



«إِنَّ لِكُلِّ شَيْءٍ زَكَاةً، وَزَكَاةُ الْعِلْمِ أَنْ يُعَلِّمَهُ أَهْلَهُ»

امام صادق (ع): هر چیزی زکاتی دارد و زکات دانش، تعلیم آن به اهلش می باشد.

تظاهرات جلدی مخاطی ویروس های هرپس سیمپلکس
و هرپس زوستر - راهنمای تشخیصی و درمانی

مؤلف:

دکتر فهیمه عبداللهی مجد
استادیار گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

زیر نظر اساتید محترم:

دکتر پرویز طوسی
استاد گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر محمد شهیدی دادرس
دانش یار گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

با همکاری:

دکتر داوود یادگاری نیا، دکتر مسعود مردانی، دکتر پیام طبرسی، دکتر سید داود منصوری
(اساتید گروه بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
دکتر محمد نیک ور، فارماکولوژیست

تقدیم به خانواده عزیزم
و
به تمام بیمارانی که بر بالین آنها درس طب آموختم

با آرزوی سربلندی و سرافرازی ایران اسلامی

فهرست

۱۲	 مقدمه
۱۳	 پیش‌گفتار
۱۵	 خانواده هرپس و ویروس
	ویروس هرپس سیمپلکس
۱۸	 اپیدمیولوژی
۱۹	 پاتوژنز
۲۰	 علائم بالینی
۲۱	 عفونت اورولبیال
۲۱	 عفونت اولیه
۲۱	 عفونت راجعه
۲۲	 عفونت تناسلی
۲۲	 عفونت اولیه
۲۳	 Non-Primary Initial Infection
۲۳	 عفونت راجعه
۲۳	 عقربک هرپسی
۲۴	 هرپس گلا دیاتوروم
۲۴	 فولیکولیت هرپسی
۲۴	 اریتم مولتی فرم
۲۵	 عوارض و شرایط خاص
۲۵	 اگزما هرپتیکوم
۲۵	 عفونت هرپسی چشم
۲۶	 عوارض نورولوژیک
۲۶	 مننژیت هرپسی
۲۶	 درگیری اعصاب ساکرال
۲۷	 میلیت عرضی
۲۷	 سندرم گیلن باره
۲۷	 فلج بل
۲۷	 آنسفالیت هرپسی

۲۷	تظاهرات هرپس در افراد مبتلا به نقص ایمنی
۲۹	هرپس نوزادی
۳۱	عفونت هرپسی در زنان باردار
۳۱	تشخیص‌های افتراقی
۳۱	ژنژیوواستوماتیت هرپسی
۳۲	هرپس اورولیال راجعه
۳۲	هرپس تناسلی
۳۳	عقربک هرپسی
۳۳	تشخیص
۳۵	درمان و پیشگیری
۳۶	درمان‌های توصیه‌شده در افراد با ایمنی سالم
۳۶	هرپس اورولیال
۳۶	اپیزود اول
۳۶	اپیزود راجعه
۳۷	پروфіلاکسی
۳۸	درمان سرکوب‌کننده مزمن
۳۹	هرپس تناسلی
۳۹	اپیزود اول: درمان‌ها را باید به مدت ۷-۱۰ روز ادامه داد
۳۹	اپیزود راجعه
۴۰	درمان سرکوب‌کننده مزمن
۴۰	عقربک هرپسی، فولیکولیت هرپسی و هرپس گلا دیاتوروم
۴۱	اریتم مولتی فرم
۴۲	اگزما هرپتیکوم
۴۲	هرپس چشمی
۴۳	عوارض نورولوژیک
۴۳	آنسفالیت هرپسی
۴۳	مننژیت آسپتیک هرپسی
۴۳	عفونت منتشر هرپسی
۴۴	ازوفازیت هرپسی
۴۴	پنومونیت هرپسی

۴۴	درمان‌های توصیه‌شده در بیماران مبتلا به نقص ایمنی.....
۴۴	اولین اپیزود عفونت جلدی- مخاطی.....
۴۴	اپیزودهای راجعه عفونت جلدی- مخاطی.....
۴۵	درمان سرکوب‌کننده مزمن.....
۴۵	هرپس مقاوم به آسیکلوویر.....
۴۶	هرپس نوزادی.....
۴۶	هرپس تناسلی در حاملگی.....
۴۷	روش‌های پیشگیری در هرپس تناسلی.....
۵۰	منابع.....

