Aktivní herpesvirová infekce u pacientů s covidem-19: systematický přehled a metaanalýza

Herpetické viry jsou nejkomplexnější viry infikující člověka. Jejich typickou společnou vlastností je schopnost doživotní perzistence v organismu navozením latence. Pokud jsou aktivovány jinou infekcí, mohou způsobit závažná onemocnění. Reaktivace herpetických virů v průběhu covidu-19 se v současné době stává aktuálním a důležitým problémem. Tomuto tématu je věnován systematický přehled a metaanalýza publikovaná v časopise International Journal of Infectious Diseases.[1] Jde o první přehledovou publikaci s tímto zaměřením.

Úvod

Herpetické viry (herpesviry) představují skupinu v lidské populaci rozšířených dvouvláknových DNA virů, které vytvářejí po primární infekci u člověka celoživotní latenci. Existuje devět druhů lidských herpesvirů (HHV), které mohou infikovat člověka: virus herpes simplex typu 1 (HSV1), herpes simplex virus typu 2 (HSV2), virus varicella zoster (VZV), cytomegalovirus (CMV), lidský herpesvirus 6A (HHV6A), lidský herpesvirus 6B (HHV6B), virus Epstein-Barrové (EBV), lidský herpesvirus 7 (HHV7) a lidský herpesvirus 8 (HHV8) označovaný také jako herpesvirus Kaposiho syndromu (KSHV). Při primární infekci i reaktivaci se tyto viry chovají jako lytické patogeny, které ničí většinu buněk, které napadají.[2] Současně latentně infikované buňky úspěšně unikají imunitnímu dozoru v důsledku potlačení exprese a replikace virových genů.[3] Konverze viru z latentní do lytické fáze mohou způsobit různé podněty, včetně imunosuprese, koinfekcí nebo psychického stresu.[4] Reaktivace herpesvirů způsobená dysfunkcí T lymfocytů u imunokompromitovaných jedinců nebo u pacientů, jejichž imunitní nerovnováha byla spuštěna patologickými procesy jako je covid-19, by mohly vést k dlouhodobým následkům.[5,6]

Výsledky řady studií svědčí pro významnou roli, kterou hrají autoimunitní faktory a perzistence viru SARS-CoV-2 například ve vývoji postcovidového syndromu. Dlouhodobý patologický stav po infekci tímto virem může být však i důsledkem aktivity více patogenů.[4] Z tohoto hlediska by mohla být zvláště významná reaktivace mikroorganismů latentně přítomných v organismu, jako jsou právě herpesviry. Tyto souvislosti nebyly dosud hodnoceny, a proto referovaná metaanalýza má zásadní a průkopnický význam.

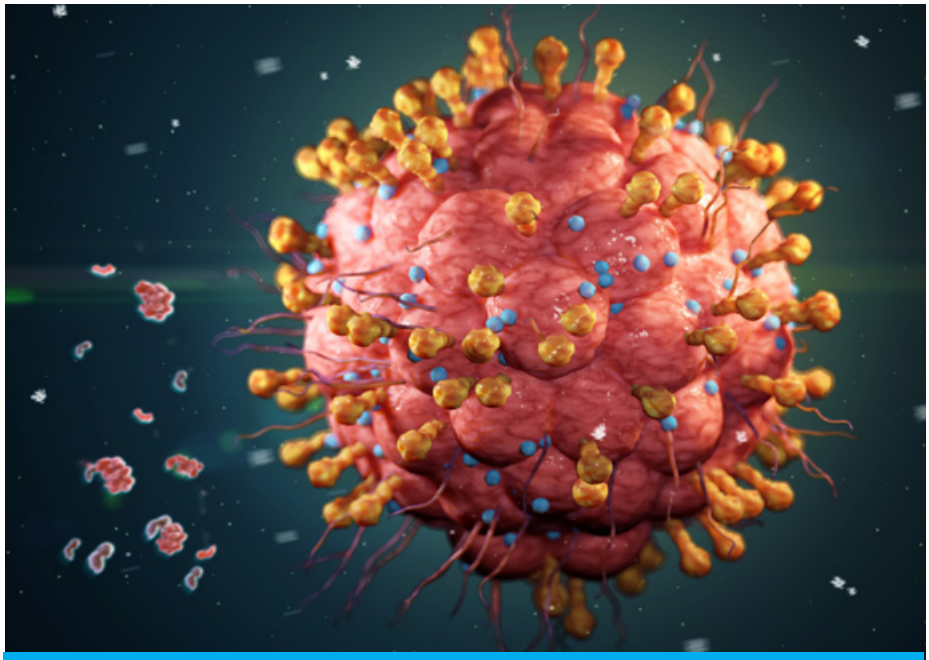
Herpetické viry jsou nejkomplexnější viry infikující člověka.

