

Ramsay-Huntov syndróm – vzácna manifestácia pomerne častého ochorenia

Ramsay-Hunt Syndrome – a Rare Manifestation of Relatively Frequent Condition

Súhrn

Ramsay-Huntov syndróm je výsledkom reaktívácie varicella-zoster vírusu na úrovni ganglion geniculatum. Syndróm je charakterizovaný kombináciou periférnej tvárovej paralýzy, výsevom herpetiformnej vyrážky v oblasti tváre, najčastejšie v oblasti zvukovodu a ušnice, a možným pridružením kochleo-vestibulárnych symptómov. Zlatým štandardom v liečbe Ramsay-Huntovho syndrómu je aj naďalej dľa dostupných údajov kombinácia antivírusovej terapie s kortikosteroidmi a adekvátnou analgetickou terapiou. V kazuistike je prezentovaný prípad 55-ročnej pacientky.

Abstract

The Ramsay-Hunt syndrome results from reactivation of the varicella-zoster virus at the geniculate ganglion level. The syndrome is characterized by a combination of peripheral facial paralysis and a herpes-like rash occurring on the face, most commonly in the ear canal and the skin of the external ear, and the possible association with the cochlea-vestibular symptoms. According to the available data, combination of an antiviral therapy with corticosteroids and adequate analgesic therapy remains the gold standard of the treatment of the Ramsay-Hunt syndrome. We present a case of a 55-year-old patient.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

R. Rosolanka, K. Šimeková

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, JLF UK a UN Martin



MUDr. Róbert Rosolanka

Klinika infektológie a cestovnej medicíny

JLF UK a UN Martin

Kollárova 2

036 59 Martin

Slovenská republika

e-mail: robert.rosolanka@centrum.sk

Prijaté k recenzii: 20. 4. 2015

Prijaté do tlače: 8. 7. 2015

Kľúčové slová

Ramsay-Huntov syndróm – varicella-zoster vírus – tvárová paralýza

Key words

Ramsay-Hunt syndrome – varicella-zoster virus – facial paralysis

Úvod

Po primárnej herpetickej infekcii varicella-zoster vírus (VZV) perzistuje počas celého života človeka v gangliách spinálnych a kraniálnych nervov. Po reaktívácii a replikácii sa vírus prechodom cez senzorické nervové vlákna dostáva až do kožných keratinocytov príslušného dermatómu. V keratinocytoch prebieha ďalšia replikácia vírusových častíc, ktorá vedie k typickému klinickému obrazu s distribúciou herpetiformných vezikúl v postihnutej oblasti [1]. Infikovanie kraniálnych

nervov je niekedy sprevádzané ich parézou ako komplikáciou základného ochorenia, jedná sa najmä o n. ophthalmicus a n. facialis [2]. Herpes zoster oticus asociovaný s periférnou parézou tvárového nervu a prípadne ďalšími neurologickými príznakmi (sluchové, vestibulárne) je v súčasnosti známy pod menom Ramsay-Huntov syndróm (RHS) (tab. 1) [3]. Názov je odvodený od mena amerického neurológa Jamesa Ramsaya Hunta, ktorý ešte na začiatku minulého storočia ako prvý zaznamenal patogenetickú spojitosť medzi

herpetickou infekciou ganglion geniculatum a senzomotorickým deficitom v oblasti ucha [4]. Ganglion geniculatum je tvorené senzitivnými bunkami, ktoré patria k nervus intermedius, ktorý je časťou nervus facialis. Nervus intermedius je tvorený aferentnými parasympatickými vláknami určenými pre inerváciu glandula lacrimalis, pre žľazy nosovej dutiny a podnebia a trocha skupinami eferentných vlákien: chuťové vlákna z predných 2/3 jazyka, senzitivné vlákna z kože strednej časti ušného boltca, vonkajšieho

Tab. 1. Definícia Ramsay-Huntovho syndrómu podľa Malina et al [9].