ویروس واریسلا زوستر

۵۶	اپیدمیولوژی.....
۵۶	آبله‌مرغان.....
۵۶	بیماری زونا.....
۵۷	پاتوژنز.....
۵۷	آبله‌مرغان.....
۵۷	زونا.....
۵۸	علائم بالینی.....
۵۸	آبله‌مرغان.....
۵۹	عوارض آبله‌مرغان و شرایط خاص.....
۵۹	عفونت‌های باکتریال.....
۵۹	عوارض نورولوژیک.....
۵۹	آتاکسی مخچه‌ای حاد.....
۶۰	آنسفالیت.....
۶۰	سایر عوارض نورولوژیک.....
۶۰	پنومونیت واریسلایی.....
۶۰	سایر عوارض نادرتر.....
۶۰	واریسلا در دوران بارداری.....
۶۱	زونا.....
۶۲	عوارض زونا و شرایط خاص.....

۶۲	Post Herpetic Neuralgia
۶۳	عفونت باکتریال
۶۳	درگیری کبد و ریه
۶۳	نکروز استخوان آلوئولار مندیبول و ماگزایلا
۶۳	واسکولوپاتی مغزی
۶۳	زoster منتشر
۶۳	نقص ایمنی
۶۳	زoster در حاملگی
۶۴	تشخیص‌های افتراقی
۶۴	آبله‌مرغان
۶۴	زونا
۶۴	تشخیص
۶۴	درمان
۶۴	آبله‌مرغان
۶۴	کودک سالم
۶۵	کودک مبتلا به بیماری مزمن
۶۵	بالغ و نوجوان سالم
۶۵	پنومونی و سایر عوارض واریسلا
۶۶	نقص ایمنی
۶۶	عفونت نوزادی
۶۶	حاملگی
۶۷	زونا
۶۷	ایمنی طبیعی
۶۷	نقص ایمنی زمینه‌ای
۶۷	زونای افتالمیک
۶۸	زونای شدید و عوارض جدی
۶۸	واسکولوپاتی
۶۸	Post Herpetic Neuralgia
۶۹	سایر نکات کلی در درمان زونا
۷۰	پیشگیری و اقدامات بعد از تماس

۷۰	آبله مرغان
۷۰	Varicella Zoster Immune Globulin
۷۱	آسیکلوویر
۷۱	واکسیناسیون بعد از تماس
۷۱	واکسن های حاوی VZV
۷۲	واکسن واریسلا
۷۲	واکسن MMRV
۷۵	واکسن زوستر
۷۶	عوارض جانبی
۷۷	منابع

عفونت های ناشی از VZV و HSV در بیماران تحت پیوند ارگان توپر

۸۲	اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی
۸۲	عفونت های ناشی از HSV
۸۲	عفونت اولیه
۸۲	عفونت راجعه
۸۳	عفونت های ناشی از VZV
۸۳	آبله مرغان
۸۳	زونا
۸۳	تشخیص
۸۴	درمان
۸۴	عفونت های ناشی از HSV
۸۴	جلدی مخاطی محدود
۸۴	جلدی مخاطی شدید، احشایی، منتشر و درگیری CNS
۸۵	کراتیت هرپسی
۸۵	هرپس مقاوم به آسیکلوویر
۸۵	عفونت های ناشی از VZV
۸۵	واریسلا
۸۶	زونا
۸۶	لوکالیز

۸۶	 زونای منتشر، مهاجم، چشمی، گوش / سندرم رامزی هانت
۸۷	 پیشگیری
۸۷	 درمان‌های ضد ویروسی بعد از پیوند
۸۸	 VZV اختصاصی
۸۸	 واکسیناسیون قبل از پیوند
۸۸	 واکسیناسیون بعد از پیوند
۸۸	 پروفیلاکسی بعد از تماس
۹۰	 کنترل عفونت
۹۰	 HSV اختصاصی
۹۳	 منابع

۹۶	 مروری کلی بر برخی از داروهای ضد ویروسی
۹۶	 آسیکلوویر
۹۷	 فامسیکلوویر
۹۷	 والاسیکلوویر
۹۷	 پنسیکلوویر
۹۸	 دوکوزانول
۹۸	 تری فلوریدین
۹۸	 فوسکارنت
۹۸	 سیدوفوویر
۱۰۴	 منابع

فهرست الگوریتم‌ها

- الگوریتم ۱- درمان عفونت‌های هرپسی جلدی- مخاطی در افراد با ایمنی سالم..... ۴۸
- الگوریتم ۲- درمان عفونت‌های هرپسی جلدی- مخاطی در افراد مبتلا به نقص ایمنی زمینه‌ای..... ۴۹
- الگوریتم ۳: درمان آبله‌مرغان (واریسلا)..... ۶۹
- الگوریتم ۴- درمان زونا..... ۷۰
- الگوریتم ۵- پیشگیری از عفونت‌های ناشی از VZV در بیماران تحت SOT..... ۹۱
- الگوریتم ۶- پیشگیری از عفونت‌های ناشی از HSV در بیماران تحت SOT..... ۹۲

