdrowia jest związany z zastosowaniem leków przeciwwirusowych [32].

W przebiegu pierwotnego zakażenia HSV [28] obserwowano ostrą neuropatię autonomiczną przebiegającą z niedociśnieniem ortostatycznym, zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak bóle w obrębie jamy brzusznej, biegunka, wymioty, oraz dolegliwościami bólowymi ślinianki przyusznej zlokalizowanymi za kątem żuchwy, pojawiającymi się w związku ze spożywaniem kwaśnych potraw. Natomiast w przebiegu zakażenia HSV-1 opisywano mononeuropatię nerwów czaszkowych – okoruchowego, trójdzielnego, twarzonego i błędnego [33–35]. Izolowane zaburzenia czucia w obszarze zaopatrywanym przez nerw trójdzielny mogą być związane z reaktywacją zakażenia HSV w zwoju trójdzielnym i ipsilateralną opryszczką wargową [36].

Diagnostyka zakażeń układu nerwowego spowodowanych przez HSV opiera się przede wszystkim na badaniach serologicznych oraz identyfikacji wirusów metodą PCR w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. W preparatach mikroskopowych z treści pęcherzyków barwionych metodą Giemsy, tzw. test Tzancka, widoczne są duże komórki syncytialne – wielojądrowe z wewnątrzjądrowymi wtętami. W przypadkach o nietypowym obrazie klinicznym pomocne w rozpoznaniu mogą być hodowle tkankowe, w których po kilku dniach obserwuje się charakterystyczny dla HSV efekt cytopatogeny.

W leczeniu porażenia nerwu twarzonego często stosuje się doustne glikokortykoidy, zwykle prednizolon w dawce 1 mg/kg m.c. przez 7–10 dni, po upływie których dawkę się zmniejsza. W uzasadnionych przypadkach można rozważyć dołączenie terapii przeciwwirusowej za pomocą acyklowiru, co jednak wciąż pozostaje kontrowersyjne i wymaga dalszych obserwacji [37,38]. Aktualne zalecenia dotyczące leczenia cięższych zakażeń wirusami HSV lub zakażeń u osób z obniżoną odpornością, zwłaszcza przebiegających z zajęciem układu nerwowego, obejmują dożylnie wstrzyknięcia acyklowiru w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 14–21 dni. Jeśli po tym okresie w płynie mózgowo-rdzeniowym nadal stwierdza się DNA wirusa, zaleca się kontynuację terapii za pomocą acyklowiru przez kolejne 2 tygodnie [39].

## Wirus ospy wietrznej i półpaśca

Podobnie jak wirusy opryszczki, wirus ospy wietrznej i półpaśca (*varicella-zoster virus* – VZV) cechuje neuropatizm oraz zdolność przetrwania w formie latentnej

w zwojach nerwów czuciowych. Pierwotne zakażenie VZV przebiega w postaci ospy wietrznej, epidemicznie występującej ostrej choroby zakaźnej wieku dziecięcego, półpasiec natomiast jest zakażeniem wtórnym, rozwijającym się w sytuacji upośledzenia mechanizmów odporności komórkowej nosiciela, manifestującym się pęcherzykową wysypką rozwijającą się na obszarze skóry zaopatrywanym przez jeden lub kilka korzeni czuciowych. Większość przypadków zakażeń VZV (ok. 90%) występuje przed 15. rokiem życia, a znaczny odsetek populacji nabywa odporność przed 20. rokiem życia, aczkolwiek ostatnio obserwuje się tendencję do zachorowania na ospę wietrzną w późniejszym wieku, co ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ choroba w wieku dorosłym może mieć cięższy przebieg. Zapadalność na półpasiec rośnie znacząco z wiekiem i wynosi 2,5/1000 w populacji pomiędzy 20. a 50. rokiem życia oraz 7,8/1000 po 60. roku życia, a ryzyko zachorowania po 85. roku życia jest szacowane nawet na 50%. Zakażenie VZV szerzy się drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt, a zakaźność jest bardzo duża. Z miejsc replikacji w skórze i błonach śluzowych, drogą wstecznego transportu aksoplazmatycznego wzdłuż nerwów czuciowych, wirus dociera do zwojów rdzeniowych i zwojów nerwów czaszkowych, gdzie może przebywać w formie utajonej. W przypadku upośledzenia mechanizmów odpornościowych dochodzi do reaktywacji wirusa i jego rozsiewu drogą aksonów czuciowych do skóry.