zoster oticus (lézie zriedkavo aj na ipsilaterálnej strane mäkkého podnebia)
periférna tvárová paréza s poruchami chute a sekrécie slz (zriedkavo kontralaterálna, či bilaterálna paréza nervus facialis)
porucha senzitivity v oblasti inervácie nervus trigeminus (1. a 3. vetva)
porucha senzitivity v príslušných cervikálnych dermatómoch (obyčajne C2–C4)
lézia nervus cochlearis (zhoršenie sluchu)
lézia nervus vestibularis

zvukovodu vrátane ušného bubienka a proprioceptívne vlákna zo svalových vretienok mimických svalov [5]. Postihnutie ganglion geniculatum reaktiváciou vírusom VZV sa prejaví bolesťou a výsevom vezikulózneho exantému vo vonkajšom zvukovode, stratou chuti na predných 2/3 jazyka a ipsilaterálnou parézou líčneho nervu [6]. Z literárnych údajov je zjavné, že výskyt herpes zoster oticus je vzácny, pretože je prítomný len v 1 % všetkých herpes zoster infekcií. Avšak ak sa vyskytne, je až 96% pravdepodobnosť rozvoja periférnej parézy n. facialis. Epidemiologické štúdie ďalej poukazujú na to, že predominantne sú postihnuté viac ženy ako muži a zvýšený výskyt ochorenia je zaznamenaný v piatej a šiestej dekáde života [3].

Kazuistika

V januári 2015 bola na Klinike infektológie a cestovnej medicíny JLF UK a UN Martin hospitalizovaná 55-ročná pacientka za účelom parenterálnej antivirotickej a symptomatickej liečby herpes zoster v oblasti ľavého ucha s periférnou parézou n. facialis vľavo. Pacientkine ťažkosti začali týždeň pred hospitalizáciou bolesťami ľavého ucha a pocitom zaľahnutia. Na druhý deň od objavenia sa prvotných ťažkostí dochádza k rozvoju parézy n. facialis vľavo, zhoršeniu sluchu ľavého ucha a progresie bolestí vyžarujúcich do parietálnej oblasti a krku, s bolestivosťou pri prehĺtaní najmä vľavo a zahmleným videním ľavého oka. Neskôr spozorovala výsev eflorescencií v okolí ľavej ušnice. Pacientka bola odoslaná svojim praktickým lekárom na ORL ambulanciu, kde bola stanovená diagnóza komplikovaného herpesu zoster ľavého ucha. Následne bola hospitalizovaná na Klinike infektológie a cestovnej medicíny JLF UK a UN Martin s odporúčením parenterálnej antivirotickej a symptomatickej terapie.

Pri vstupnom vyšetrení bola pacientka afebrilná, v objektívnom náleze dominovala prítomnosť herpetiformných eflorescen-

cií v oblasti ľavej ušnice zasahujúcich až do zvukovodu bez sekundárnej impetiginizácie a klinický obraz periférnej parézy n. facialis vľavo. Subjektívne pacientka pociťovala výraznú bolestivosť ľavého ucha so zhoršením sluchu a prítomnosťou ušného šelestu. Pri cieleňom odoberaní anamnézy udávala tiež oslabenie chute na prednej strane jazyka viac vľavo. Vo vstupných laboratórnych parametroch bola zaznamenaná mierna leukocytóza v diferenciálnom rozpočte s prevahou neutrofilov, bez elevácie zápalových parametrov (CRP). Na základe objektívneho nálezu a subjektívnych ťažkostí pacientky bola zahájená parenterálna antivirotická liečba acyklovírom (ACY) v dávke 3 × 500 mg (celkovo osem dní), potom perorálne 3 × 400 mg (celkovo 10 dní), kortikoterapia prednizonom perorálne v dávke 40 mg (celkovo 10 dní) s redukciami dávky, vitaminoterapia (skupina B) a ostatná symptomatická liečba. Stav bol vyhodnotený ako vzácna komplikácia sprešádžajúca herpes zoster hlavových nervov tzv. Ramsay-Huntov syndróm s obrnou tvárového nervu stredne ťažkého až ťažkého stupňa. Počas hospitalizácie bolo doplnené ORL a neurologické vyšetrenie s odporúčaním pokračujúcej antivirotickej liečby, kortikoterapie s klesajúcou tendenciou a intenzívnej rehabilitácie. Následne sa realizovalo CT vyšetrenie mozgu bez nálezu morfológických zmien. V priebehu hospitalizácie na uvedenej liečbe došlo k zlepšeniu lokálneho kožného nálezu a k zmierneniu subjektívnych ťažkostí. Pacientka bola po 11 dňoch hospitalizácie prepustená do ambulantnej starostlivosti.