فهرست جداول

- جدول ۱- نام ژنریک، تجاری و اشکال دارویی داروهای ضد ویروسی..... ۱۰۰
- جدول ۲- تنظیم و کاهش دوز آسیکلوویر، والاسیکلوویر و فامسیکلوویر در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی..... ۱۰۱
- جدول ۳- عوارض جانبی داروهای ضد ویروسی موضعی..... ۱۰۲
- جدول ۴- عوارض جانبی داروهای ضد ویروسی سیستمیک..... ۱۰۲
- جدول ۵- تداخلات دارویی..... ۱۰۳

فهرست تصاویر

- تصویر ۱- ژنژیواستوماتیت هرپسی- آروزیون‌های ناشی از عفونت با حاشیه دالبردار کاراکتریستیک..... ۱۰۶
- تصویر ۲- ژنژیواستوماتیت هرپسی همراه با درگیری لب‌ها و پوست دور دهان..... ۱۰۶
- تصویر ۳- عفونت هرپسی اورولبیلال راجعه..... ۱۰۷
- تصویر ۴- عفونت هرپسی اورولبیلال راجعه..... ۱۰۷
- تصویر ۵- درگیری پلک ناشی از HSV..... ۱۰۷
- تصویر ۶- ضایعات وزیکولار در ناحیه تناسلی ناشی از HSV..... ۱۰۸
- تصویر ۷- ضایعات وزیکولر گروهی ناشی از HSV روی شافت پنیس..... ۱۰۸
- تصویر ۸- ضایعات وزیکولار گروهی روی باسن در عفونت راجعه هرپسی..... ۱۰۹
- تصویر ۹- عقربک هرپسی، وزیکول‌های عمقی در دیستال انگشت..... ۱۰۹
- تصویر ۱۰- هرپس گلا دیاتوروم، ضایعات وزیکولار روی صورت و گردن و گوش..... ۱۱۰
- تصویر ۱۱- فولیکولیت هرپسی..... ۱۱۰
- تصویر ۱۲- اریتم مولتی فرم، ضایعه تارگت شکل تیپیک روی صورت و در ناحیه پالمار..... ۱۱۱
- تصویر ۱۳- اگزما هرپتیکوم در (A) یک زن مبتلا به درماتیت آتوپیک و همچنین (B, C) دو کودک تبار با سابقه درماتیت آتوپیک، به‌صورت آروزیون‌های منگنه‌ای شکل و کراست هموراژیک..... ۱۱۲
- تصویر ۱۴- (A) زخم دندریتیک (رنگ‌آمیزی با رزبنگال) و (B) زخم جغرافیایی قرنیه ناشی از HSV..... ۱۱۳
- تصویر ۱۵- ضایعات آروزیو مزمن همراه با کراست هموراژیک ناشی از HSV روی لب‌ها و بینی و بینی در بیمار مبتلا به لوپوس سیستمیک و تحت درمان با استروئید سیستمیک..... ۱۱۳
- تصویر ۱۶- عفونت هرپسی مزمن در دو بیمار مبتلا به نقص ایمنی زمینه‌ای..... ۱۱۴
- تصویر ۱۷- ضایعات مزمن ناشی از عفونت HSV در یک بیمار مبتلا به کانسر پروستات؛ درگیری گوشه دهان، زبان و کام نرم مشهود است..... ۱۱۴
- تصویر ۱۸- فیشر خطی روی سطح پشتی زبان ناشی از HSV..... ۱۱۵
- تصویر ۱۹- عفونت مزمن ناشی از هرپس در بیمار مبتلا به ایدز به‌صورت پاپول‌های سفید-زرد مشابه عفونت کاندیدایی..... ۱۱۵