Neurologiczne powikłania ospy wietrznej, zwłaszcza w postaci zajęcia obwodowego układu nerwowego, rozpoznaje się stosunkowo rzadko. Dostępne są doniesienia o występowaniu porażenia nerwu twarzowego zarówno izolowanego, jak i w przebiegu ZGB [40], neuropatii splotu ramiennego [41] i ostrej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej [42].

Szacowana liczba zachorowań na ostrą zapalną poliradikuloneuropatię demielinizacyjną wynosi 1 przypadek na 15 tys. przypadków ospy wietrznej [43]. Objawy zajęcia układu nerwowego w następstwie ospy wietrznej rozwijają się w ciągu 5–20 dni po wystąpieniu wysypki, zazwyczaj w pierwszej połowie drugiego tygodnia [44, 45]. Nie ma cech klinicznych, które odróżniałyby ostrą zapalną poliradikuloneuropatię demielinizacyjną w przebiegu ospy wietrznej od stwierdzanej w przebiegu innych schorzeń, a rokowanie jest dobre.

Mimo że średni wiek chorych, u których obserwowano izolowane porażenie nerwu twarzowego w przebiegu ospy wietrznej, jest znacznie niższy niż w przypadku innych czynników etiologicznych, co najprawdopodobniej wynika z epidemiologii zachorowania na ospę, obraz kliniczny

nie różni się istotnie od objawów obserwowanych w wypadku innych porażen nerwu twarzowego. Istnieją dwa mechanizmy patogenetyczne mogące wyjaśnić związek VZV z porażeniem nerwu twarzowego. Pierwszy z nich zakłada bezpośrednie uszkodzenie nerwu przez wirus, drugi natomiast – udział mechanizmów immunologicznych.

Półpasiec w ok. 50% przypadków lokalizuje się w obszarze dermatomów piersiowych (zazwyczaj Th5–Th12) i w ok. 15–20% w zwoju trójdzielnym, głównie w obszarze zaopatrywanym przez pierwszą gałąź nerwu trójdzielnego (półpasiec oczny). Może także zajmować segmenty lędźwiowe, rzadziej krzyżowe i zwój kolanka. Najczęstszym następstwem półpaśca jest nerwoból popółpaścowy, którego częstość występowania wyraźnie zwiększa się z wiekiem, a nerwoból rozwija w większości przypadków w obrębie dermatomów piersiowych, a także w obszarze unerwienia nerwu trójdzielnego.

W przebiegu półpaśca obserwowano ZGB [46], neuropatie splotu ramiennego [47,48] i neuropatie nerwów czaszkowych [49,50]. Wśród osób, które w ostatnim czasie przebyły półpasiec, znacząco zwiększone jest ryzyko ZGB. Po raz pierwszy przypadek ZGB powiązanego z półpaścem odnotowano w 1961 r. [51]. W jednym z doniesień 0,03% pacjentów rozwinęło ZGB w okresie 2 miesięcy od reaktywacji zakażenia VZV [46]. Patomechanizm ZGB w następstwie półpaśca został słabo poznany. Mechanizmem inicjowania ZGB przez zakażenie wydaje się mimikra molekularna, co prowadzi do syntezy autoprzeciwciał przeciwko gangliozynom nerwów obwodowych. Poszczególne czynniki zakaźne wiążą się z postaciami ZGB o innym spektrum autoprzeciwciał i innej częstości występowania poszczególnych objawów klinicznych, co może mieć znaczenie rokownicze oraz warunkować postępowanie terapeutyczne. Dotąd nie ma jednak dowodów na istnienie mimikry molekularnej między VZV a nerwami obwodowymi.

Zakażenie wirusem VZV może indukować zapalną pleksopatię ramienną, będącą rzadkim powikłaniem półpaśca, która manifestuje się zwykle dolegliwościami bólowymi oraz niedoczulicą kończyny górnej, a także osłabieniem siły mięśniowej mięśni obręczy barkowej. Zajęcie splotu barkowego i wystąpienie niedowładów są prawdopodobnie wynikiem rozprzestrzeniania się reakcji zapalnej ze zwojów korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych na korzenie brzuszne i wtórnych zmian demielinizacyjnych, które powodują obrzęk i zgrubienie splotu ramiennego. Powikłanie to rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego, badania elektrofizjologicznego i RM, w którym można ujawnić zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych oraz wzmocnienie kontrastowe w części

splotu ramiennego korespondujące zarówno z objawami klinicznymi, jak i wynikiem badania elektrofizjologicznego. Szczególnie przydatne okazuje się wykorzystanie sekwencji STIR (*short T1 inversion recovery*) eliminującej wpływ sygnałów z tkanki tłuszczowej na obraz [52].