Výsledky

Celkem bylo do práce zahrnuto 1180 publikovaných článků, z nichž po vyřazení duplicit a dalšího zpřísnění kritérií se do užšího výběru dostalo 128 publikací; finální výběr tvořilo 87 nejpodstatnějších studií a kazuistik. Z nich pak vycházela metaanalýza prevalence aktivních infekcí viry EBV, CMV, HSV, HSV1, VZV a HHV6 v populaci osob, které prodělaly covid-19. Ukázalo se, že nejvyšší prevalence u těchto pacientů byla zjištěna u viru Epstein-Barrové (EBV). Prevalence aktivní infekce EBV v této populaci byla 41 % (95 % CI27 %-57 %). O něco nižší (34 %) byla prevalence aktivní infekce HHV6 (95 % CI=18 %-52 %). Na třetím místě (28 %) byla prevalence aktivní infekce HSV (95% CI=1%-85%), následovala CMV s 25% (95% CI=1%-63%), dále VZV 22% (95% CI=10%-35%) a infekce HSV1 s 18% (95% CI=4%-34%).

Dále byla porovnávána prevalence jed-

Reaktivace herpesvirů během covidu-19 se stává aktuálním a důležitým problémem.



Obr. 1. Virus herpes (VZV)

notlivých typů herpesvirů v populaci s onemocněním covid-19 a v populaci bez tohoto onemocnění. Analýza ukázala, že pokud nebyla zohledněna závažnost průběhu covidu-19, nedosahovaly rozdíly mezi populacemi statistické signifikance, ale po zohlednění kritéria závažnosti průběhu covidu-19 byla prevalence infekce EBV u osob se závažným průběhem covidu-19 výrazně vyšší než v kontrolní populaci. Kritériem závažnosti průběhu covidu-19 byla hospitalizace na jednotkách intenzivní péče, potřeba mechanické ventilace a fatální průběh onemocnění (OR = 6.45, 95% CI = 1.09-38.13, p=0.040). Pravděpodobnost aktivní EBV infekce u závažně nemocných s covidem-19 byla 6krát vyšší než v kontrolní skupině. U ostatních virů nebyly rozdíly v prevalenci tak výrazné, ale přesto se analýze specifických mechanismů jednotlivých koinfekcí autoři analyticky věnovali (viz níže).

Diskuse

Po téměř třech letech pandemie covidu-19 je evidentní, že kromě viru SARS-CoV-2 jsou průběh akutního onemocnění i jeho následky způsobeny také některými dalšími perzistujícími patogeny.[7,8] Pro pochopení tohoto fenoménu je důležitý mechanismus, kterým aktivita jednoho patogenu může vyvolat či zvyšovat virulenci dalšího. Reaktivační kapacita perzistentních patogenů pro stav imunitní dysregulace vyvolané virem SARS-CoV-2 bude vyžadovat další, komplexnější analýzy.[8] Referovaná metaanalýza však poskytla první systematický přehled aktivních infekcí lidskými herpesviry u pacientů s covidem-19. Nejvyšší prevalence aktivní infekce HHV v populaci s covidem-19 byla zjištěna ve skupině osob s aktivní infekcí EBV. Ačkoli nebyl rozdíl v prevalenci aktivní infekce EBV, CMV nebo HSV mezi skupinami s onemocněním covid-19 a bez tohoto onemocnění signifikantní, tato prevalence byla nicméně významně vyšší při zohlednění kritéria tíže tohoto onemocnění. U pacientů se závažným průběhem covidu-19 byla zjištěna 6krát vyšší pravděpodobnost reaktivace EBV než u osob bez covidu-19.