- تصویر ۲۰- زخمهای مزمن ناشی از HSV در ناحیه پری آنال
و روی باسن در بیمار مبتلا به لوپوس سیستمیک ۱۱۶
- تصویر ۲۱- پلاک اگروفیتیک بزرگ ناشی از هرپس مزمن در بیمار مبتلا به ایدز ۱۱۶
- تصویر ۲۲- بیمار مبتلا به ایدز با ضایعه مزمن مشابه زگیل
در ناحیه اینگوینال با تشخیص هرپس مزمن ۱۱۷
- تصویر ۲۳- فیشره‌های خطی و عمقی در ناحیه زیر شکم
و ناحیه ولو ناشی از HSV (Knife-Cut Sign) ۱۱۷
- تصویر ۲۴- عفونت هرپسی مزمن انگشت در بیمار مبتلا به ایدز ۱۱۸
- تصویر ۲۵- هرپس منتشر همراه با ضایعات جلدی ۱۱۸
- تصویر ۲۶- هرپس نوزادی با درگیری پوست و چشم ۱۱۹
- تصویر ۲۷- اسمیر ترانک، به سلول‌های اپیتلیال چندهسته‌ای
و غول‌آسا در بیمار مبتلا به عفونت هرپسی توجه کنید ۱۱۹
- تصویر ۲۸- Direct Fluorescent Antibody Assay، که نشان دهنده
یک کراتینوسیت آلوده به HSV همراه با فلورسانس سبز است ۱۲۰
- تصویر ۲۹- هیستوپاتولوژی عفونت ناشی از HSV که نشان دهنده وزیکول داخل اپیدرمی،
دژنراسیون رتیکولار و بالونی اپیدرم، سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای
(به علت اتصال کراتینوسیت‌های آلوده به یکدیگر)، انکلوژیون بادی‌های
داخل سلولی و ارتشاح سلول‌های التهابی می‌باشد ۱۲۰
- تصویر ۳۰- آبله‌مرغان، (A) وزیکول روی ماکول اریتماتو (B) چند وزیکول با ناف مرکزی
(C) ضایعات جلدی در مراحل مختلف به صورت ماکول، پاپول و وزیکول ۱۲۱
- تصویر ۳۱- ضایعات دهانی در بیمار مبتلا به آبله مرغان ۱۲۲
- تصویر ۳۲- آبله‌مرغان در یک بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین پیشرفته
به صورت ضایعات هموراژیک و زخمی با شدت بیشتر ۱۲۲
- تصویر ۳۳- اسکار آبله‌مرغان در کودکی که دچار عفونت ثانویه روی ضایعات شده است ۱۲۳
- تصویر ۳۴- اسکار پوستی در ماکول در سندرم آبله‌مرغان مادرزادی ۱۲۳
- تصویر ۳۵- (A, B) ضایعات تیپیک آبله‌مرغان در سه ماهه اول بارداری (C) آبله‌مرغان
نوزادی به صورت وزیکول، آروزئون و پاپول‌های اریتماتوی منتشر ۱۲۴
- تصویر ۳۶- هرپس زوستر، ضایعات وزیکولر گروهی روی زمینه اریتماتو (A)
ناحیه توراسیک، (B) ناحیه لومبار، (C) ضایعات تاولی در ماکول ۱۲۵

تصویر ۳۷- هرپس زوستر، ضایعات وزیکولر گروهی در ناحیه پالمار

و چند ضایعه وزیکولار روی زمینه اریتماتو در ناحیه بازو و ساعد..... ۱۲۶

تصویر ۳۸- هرپس زوستر همراه با درگیری دهان..... ۱۲۶

تصویر ۴۰- زوستر منتشر در بیمار تحت درمان طولانی مدت با استروئید سیستمیک..... ۱۲۷

تصویر ۳۹- هرپس زوستر با درگیری درماتوم V_1 ۱۲۷

تصویر ۴۲- عفونت HSV مزمن در بیمار تحت پیوند کلیه..... ۱۲۸

تصویر ۴۱- ضایعات وروکو به دنبال زوستر در بیمار مبتلا به ایدز..... ۱۲۸

تصویر ۴۳- عفونت HSV همراه با کراست هموراژیک در بیمار تحت پیوند قلب..... ۱۲۹

تصویر ۴۴- زوستر منتشر همراه با نارسایی کبد در بیمار با سابقه پیوند ریه..... ۱۲۹

مقدمه استاد

کتاب حاضر مجموعه‌ای از اطلاعات جدید در رابطه با چند بیماری شایع ویروسی که علائم پوستی مخاطی بارزی دارند، در اختیار می‌گذارد. تظاهرات بالینی ویروس‌های هرپس سیمپلکس و هرپس زوستر که به‌صورت شایع در انسان‌ها دیده می‌شوند می‌تواند بسیار متغیر باشد؛ از علائمی خفیف و خودمحدود تا درگیری شدید و تهدیدکننده حیات.

نقش این ویروس‌ها خصوصاً در افراد مبتلا به ضعف ایمنی، افراد تحت پیوند ارگان یا بیماری‌های همراه از اهمیت بیشتری برخوردار است و در این مجموعه جامع نیز در فصلی مجزا به بحث در رابطه با این عفونت‌ها در بیماران تحت پیوند پرداخته شده است. علی‌هذا این کتاب به همکاران گرامی فعال در این زمینه اعم از متخصصین پوست، عفونی و دستیاران مربوطه، کمک شایانی در تشخیص و درمان این عفونت‌ها خواهد کرد.

دکتر پرویز طوسی

استاد و متخصص پوست و مو

مدیر گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سال ۹۵

پیش‌گفتار

عفونت‌های ویروسی تظاهرات جلدی- مخاطی مختلفی دارند و ممکن است همراه با درگیری سایر ارگان‌های بدن از قبیل سیستم عصبی، ریه و کبد باشند. شناخت این علائم و افتراق آن‌ها از یکدیگر و همچنین از سایر بیماری‌ها خصوصاً در صورت وجود ضعف ایمنی زمینه‌ای، بسیار مهم است. دو ویروس مهم، ویروس‌های هرپس سیمپلکس و هرپس زوستر می‌باشند؛ که تقریباً اکثر پزشکان با اشکال شایع عفونت‌های ناشی از این ویروس‌ها مثل تب‌خال، آبله‌مرغان یا زونا برخورد داشته‌اند.