W przebiegu półpaśca ocznego obserwuje się porażenia mięśni gałkoruchowych u ok. 7–31% pacjentów [53,54], przy czym najczęściej dochodzi do porażenia nerwu okoruchowego. Zaburzenia gałkoruchowe pojawiają się zazwyczaj w ciągu 2–4 tygodni od momentu wystąpienia zmian skórnych, czasem jednak rozwijają się jednocześnie z tymi zmianami lub w okresie dłuższym niż 4 tygodnie od wystąpienia wykwitów. Mają charakter przemijający, samoograniczający się, ustępujący nawet bez leczenia i zwykle dotyczą osób starszych. Istnieją doniesienia o przypadkach porażenia nerwu językowo-gardłowego i błędnego [55,56], trójdzielnego oraz twarzowego. Zespół Ramsaya Hunta jest rzadkim powikłaniem półpaśca usznego, spowodowanym reaktywacją latentnego zakażenia VZV w zwoju kolanka nerwu twarzowego. Występuje z częstością 5 przypadków na 100 tys. populacji, stanowiąc drugą co do częstości występowania przyczynę nieurazowego niedowładu nerwu twarzowego. Z kolei zakażenie VZV w przebiegu częściowego porażenia twarzy stwierdza się u 4,5–8,9% pacjentów [57].

Rozpoznanie typowego zakażenia VZV ustala się na podstawie klasycznych objawów skórnych. W przypadkach wątpliwych wykonuje się badania wirusologiczne, serologiczne opierające się na testach immunoenzymatycznych, hybrydyzację czy wykrywanie DNA wirusa metodą PCR.

Miejscowe stosowanie środków przeciwbólowych, wczesne wdrożenie widarabiny, acyklowiru lub walacyklowiru zmniejsza ból, skraca czas gojenia oraz zmniejsza prawdopodobieństwo nerwobólu popółpaścowego.

W wypadku powikłań ze strony obwodowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia VZV leczenie musi być dostosowane indywidualnie i u wszystkich pacjentów polega na stosowaniu ukierunkowanego leczenia antywirusowego za pomocą acyklowiru. Ponadto w porażeniu nerwu twarzowego należy rozważyć podanie glikokortykoidów, w przypadku ZGB stosuje się typowe leczenie za pomocą dożylnych immunoglobulin i plazmaferezy, natomiast w neuropatiach splotu ramiennego – fizjoterapię.

## Podsumowanie

Herpeswirusy należą do jednych z najbardziej rozpowszechnionych wirusów w populacji Europy Środ-

kowo-Wschodniej. W przebiegu zakażenia obserwuje się różnorodne objawy kliniczne, obejmujące także obwodowy układ nerwowy, a spektrum objawów i przebieg choroby jest uzależniony w znacznym stopniu od swoistego patogenu, możliwości obronnych układu immunologicznego gospodarza i czynników środowiskowych. U osób z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym herpeswirusy powodują zwykle choroby o przebiegu łagodnym bądź też zakażenia bezobjawowe. Stają się groźne, gdy zawodzi kontrola układu immunologicznego, a wówczas ważne jest wczesne rozpoznanie powikłań ze strony obwodowego układu nerwowego i podjęcie adekwatnych decyzji terapeutycznych. Podstawowe znaczenie w diagnostyce powikłań ze strony obwodowego układu nerwowego w przebiegu zakażeń wirusami z rodziny *Herpes* mają dane z wywiadu, badanie przedmiotowe, w tym szczegółowe badanie neurologiczne, a następnie wyniki badań pomocniczych – badania elektrofizjologiczne i badań laboratoryjnych, w szczególności analiza płynu mózgowo-rdzeniowego oraz identyfikacja patogenu za pomocą testów PCR czy badań serologicznych. Standardem w diagnostyce wirusologicznej, obecnie jednak zastępowanym przez wykrywanie swoistego dla danego patogenu materiału genetycznego w surowicy bądź płynie mózgowo-rdzeniowym, jest izolacja wirusa w hodowlach komórkowych. Wobec braku zaleceń dotyczących leczenia zakażeń obwodowego układu nerwowego wirusami *Herpes* należy się opierać na danych empirycznych oraz danych z publikacji. Istnieją natomiast wytyczne EFNS postępowania w przypadkach wirusowych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu [58].

## Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Silverstein A., Steinberg G., Nathanson M. Nervous system involvement in infectious mononucleosis. The heralding and-or major manifestation. *Arch Neurol* 1972; 26: 353-358.
2. Liveson J.A., Goodgold J. Mononeuritis multiplex associated with infectious mononucleosis. *Can J Neurol Sci* 1974; 1: 203-205.
3. Mohanaruban K., Fisher D.J. A combination of cranial and peripheral nerve palsies in infectious mononucleosis. *Postgrad Med J* 1986; 62: 1129-1130.
4. Watson P., Ashby P. Brachial plexus neuropathy associated with infectious mononucleosis. *Can Med Assoc J* 1976; 114: 758-767.

5. Salazar A., Martinez H., Sotelo J. Ophthalmoplegic polyneuropathy associated with infectious mononucleosis. *Ann Neurol* 1983; 13: 219-220.
6. Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Meche F.G. i wsp. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998; 51: 1110-1115.
7. Connelly K.P., De Witt L.D. Neurologic complications of infectious mononucleosis. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 181-184.
8. Wong M., Connolly A.M., Noetzel M.J. Poliomyelitis-like syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 235-237.
9. Corssmit E.P., Leverstein-van Hall M.A., Portegies P. i wsp. Severe neurological complications in association with Epstein-Barr virus infection. *J Neurovirology* 1997; 3: 460-464.
10. Andersson J., Ernberg I. Management of Epstein-Barr virus infection. *Am J Med* 1988; 85: 107-115.
11. Andersson J., Sköldenberg B., Henle W. i wsp. Acyclovir treatment in infectious mononucleosis: a clinical and virological study. *Infection* 1987; 15: 15-20.
12. Tynell E., Aurelius E., Brandel A. i wsp. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996; 174: 324-331.
13. Klemola E., Weckman N., Haltia K. i wsp. The Guillain-Barré syndrome associated with acquired cytomegalovirus infection. *Acta Med Scand* 1967; 181: 603-607.
14. Orlikowski D., Porcher R., Sivadon-Tardy V. i wsp. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 837-844.
15. Hadden R.D., Karch H., Hartung H.P. i wsp. Preceding infections, immune factors and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; 56: 758-765.
16. Irie S., Saito T., Nakamura K. i wsp. Association of anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome with acute cytomegalovirus infection. *J Neuroimmunol* 1996; 68: 19-26.
17. Ang C.W., Jacobs B.C., Brandenburg A.H. i wsp. Cross-reactive antibodies against GM2 and CMV-infected fibroblasts in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1453-1458.
18. Koga M., Yuki N., Hirata K. Antecedent symptoms in Guillain-Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 278-287.
19. Visser L.H., van der Meche F.G., Meulstee J. i wsp. Cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome: the clinical, electrophysiologic and prognostic features. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology* 1996; 47: 668-673.
20. Tanosaki M., Baba M., Kamijo M. i wsp. A case of acute sensory neuropathy associated with cytomegalovirus infection. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41: 31-35.
21. El-Sabrouh R.A., Radovancevic B., Ankoma-Sey V. i wsp. Guillain-Barré syndrome after solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1311-1316.
22. Anders H.J., Goebel F.D. Cytomegalovirus polyradiculopathy in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 345-352.
23. Hirsh M.S. Herpes simplex virus. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.). Principles and practice of infectious diseases. *Churchill Livingstone*, Philadelphia 1995; 115, 1336.
24. Smith J.S., Herrero R., Bosetti C. i wsp. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1604-1613.
25. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes* 2004; 11: 2A-23A.
26. Wutzler P., Doerr H.W., Farber I. i wsp. Seroprevalence of herpes simplex type 1 and type 2 in selected German populations – relevance for the incidence of genital herpes. *J Med Virol* 2000; 61: 201-207.
27. De Fine Olivarius B., Buhl M. Herpes simplex virus and Guillain-Barré polyradiculitis. *Br Med J* 1975; 1: 192-193.
28. Neville B.G., Sladen G.E. Acute autonomic neuropathy following primary herpes simplex infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 648-650.
29. Musani M.A., Farooqui A.N., Usman A. i wsp. Association of herpes simplex virus infection and Bell's palsy. *J Pak Med Assoc* 2009; 59: 823-825.
30. Corey L., Adams H.G., Brown Z.A. i wsp. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course and complications. *Ann Intern Med* 1983; 98: 958-972.
31. Ellie E., Rozenberg F., Dousset V. i wsp. Herpes simplex virus type 2 ascending myeloradiculitis: MRI findings and rapid diagnosis by the polymerase chain method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 869-870.
32. Eberhardt O., Kuker W., Dichgans J. i wsp. HSV-2 sacral radiculitis (Elsberg syndrome). *Neurology* 2004; 63: 758-759.
33. Berry C., MacKie R.M. A case of facial diplegia associated with herpes simplex reactivation. *Eur J Neurol* 1998; 5: 305-307.
34. Tang S.C., Jeng J.S., Liu H.M. i wsp. Isolated vagus nerve palsy probably associated with herpes simplex virus infection. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 174-177.
35. Adour K.K., Bell D.N., Hilsinger R.L. Jr. Herpes simplex virus in idiopathic facial paralysis (Bell palsy). *JAMA* 1975; 233: 527-530.
36. Gominak S., Cros D., Paydarfar D. Herpes simplex labialis and trigeminal neuropathy. *Neurology* 1990; 40: 151-152.
37. Kennedy P.G. Herpes simplex virus type 1 and Bell's palsy – a current assessment of the controversy. *J Neurovirology* 2010; 16: 1-5.
38. Yeo S.G., Lee Y.C., Park D.C. i wsp. Acyclovir plus steroid vs steroid alone in the treatment of Bell's palsy. *Am J Otolaryngol* 2008; 29: 163-166.
39. Berger J.R., Houff S. Neurological complications of herpes simplex virus type 2 infection. *Arch Neurol* 2008; 65: 596-600.
40. Muñoz-Sellart M., García-Vidal C., Martínez-Yélamos S. i wsp. Peripheral facial palsy after varicella. Report of two cases and review of the literature. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 504-508.
41. Kennedy M., Molloy M. Brachial plexus neuropathy in a gymnast associated with chicken pox. *Br J Sports Med* 1989; 23: 226.
42. Murthy J.M. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following varicella. *Postgrad Med J* 1987; 63: 977-978.
43. Arnson B.G.W. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. W: Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H., Bunge R. (red.). Peripheral neuropathy. Vol. 2. Wydanie drugie. *W.B. Saunders*, Philadelphia 1984; 2050-2100.