Diskusia

RHS je výsledkom reaktivácie VZV na úrovni ganglion geniculatum. K šíreniu vírusového zápalu a následne k vzniku RHS dochádza niekoľkými cestami:

1. intrakraniálne pri kontakte s priľahlým mozgovými blanami (cez n. petrosus major)

môže viesť k rozvoju meningeálneho syndrómu, pri prestupe na mozgové tkanivo sa môžu objaviť aj príznaky encefalitídy;

2. šírenie do stredoušnej dutiny (cez n. stapédus a ramus communicans nervi facialis cum plexu tympanico) vedie k otitis media a poruchám sluchu s vývojom periférneho vestibulárneho syndrómu (pri postihnutí Scarpeho a Cortiho ganglia);
3. šírenie do vonkajšieho zvukovodu má za následok vývoj otitis externa s výsevom herpetických vezikul a pustúl;
4. šírenie do ústnej dutiny (cez chorda tympani – vetva n. facialis) môže viesť k jednostrannej herpetickej gingivitíde s výraznými pálivými bolesťami, poruchami chute v predných 2/3 jazyka, zníženej tvorbe slín a obmedzenej produkcií slz v ipsilaterálnom oku s možným vývojom keratitídy;
5. pri tlaku periganglionálneho zápalového edému dôjde k jednostrannej poruche hybnosti tvárového svalstva periférneho typu často s parézou n. facialis;
6. pri vírusovej invázii do steny mozgových ciev perzistujúca VZV infekcia môže viesť k indukcií autoimunitného procesu s vývojom nekrotizujúcej granulomatóznej angitídy a vznikom neskoršieho neurologického výpadku [5].

RHS je charakterizovaný kombináciou periférnej tvárovej paralýzy výsevom herpetiformnej vyrážky v oblasti tváre (najčastejšie v oblasti vnútorného zvukovodu a ušnice) a možným pridružením kochleo-vestibulárnych symptómov (tinnitus, otodýnia, zníženie sluchu, závraty, periférny vestibulárny syndróm) z dôvodu poškodenia n. cochlearis a n. vestibularis [7,8]. Klinicky sa obyčajne v úvode prejavuje pálivou bolesťou pociťovanou v hĺbke ucha a až s odstupom niekoľkých dní dochádza k výsevu typických herpetiformných vezikulárnych morf [8]. Okrem týchto klinických symptómov sa môžu pridružiť poruchy chute a sekrécie slz, poruchy senzitivity v oblasti inervácie nervus trigeminus (1. a 3. vetva) a porucha senzitivity v príslušných cervikálnych dermatómoch (obyčajne C2–C4) [9]. Podľa dostupných literárnych údajov sa periférna paréza n. facialis spolu s otodýniou vyskytuje medzi 1.–10. dňom od objavenia sa prvých ťažkostí, pričom u drvivej väčšiny prípadov je to menej ako 48 hod [10]. Diagnostika RHS za zakladá vo veľkej miere na posúdení klinického nálezu, s použitím ďalších dostupných zobrazovacích vyšetrení (MR, CT) na