این کتاب به بحث در رابطه با تظاهرات بالینی و چگونگی تشخیص عفونت‌های ناشی از این دو نوع ویروس پرداخته و یک راهنمای درمانی فراهم آورده است. همچنین در بخشی مجزا در مورد راهکارهای تشخیصی، درمانی و پروفیلاکسی این عفونت‌ها در بیماران تحت پیوند ارگان بحث گردیده و در بخش آخر نیز توضیحی مختصر در رابطه با داروهای ضد ویروسی شایع، عوارض و تداخلات آن‌ها داده شده است.

با توجه به اینکه در مقوله تشخیص و درمان عفونت‌های ناشی از ویروس‌های هرپس سیمپلکس و هرپس زوستر خصوصاً در افراد تحت پیوند ارگان، کتاب مرجعی به زبان فارسی برای پزشکان مربوطه وجود ندارد بر آن شدیم تا به تألیف این مجموعه بپردازیم. در این کتاب از جدیدترین کتب و مقالات معتبر شامل مقالات نویسندگان و همکاران این مجموعه و همچنین تجربه اساتید متخصص و مجرب پوست و عفونی استفاده شده است و تألیف آن حدوداً ۲ سال به طول انجامید. امید است کتاب حاضر در این زمینه مفید واقع گردد.

در این میان مایلم از ریاست محترم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، معاونین محترم آموزشی و پژوهشی و مسئولان و کارشناسان سخت‌کوش انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که در انتخاب، چاپ و انتشار کتاب‌های مفید زحمات فراوانی می‌کشند، صمیمانه تشکر نمایم.

از شرکت داروسازی دکتر عبیدی و شرکت کوپل دارو که با همکاری صمیمانه و بی‌شائبه، تهیه این کتاب را ممکن ساختند کمال تشکر را دارم. همچنین از همکاری و همراهی دکتر علیرضا افسری، دکتر شهاب شاهوردی، دکتر ساناز حاجی نژاد سپاسگزارم. در خاتمه از خانم دکتر شراره شادانفر که در ویرایش دقیق متن زحمات زیادی متحمل شدند بسیار ممنونم.

هدف، ایجاد مجموعه‌ای کارآمد و قابل استفاده جهت همکاران گرامی بوده است و قطعاً خالی از اشکال نیست؛ اساتید و همکاران محترم در صورت وجود هرگونه سؤال، پیشنهاد

و یا انتقاد که ما را در بروز رسانی بهتر این کتاب یاری نماید، می‌توانند آن را از طریق
fabdollahimajd@sbmu.ac.ir مطرح نمایند.

دکتر فهیمه عبداللهی مجد
استادیار و متخصص پوست و مو
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
سال ۹۵

خانواده هرپس ویروس

مقدمه (۱-۳)

خانواده هرپس ویروس، دارای یک DNA دو رشته‌ای و یک پوشش لیپیدی است و در هسته سلول‌ها تکثیر پیدا می‌کنند. این ویروس‌ها می‌توانند به‌صورت نهفته در تمام طول عمر در بدن باقی بمانند^۱ و به‌صورت دوره‌ای (با یا بدون علامت)، ریزش^۲ داشته باشند و به سایر افراد منتقل گردند.

ویروس‌های این خانواده در سه زیرگروه آلفا (α)، بتا (β) و گاما (γ) قرار می‌گیرند و عبارتند از:

۱- (VZV) Varicella Zoster Virus

۲- (HSV) Herpes Simplex Virus: شامل نوع ۱ و ۲

۳- (CMV) Cytomegalovirus

۴- (EBV) Epstein Bar Virus

۵- (HHV6-8) Human Herpes Viruses 6-8

۶- (B.Virus) Herpes Virus Simiae

HSV-1، HSV-2 و VSV در زیرگروه آلفا قرار دارند.

ویروس

هرپس سیمپلکس



ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)^۱

HSV شامل دو نوع ویروس HSV-1 و HSV-2 می‌باشد که پاتوژن‌های منحصربه‌فردی هستند و به‌طور اولیه باعث عفونت‌های تناسلی^۲ و اورولبیال^۳ می‌شوند. همراه با افزایش دانش در مورد علائم بالینی، پاتوژنز و هسیتوپاتولوژی این عفونت‌ها، برای افتراق این دو نوع ویروس و درمان عفونت‌های ناشی از آن‌ها، در ایجاد مارکرهای تشخیصی نیز پیشرفت‌هایی حاصل شده است، از طرفی درمان‌های ضد ویروسی در کنترل سیر و شدت بیماری به پزشکان کمک کرده است؛ درحالی‌که پیشگیری از این عفونت‌ها با استفاده از واکسن‌های مولکولی هنوز هدفی مهم می‌باشد.