44. Gibbons J.L., Miller J.D., Stanton J.B. Para-infectious encephalomyelitis and related syndromes; a critical review of the neurological complications of certain specific fevers. *QJ Med* 1956; 25: 427-505.
45. McKendell R.R., Klawans W.L. Nervous system complications of varicella-zoster virus. W: Vinken P.J., Bruyn G.W. (red.). Handbook of clinical neurology. Vol. 34. *North-Holland Publishing Co.*, Amsterdam 1978; 161-383.
46. Kang J.H., Sheu J.J., Lin H.C. Increased risk of Guillain-Barre syndrome following recent herpes zoster: a population-based study across Taiwan. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 525-530.
47. Ismail A., Rao D.G., Sharrack B. Pure motor herpes zoster induced brachial plexopathy. *J Neurol* 2009; 256: 1343-1345.
48. Jeevarethinam A., Ihuoma A., Ahmad N. Herpes zoster brachial plexopathy with predominant radial nerve palsy. *Clin Med* 2009; 9: 500-501.
49. Shin M.K., Choi C.P., Lee M.H. A case of herpes zoster with abducens palsy. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 905-907.
50. Radhakrishna H., Malakondaiah T., Reddy I.C. i wsp. Polyneuritis cranialis following herpes zoster. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000; 66: 264-265.
51. Knox J.D., Levy R., Simpson J.A. Herpes zoster and the Landry-Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961; 24: 167-172.
52. Heo D.H., Jun A.Y., Cho Y.J. Magnetic resonance neurography findings in herpetic brachial plexopathy. *J Neurol* 2011; 258: 137-139.
53. Edgerton A.E. Herpes zoster ophthalmicus: report of cases and review of literature. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1942; 40: 390-439.
54. Kelly V., Dullely B. Ocular motor defects associated with herpes zoster ophthalmicus. W: Moore S., Mein J., Stockbridge L. (red.). Orthoptics – past, present and future. Symposium specialist. *Stratton Intercontinental Medical Book Corp*, New York 1976; 367-377.
55. Adachi M. A case of varicella zoster virus polyneuropathy: involvement of the glossopharyngeal and vagus nerves mimicking a tumor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1743-1745.
56. Ohashi T., Fujimoto M., Shimizu H. i wsp. A case of isolated vagus nerve palsy with herpes zoster. *Rinsho Shinkeigaku* 1994; 34: 928-929.
57. Kim D., Bhimani M. Ramsay Hunt syndrome presenting as simple otitis externa. *CJEM* 2008; 10: 247-250.
58. Steiner I., Budka H., Chaudhuri A. i wsp. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17: 999-1009.