Infekce virem SARS-CoV-2 výrazně ovlivňuje řadu mechanismů imunitního systému. K těmto poruchám vrozených imunitních funkcí patří například dysregulace iniciace aktivity a/nebo signálních drah interferonu, což vede k hyperaktivitě zánětu a případně i cytokinové bouři.[7] Kromě toho může u těchto nemocných docházet k mikrovaskulární dysfunkci a ukládání mikrotrombů důsledkem stimulace hemokoagulační kaskády a multiorgánového poškození.[6] Pokud jde o synergický nebo kumulativní dopad infekce SARS-CoV-2 a herpesvirové infekce na klinický průběh covidu-19 a postcovidový syndrom, lze nalézt určité analogie u autoimunitních onemocnění, chronického únavového syndromu, imunosupresivních stavů a dalších patologických stavů. Základní mechanismus, kterým se humánní herpetické viry udržují v latenci, souvisí s regulací interferonu.[8] Inhibice reakce hostitele na interferon u infekce virem SARS-CoV-2 může usnadnit aktivaci herpesvirů.[9] Navíc lymfocyty, zejména CD4+ T lymfocyty, CD8+ T lymfocyty a NK buňky mohou být u pacientů s covidem-19 vyčerpány bojem s infekcí a jejich počet redukován. To podporuje reaktivaci latentních virových infekcí.[6] Několik studií zařazených do této metaanalýzy prokázalo vyšší úmrtnost u pacientů s covidem -19 a souběžné aktivní herpesvirové infekce viry jako je EBV, HSV nebo CMV. Přestože v jiných studiích tato souvislost nebyla tak zjevná, je třeba s možností aktivace latentní herpesvirové infekce u pacientů s covidem-19 počítat.

Analýza mechanismů koinfekce

EBV

Na základě metaanalýzy se aktivní infekce virem EBV ukázala u pacientů s covidem-19 jako nejčastější. I když je pro EBV infekci charakteristická vysoká frekvence v běžné populaci, role tohoto viru v rozvoji různých lymfoproliferativních, onkologických a autoimunitních onemocnění u jedinců s imunodeficiencí je varovná. Po zohlednění závažnosti průběhu covidu-19 metaanalýza ukázala statisticky významný rozdíl v aktivní infekci EBV mezi touto skupinou a kontrolami. Mechanismus komplikovanějšího průběhu onemocnění a dokonce zvýšení

mortality u pacientů se souběžnou infekcí virem EBV a virem SARS-CoV-2 je založen na lymfocytopenií indukované neschopnosti buněčného imunitního systému eliminovat patogen. To by mohlo vést k potenciaci rozvoje malignit spojených s EBV infekcí.[10] Byla popsána korelace mezi sníženým počtem CD8+ T lymfocytů a počtem NK buněk, virémií EBV a závažností průběhu covidu-19. Role EBV ve vývoji postinfekčních následků by mohla být vysvětlena synergií narušení buněčných a mitochondriálních drah během aktivní infekce EBV a SARS-CoV-2.4 Oba viry se podílí na degradaci jaderného proteinu p53, změně metabolického profilu a mitochondriální biogenezi s trvalou zánětlivou odpovědí, tedy mechanismů, které usnadňují virem EBV indukovanou únavu u ohrožených jedinců. Navíc mezi 26 kazuistikami, které popisovaly souběžnou aktivní infekci viry EBV a SARS-CoV-2, byla řada pacientů s takovými projevy EBV infekce jako jsou lymfoproliferativní onemocnění, lymfadenopatie, splenomegalie, polyneuropatie a infekční mononukleóza.