vylúčenie intracerebrálnej patológie [8,11]. Popísané sú aj prípady tzv. zoster sine herpette, pri ktorých typické kožné príznaky a symptómy chýbajú [3]. V takýchto prípadoch sérologické vyšetrenie krvi a cerebrospinálneho moku na prítomnosť protilátok proti VZV má svoje opodstatnenie, so sledovaním ich dynamiky, ako aj vyšetrenie vírusovej DNA pomocou PCR. V literatúre sú však aj správy o detekcii herpetických vírusov pomocou PCR, kde prítomnosť VZV DNA bola dokázaná len v likvore (nie v sére) pacientov s RHS [12]. Na zhodnotenie funkcie tvárového nervu je odporúčané použitie Househo-Brackmannovej stupnice [8,11]. Zlatým štandardom v liečbe RHS je aj naďalej dľa dostupných údajov svetovej literatúry kombinácia ACY s kortikosteroidmi (KOR) a adekvátnou analgetickou terapiou [3,13,14]. Murakami et al pri retrospektívnej štúdii analyzovali data od 80 pacientov s RHS, ktorí dostávali kombinovanú terapiu ACY-KOR. U 28 pacientov bola terapia začatá do troch dní od začiatku periférnej parézy tvárového nervu. U 29 pacientov bola kombinovaná terapia iniciovaná od troch do sedem dní a u zvyšných 29 na osmy deň prípadne aj neskôr od začiatku neurologických symptómov. V prvej skupine nastala u 21 pacientov (75 %) kompletná remisia parézy tvárového nervu. V druhej skupine to bolo u 14 pacientov (48 %) a v tretej skupine už len u siedmich pacientov (30 %). S ohľadom na poškodenie sluchu bola teda tendencia k výraznejšej remisii parézy a reštitúcii neurologických funkcií u pacientov liečených okamžite. Podľa tejto štúdie bol ACY používaný v dávke 3 × 250 mg intravenózne alebo 5 × 800 mg perorálne počas siedmich dní v kombinácii s KOR v dávke 1 mg/kg počas piatich dní, so znížením dávky o 10 mg/deň ďalších päť dní [15]. V ďalších štúdiách s vyhodnotením dát od 91 pacientov a od 101 pacientov bol vyzdvihnutý signifikantný prínos kombinovanej terapie ACY-KOR nad monoterapiou, a podľa Uri et al s analýzou dát od 31 pacientov je odporúčaná intravenózna aplikácia ACY oproti perorálnemu

použitiu [16–18]. Avšak aj napriek zaužívanej liečbe RHS do dnešného dňa neboli vykonané žiadne randomizované kontrolné štúdie na podporenie používania KOR ako adjuvantného lieku k antivirotickej terapii RHS [19]. Niektoré štúdie odporúčajú zavedenie ďalších terapeutických postupov k základnej terapii, ako je používanie periférnych vazodilatátorov, chirurgická dekompresia alebo anastomóza tvárového nervu, ale na úplné a korektné stanovenie „zlatého štandardu“ v liečbe RHS sú potrebné rozsiahlejšie randomizované kontrolné štúdie prípadov tohto ochorenia. Pokiaľ tieto štúdie nebudú dostupné, ACY v kombinácii s KOR bude považovaný aj naďalej za správnu liečbu. Ďalšou možnosťou je vakcinácia proti VZV u ľudí nad 50 rokov. Vakcinácia tejto rizikovej skupiny pacientov, ktorá je vnímavejšia k infekcii VZV oproti zvyšku populácie, efektívne redukuje riziko opakovanej herpetickej infekcie a potenciálnej postherpetickej neuralgie [10]. Môžeme teda predpokladať, že jednou z možností, ako znížiť výskyt komplikácií spojených s herpetickou infekciou, medzi ktoré patrí aj RHS, je aj zvyšovanie zaočkovanosti populácie proti VZV infekcii.