■ اپیدمیولوژی (۱-۱۱)

عفونت‌های ناشی از HSV از شایع‌ترین عفونت‌ها در دنیا هستند.

HSV-2 علت اغلب موارد هرپس تناسلی و HSV-1، شایع‌تر از آن و عامل اکثر موارد هرپس اورولبیال است؛ البته اخیراً سهم HSV-1 نیز در ایجاد عفونت‌های تناسلی در حال افزایش است و در ایالات متحده و کانادا به‌عنوان عامل اکثر عفونت‌های تناسلی ناشی از هرپس در بالغین جوان خصوصاً دانشجویان (احتمالاً به علت تماس‌های دهانی-تناسلی) شناخته شده است.

۹۵-۳۰ درصد بالغین (بسته به کشور و گروه مورد مطالعه^۴) و بیش از ۹۰ درصد کودکان تا سن ۵ سالگی (در نواحی شلوغ جوامع در حال توسعه) از نظر آنتی‌بادی علیه HSV-1 مثبت (سروپوزیتیو)^۵ هستند ولی در گروه‌های اجتماعی-اقتصادی بالاتر و جوامع پیشرفته این میزان کمتر است؛ درحالی‌که تنها ۵۰ درصد افراد، سابقه ضایعات اورولبیال دارند.

درصد مثبت بودن آنتی‌بادی علیه HSV-2 پایین‌تر است و از زمان شروع فعالیت جنسی رخ می‌دهد. طبق آمار CDC^۶ و NHANES^۷ در سال‌های ۲۰۱۰-۱۹۹۵، ۱۵/۷ درصد از افراد ۴۹-۱۴ ساله در ایالات متحده از نظر HSV-2، سروپوزیتیو بودند که این درصد در زنان و افراد سیاه‌پوست بالاتر بود. در رابطه با هرپس تناسلی، ۸۰ درصد از افراد، هیچ نشانه بالینی یا تشخیص قبلی ندارند [۲۰ درصد افراد کاملاً بدون علامت هستند و ۶۰ درصد آن‌ها ضایعات بالینی دارند اما بدون تشخیص باقی می‌مانند (عفونت تحت بالینی)].

در کل فاکتورهای دخیل در افزایش ریسک هرپس تناسلی عبارتند از: جنس مؤنث، نژاد سیاه، سن ۳۰-۱۵ سال (دوره بیشترین فعالیت جنسی)، افزایش تعداد شرکای جنسی، سطح پایین‌تر

1. HSV; Herpes simplex virus
2. Genital herpes virus infection
3. Orolabial herpes virus infection

۴. در سه مطالعه در ایران نیز سرواپیدمیولوژی HSV-1، ۴۹٪، ۵۸٫۴٪ و ۷۹٫۲٪ گزارش شده است.

5. Seropositive
6. CDC; Center for disease control and prevention
7. NHANES; The natural health and nutrition examination survey

تحصیلات و درآمد، افراد همجنس‌باز^۱ و عفونت HIV. نکته قابل توجه اینکه داشتن سابقه عفونت با HSV-1، احتمال اکتساب عفونت بدون علامت با HSV-2 را تا سه برابر افزایش می‌دهد. * نکته: ختنه کردن مردان، در میزان انتقال HSV-2 به شریک جنسی تأثیری ندارد.

■ پاتوژنز (۱۶-۱۲، ۳-۱)

عفونت HSV، به‌طور اولیه از طریق تماس مستقیم فرد سرונکاتیو^۲ مستعد (فردی که آنتی‌بادی علیه HSV ندارد) با بزاق یا ترشحات آلوده یا تماس جنسی منتقل می‌شود. به دنبال تکثیر HSV در محل عفونت اولیه، چه به‌صورت یک ویریون کامل و یا به‌صورت یک کپسید، این ویروس از طریق نورون‌ها به گانگلیون ریشه خلفی (در مورد HSV-1 اغلب به گانگلیون تری‌ژمینال و در مورد HSV-2 اغلب به گانگلیون ساکرال) مهاجرت می‌کند و تا زمان عود مجدد در آنجا نهفته باقی می‌ماند. سلول‌های اصلی مورد هدف HSV در عفونت فعال^۳، سلول‌های اپی‌تلیال و در عفونت نهفته، نورون‌ها هستند.