HHV6

Studie ukázala poměrně vysokou prevalenci (34 %) aktivní infekce HHV6 v populaci s covidem-19. Tato infekce byla potenciálně spojena s různými klinickými obrazy jako je pytiriasis rosea, s neurologickými příznaky, meningitidou a hemofagocytární lymfohistocytózou. Pode některých autorů kožní projevy pozorované u pacientů s covidem-19 jako je erytém, vezikulární erupce, pityriasis rosea, urtikariální léze, makulopapulární erupce, Kawasakiho choroba a další mohou být spojeny nejen s virem SARS-CoV-2, ale také s HHV. HHV6 je neurotropní virus způsobující různé neurologické poruchy jako jsou závratě, epilepsie a encefalitida, a je spojován i se syndromem chronické únavy. Má schopnost měnit strukturu synapsí, nervovou komunikaci, indukovat narušení hematoencefalické bariéry a průniku zánětlivých mediátorů, dendritických buněk a T lymfocytů do mozku. Jednou z komplikací související s infekcí virem HHV6 u pacientů s covidem-19 je virová encefalitida, což je důležité i z hlediska terapie, protože například ganciklovir by mohl být použit v léčbě encefalitidy způsobené HHV6, což by mohlo zlepšit prognózu u tohoto typu pacientů.

HSV

U pacientů s covidem-19 nebo během rekonvalescence z tohoto onemocnění činila prevalence 28 % u HSV virů (18 % u viru HSV1). Výskyt se u těchto pacientů sice statisticky nelišil od běžné populace, ale pacienti s infekcí HSV a covidem-19 (ať už během akutní fáze nebo v období po prodělání této fáze) vykazovali různé klinické obrazy charakteristické pro infekci virem HSV jako jsou kožní léze, stromální a endoteliální keratitida, ztráta zraku, meningitida nebo hepatitida. Jedinci, kteří jsou nositeli viru HSV v době infekce virem SARS-CoV-2, mohou mít větší potíže se zahájením imunitní reakce, která by plně odstranila virus SARS-CoV-2 z tkání. Protein viru HSV označovaný jako ICP0 je schopen přímo narušit interferonovou signalizaci jak blokováním dráhy JAK-STAT, tak downregulací exprese interferonem stimulovaných genů, což může vést k rozvoji chronických symptomů.[11]