Záver

1. RHS je definovaný kombináciou herpes zoster oticus a periférnej parézy n. facialis, prípadne léziou iných kraniálnych nervov.
2. Chýbanie typických herpetiformných vezikúl v oblasti ucha ešte nevyklučuje diagnózu RHS, preto odporúčame otoskopické vyšetrenie špecialistom pri podozrení na túto diagnózu.
3. Pri zoster sine herpette má svoje opodstatnenie sérologické vyšetrenie na prítomnosť VZV v krvi, prípadne vyšetrenie DNA pomocou PCR.
4. Kombinácia ACY s KOR je aj naďalej odporúčaná a považovaná za zlatý štandard v liečbe RHS.

Literatúra

1. Kennedy PG. Varicella-zoster virus latency in human ganglia. *Rev Med Virol* 2002;12:327–34.

2. Straube A, Padovan CS. Herpes zoster: Verlauf, komplikationen und therapie. *Nervenarzt* 1996;67(8):623–9.
3. Wagner G, Klinge H, Sachse MM. Ramsay Hunt syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:238–43.
4. Hunt JR. On herpetic inflammations of the geniculate ganglion: a new syndrome and its complications. *J Nerv Ment Dis* 1907;34:73–96.
5. Slivka M. Ramsay-Huntův syndrom. *Neurol Prax* 2001;3:144–6.
6. Whitley RJ. Chickenpox and Herpes Zoster (Varicella-Zoster Virus). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Canada: Elsevier Inc 2015:1731–7.
7. Rupa V, Saunders RL, Weider DJ. Geniculate neuralgia: the surgical management of primary otalgia. *J Neurosurg* 1991;75(4):505–11.
8. Michal L, Szilágyiová M, Kurča E, et al. Ramsay-Huntov syndróm. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2003;3:143–5.
9. Malin JP, Weissenborn K, Heinze HJ. Das Ramsay-Hunt-Syndrom. *Verhandl Dtsch Ges Neurol* 1985;3:658–61.
10. Boemo LR, Navarrete LM, Garcia-Arumi MA, et al. Ramsay Hunt syndrome: our experience. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61(6):418–21. doi: 10.1016/j.otorri.2010.07.004.
11. Rasmussen RE, Lykke E, Toft GJ, et al. Ramsay Hunt syndrome revisited – emphasis on Ramsay Hunt syndrome with multiple cranial nerve involvement. *Virol Discov* 2014;1:1–7.
12. Vlčková E, Švecová E, Štourač P, et al. PCR diagnostika herpetických virů u pacientů s akutní parézou lícního nervu. *Cesk Slov Neurol N* 2008;71/107(2):201–5.
13. de Ru JA, van Benthem PP. Combination therapy is preferable for patients with Ramsay Hunt syndrome. *Otol Neurotol* 2011;32(5):852–5. doi: 10.1097/MAO.0b013e31821a00e5.
14. Hato N, Murakami S, Gyo K. Steroid and antiviral treatment for Bell's palsy. *Lancet* 2008;371(9627):1818–20. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60776-X.
15. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, et al. Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1997;41(3):353–7.
16. Kinishi M, Amatsu M, Mohri M, et al. Acyclovir improves recovery rate of facial nerve palsy in Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx* 2001;28(3):223–6.
17. Uri N, Greenberg E, Kitzev-Cohen R, et al. Acyclovir in the treatment of Ramsay Hunt syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(4):379–81.
18. Coulson S, Croxson GR, Adams R, et al. Prognostic factors in herpes zoster oticus (Ramsay Hunt syndrome). *Otol Neurotol* 2011;32(6):1025–30. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182255727.
19. Uscategui T, Doree C, Chamberlain IJ. Corticosteroids as adjuvant to antiviral treatment in Ramsay Hunt syndrome (herpes zoster oticus with facial palsy) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006852. doi: 10.1002/14651858.CD006852.pub2.