تکثیر اولیه ویروس در بعضی موارد منجر به تظاهرات بالینی و در موارد نا شایع، حتی بیماری تهدیدکننده زندگی می‌شود؛ اما معمولاً ویروس در بدن میزبان نهفته باقی می‌ماند و به دنبال یک محرک مناسب مثل استرس‌های عاطفی، UV خصوصاً UVB، تب، دوران قاعدگی، آسیب‌های بافتی موضعی مثل تجویز اپی‌دورال مورفین، اعمال زیبایی صورت مثل لیزرهای Ablative و یا دوره‌های سرکوب ایمنی دوباره فعال می‌شود و به‌صورت وزیکول‌های پوستی، زخم‌های مخاطی و یا ریزش بدون علامت ویروس ظاهر می‌شود. تیترا ویروس در ضایعات بالینی ۱۰۰-۱۰۰۰ برابر بیشتر است، بنابراین در حضور علائم، احتمال انتقال آن افزایش می‌یابد؛ در عفونت‌های اولیه با HSV-2 احتمال ظهور علائم از HSV-1 بیشتر است. باید توجه داشت که شانس انتقال در زمان‌های ریزش بدون علامت ویروس نیز وجود دارد.

HSV می‌تواند برای فرار از شناسایی توسط سیستم ایمنی باعث القاء تجمع مولکول‌های CD_{1d} درون سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APC_S)^۴ شود و نهفته باقی بماند؛ چراکه مولکول‌های CD_{1d} به‌طور نرمال به سطح APC_S منتقل و باعث تحریک سلول‌های NK^۵ و بنابراین تحریک پاسخ ایمنی می‌شوند. به دنبال عفونت اولیه، پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال (خصوصاً نوع سلولی که مهم‌تر است)، برانگیخته می‌شوند اما به‌طور کامل علیه عفونت

1. Homosexual

2. Seronegative

3. Lytic phase

4. APCs; Antigen presenting cells

5. NK.T; Natural killer T cells

مجدد محافظت‌کننده نیستند. سلول‌های $T.CD_8^+$ اختصاصی HSV و Toll-Like Receptors نقش مهمی در کنترل عفونت دارند.

در شرایطی که ایمنی سلولی کمی مختل باشد، تنها شاهد افزایش خفیف در تعداد عودها و بهبود کندتر ضایعات هستیم؛ اما عفونت در نقص ایمنی شدید، مزمن، گسترده و مقاوم به دارو می‌شود. قابل‌ذکر است که ایمنی هومورال در شدت بیماری HSV نقشی ندارد اما در کاهش تیترو ویروس در محل تلقیح و بافت‌های عصبی ناحیه درگیر طی عفونت اولیه، مهم است.

□ یک سری تعاریف کلی با توجه به نوع عفونت وجود دارند که آشنایی با آن‌ها در زمان درمان کمک‌کننده است:

۱. Primary Infection: اولین عفونت با HSV-1 یا HSV-2 در فرد مستعد و بدون آنتی‌بادی قبلی.
۲. Non-Primary Initial Infection: وقتی فردی علیه یک نوع از HSV (۱ یا ۲) آنتی‌بادی داشته است و سپس اولین عفونت با نوع دیگر ویروس را تجربه می‌کند (مثال: فردی که قبلاً ژنژیوواستوماتیت هرپسی^۱ ناشی از HSV-1 داشته و سپس دچار عفونت تناسلی با HSV-2 می‌شود).
- هر دو مورد ۱ و ۲ می‌توانند علامت‌دار یا بدون علامت باشند.
۳. "Reactivated" or "Recurrent" Infection: عود مجدد^۲ HSV (علامت‌دار یا ریزش بدون علامت) بعد از یک دوره نهفتگی.

۴. First Episode: اولین اپیزود همراه با ضایعات بالینی (که ممکن است عفونت اولیه باشد یا خیر).
۵. Reinfection: ویروس HSV می‌تواند از طریق تلقیح در هر قسمت از بدن، عفونت جدید ایجاد کند که منبع آن ممکن است اندوژن (مکیدن شست یا جویدن ناخن یا انتقال از دهان به ناحیه تناسلی به دنبال خاراندن: خود تلقیحی^۳) یا اگزوژن (ضایعات دست پرسنل بیمارستان یا عفونت نیپل مادر ناشی از دهان نوزاد) باشد. اگرچه خود تلقیحی بعد از ایجاد سطح بالای IgG که حدوداً یک ماه بعد از عفونت اولیه رخ می‌دهد، نامحتمل است.

■ علائم بالینی

عفونت‌های ناشی از HSV، بسته به محل عفونت و وضعیت ایمنی میزبان، تظاهرات بالینی وسیعی دارند و عفونت بدون علامت نیز بسیار شایع است. در عفونت‌های اولیه، علائم به‌طور تیپیک ظرف ۷-۳ روز بعد از تماس رخ می‌دهد و اغلب قبل از شروع ضایعات تب، لنفادنوپاتی دردناک، بی‌حالی و بی‌اشتهایی وجود دارد؛ ممکن

1. Herpetic gingivostomatitis
2. Reactivation
3. Autoinoculation

است علائم پرودرومال شامل درد، تندرئس، سوزش یا گزگز و خارش نیز وجود داشته باشد. وزیکول‌های گروهی و دردناک روی زمینه اریتماتو که ممکن است بعضی نافدار باشند، ظاهر شده و سپس به پوستول، اروزئون و یا زخم‌هایی با حاشیه دالبردار^۱ کاراکتریستیک تبدیل می‌شوند (تصویر ۱). ایجاد کراست روی ضایعات و بهبود علائم به‌طور تیپیک، ظرف ۶-۲ هفته رخ می‌دهد. در مورد ضایعات عودکننده نیز علائم پرودرومال مشابه وجود دارد؛ اما اغلب شدت آن‌ها و همچنین تعداد و مدت ضایعات کمتر است.