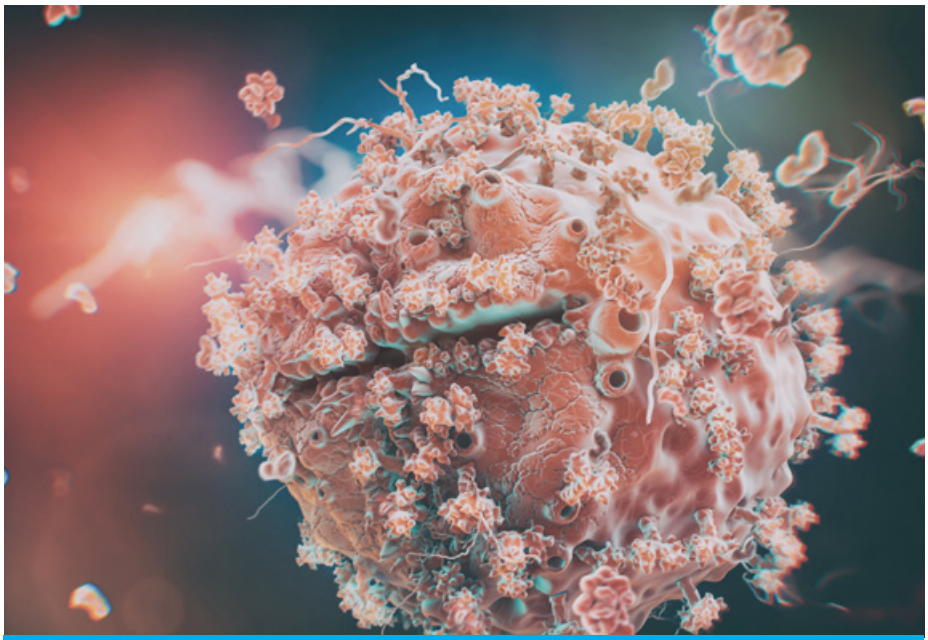
CMV

Aktivní infekce virem CMV v populaci s covidem-19 byla prokázána u 25 % pacientů. I když nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v prevalenci infekce CMV mezi skupinami s covidem-19 a bez něj, kapacita CMV k exacerbaci klinického průběhu a indukci cytokinové bouře existuje a byla již dříve popsána. Mechanismus tohoto jevu zahrnuje narušení diferenciace periferních T lymfocytů a upregulaci zánětlivých cytokinů. Závažná lymfocytopenie u těžké infekce SARS-CoV-2 by mohla vést k reaktivaci CMV, k selhání imunitního systému a k apoptóze T lymfocytů.[10] Aktivní infekce virem CMV by mohla být u pacientů s covidem-19 spojena s lymfadenopatií, splenomegalií a kolitidou, pneumonií, kožními lézemi a neurologickými projevy. Identifikace CMV infekce u pacientů s covidem-19 by mohla být účinná při přijímání vhodné protizánětlivé léčby.[12]

VZV

Předchozí výzkum ukázal, že reaktivace viru VZV (způsobujícího varicellu a herpes zoster) u pacientů s těžkým covidem-19 korelovala s výskytem septického šoku. Virus herpes zoster byl častěji předmětem publikací zabývajících se vakcinací proti covidu-19. Reaktivace VZV je nejčastěji způsobena úbytkem počtu T lymfocytů souvisejícím se stárnutím, může se však objevit také u imunosupresivních stavů, většinou v důsledku lymfopenie a vyčerpání lymfocytů, častého u pacientů s covidem-19.[13] Prevalence aktivní infekce VZV v populaci s covidem-19 v referované metaanalýze činila 22 %.

Infekce virem SARS-CoV-2 výrazně ovlivňuje řadu mechanismů imunitního systému.



Obr. 2. Virus SARS-CoV-2

HHV7 a HHV8

Aktivní infekce viry HHV7 nebo HHV8 u jedinců pozitivních na SARS-CoV-2 byly hlášeny sporadicky. Pacienti s infekcí virem HHV7 se častěji objevovali ve studiích, které zahrnovaly pacienty s covidem-19 s centrálními příznaky nebo encefalitidou a pacientů s neurologickými projevy. Neurozánětlivý potenciál viru HHV7 byl dokonce identifikován při pitvě mozku pacienta s Alzheimerovou chorobou. Je třeba mít na paměti onkogenní a angiogenní vlastnosti viru HHV8 u pacientů s příznaky, které jsou charakteristické pro Kaposiho sarkom, ale mohou být zaměněny s jinými stavy pozorovanými u pacientů s covidem-19.[14]

Závěr

Covid-19 je onemocnění spojené s rizikem rozvoje poruchy rovnováhy imunitního systému. Tato imunitní porucha může vést k reaktivaci latentní infekce lidskými herpetickými viry a k rozvoji patologických stavů s dlouhodobými následky. Vzhledem k prokázané vysoké prevalenci aktivní infekce některými viry z této skupiny u pacientů pozitivních na SARS-CoV-2 (například u EBV byla prevalence 41 %) představuje reaktivace těchto virů u pacientů s covidem-19 důležitý a přitom dosud poměrně málo prozkoumaný problém. Aby byla nalézána optimální terapeutická řešení, je třeba odstraňovat dosavadní mezery ve znalostech ohledně role a důsledků reaktivace herpetických virů během rozvoje covidu-19. K tomu jsou potřebné další studie, které pomohou lépe objasnit tyto souvislosti a promítnout tato zjištění do sféry léčby. Budoucí klinické studie zaměřené na výzkum koinfekce herpesviry a SARS-CoV-2 umožní definovat u tohoto typu pacientů otázky testování (kdo, kdy a jak má být testován) a terapie (jak účinně léčit reaktivace herpetických virů u akutních a dlouhodobých pacientů s covidem-19). Referovaná metaanalýza přispěla k pochopení takových komplexních fenoménů, jako je vzájemné ovlivnění různých souběžných infekcí a dopadu tohoto procesu na imunitní systém. ■

Literatura

1. Banko A, Miljanovic D, Cirkovic A. Systematic review with meta-analysis of active herpesvirus infections in patients with COVID-19: Old players on the new field. International Journal of Infectious Diseases (2023), doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.01.036.
2. Croen KD. Latency of the human herpesviruses. Annu Rev Med 1991;42:61–67.
3. Ruiz-Pablos M, Paiva B, Montero-Mateo R, et al. Epstein-Barr virus and the origin of myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome. Front Immunol 2021;12:656797.
4. Shafiee A, Aghajanian S, Athar MMT, et al. Epstein–Barr virus and COVID-19. J Med Virol 2022;94:4040–4042.
5. Smith C, Khanna R. Immune regulation of human herpesviruses and its implications for human transplantation. Am J Transplant 2013;13(Suppl. 3):9–23.
6. Proal A, VanElzakker MB. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. Front Microbiol 2021;12:698169.
7. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nat Immunol 2022;23:210–216.
8. Proal A, Marshall T. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in the era of the human microbiome: persistent pathogens drive chronic symptoms by interfering with host metabolism, gene expression, and immunity. Front Pediatr 2018;6:373.
9. Le-Trilling VTK, Trilling M. Attack, parry and riposte: molecular fencing between the innate immune system and human herpesviruses. Tissue Antigens 2015;86:1–13.
10. Aghbash PS, Eslami N, Shirvaliloo M, et al. Viral coinfections in COVID-19. J Med Virol 2021;93:5310–5322.
11. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. Ir J Med Sci 2022;191:1093–1097.
12. Juric I, Katalinic L, Furic-Cunko V, et al. Myelodysplastic syndrome in a kidney transplant recipient after SARSCoV-2 infection: can SARS-CoV-2 induce myelodysplastic syndrome? Int Urol Nephrol 2022;54:1775–1776.
13. Diez-Domingo J, Parikh R, Bhavsar AB, et al. Can COVID-19 increase the risk of herpes zoster? A narrative review. Dermatol Ther (Heidelb) 2021;11:1119–1126.
14. Magri F, Giordano S, Latini A, et al. New-onset cutaneous Kaposi's sarcoma following SARS-CoV-2 infection. J Cosmet Dermatol 2021;20:3747–3750.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

KNIŽNÍ TIP

Martin Polák
Syndromy ve vnitřním lékařství od A do Z

Nakladatelství Grada, 2022, 196 stran
ISBN: 978-80-271-1238-8
Cena: 369 Kč

Vnitřní lékařství je královnou medicíny. V současnosti v širším slova smyslu zahrnuje podobory, jako je kardiologie, pneumologie, endokrinologie, angiologie, hematologie a podobně.Jedná se tedy o obor velmi rozsáhlý. Tomu také odpovídá velké množství nozologických jednotek, velké množství eponym – termínů užívaných v medicíně, které jsou pojmenovány po lékařích (někdy místech a věcech). Nové objevy jsou často pojmenovávány tradičně po svých objevitelích. Publikace je koncipována jako průvodce těmito syndromy. V českém písemnictví existují podobné informace staršího data, předkládaná publikace je však podrobnější a zahrnuje nové i starší či zapomenuté jednotky. Jednotlivé nozologické jednotky jsou stručně popsány, včetně uvedení původu jednotky, základní informace o autorovi a charakteristiky syndromu. Na závěr každé jednotky je uveden základní literární zdroj, kde čtenář může najít podrobnější informace. Kniha je doplněna podrobným rejstříkem, a to jak jmenným, tak věcným. Dílo je určeno všem studentům lékařství, lékařům i sestrám, kteří chtějí rychle získat informaci o uvedeném symptomu či syndromu, aniž by museli hledat v rozsáhlé odborné literatuře či na internetu. Autor knihy vydal mimo jiné úspěšnou publikaci Urgentní příjem, která se dočkala několika vydání.