• عفونت اورولبیال (۱۸، ۱۷، ۳-۱):

اساساً توسط HSV-1 ایجاد می‌شود.

□ **عفونت اولیه:** اکثر عفونت‌های اولیه بدون علامت هستند؛ اما در صورت ظهور علائم، در کودکان (۶ ماه تا ۵ سال) معمولاً به‌صورت ژنژیوواستوماتیت هرپسی تظاهر می‌کند. اغلب با تب ($100/4F$; $38C <$)، لنفادنوپاتی دردناک موضعی، بی‌حالی و بی‌قراری شروع می‌شود که بعضی والدین در ابتدا ممکن است این علائم را به دندان درآوردن کودک نسبت دهند؛ سپس یک انانتهم به‌صورت وزیکول‌های کوچک گروهی ظاهر می‌شود که به‌راحتی پاره شده و زخم و اروزئون پوشیده با غشاء سفیدرنگ ایجاد می‌کند.

ضایعات در مخاط بوکال، کام سخت، زبان، حاشیه لثه‌ها و گاه لوزه‌ها دیده می‌شوند. حدوداً در ۳/۲ وارد، لب‌ها و پوست دور دهان نیز درگیر می‌شود (تصویر ۲). درد، تنفس بدبو و دیسفاژی شایع است و در کودکان کوچک‌تر احتمال دهیدراتاسیون وجود دارد. عفونت اولیه علامت‌دار در بالغین جوان می‌تواند به‌صورت سندرم شبه مونونوکلئوز، فارنژیت و زخم‌های دردناک روی لوزه‌ها همراه با لنفادنوپاتی ساب‌مندیولار و آبریزش دهان^۲ تظاهر کند.

□ **عفونت راجعه:** شایع‌ترین تظاهر بالینی هرپس اورولبیال به‌صورت تب‌خال^۳ می‌باشد. شروع ضایعات با درد، سوزش، گزگز و خارش است و معمولاً تا حداکثر ۷۲ ساعت بعد، ضایعات وزیکولار گروهی روی زمینه اریتماتو ظاهر می‌شوند. شایع‌ترین محل درگیری، نزدیک ورمیلیون لب‌ها است؛ البته ضایعات را می‌توان در هر محلی که ویروس تلقیح شود، مشاهده کرد.

محل‌های کمتر شایع عبارتند از: پوست دور دهان، مخاط بینی، سطوح کراتینیزه مخاط دهان که روی استخوان قرار دارند (مثل کام سخت)، گونه، پلک‌ها و نرمه گوش (تصاویر ۵-۳). عود عفونت هرپسی در افراد مبتلا به نقص ایمنی زمینه‌ای، ممکن است مخاط نرم داخل دهان (مخاطی که روی استخوان نیست) را هم درگیر کند.

1. Scalloped border

2. Drooling

3. Cold sore; Fever blister

شدت عودها تا حدودی به عامل تحریک‌کننده بستگی دارد. بعضی عودها خفیف بوده و سریع بهبود می‌یابند و بعضی موارد شدیدتر و همراه با درگیری و تورم لب‌ها است. در بعضی موارد سردرد، احتقان بینی و علائم شبه آنفلوآنزای خفیف نیز رخ می‌دهد.

• عفونت تناسلی (۱۸، ۱۳، ۱۲، ۱-۳):

عامل آن عمدتاً HSV-2 است.

□ **عفونت اولیه:** معمولاً بدون علامت است؛ اما باید توجه داشت که امکان انتقال ویروس به افراد مستعد وجود دارد. در صورت وجود تظاهرات بالینی، علائم معمولاً شدید است و بین زنان و مردان، شباهت‌ها و تفاوت‌هایی وجود دارد.

* در زنان به‌صورت وزیکول، پوستول و اروزین‌های دردناک در ناحیه ولو (به‌صورت دوطرفه)، پرینه، واژن، سرویکس و باسن تظاهر می‌کند (تصویر ۶). در ۸۰ درصد زنان طی اپیزود اول عفونت، سرویسیت هرپسی رخ می‌دهد که بیمار از ترشحات واژینال (خونی یا چرکی) شکایت دارد؛ در معاینه اگزوسرویکس قرمزی منتشر، ضایعات زخمی وسیع و به‌ندرت نکروز دیده می‌شود. سایر تظاهرات نادر، اندومتریوت و سالپنژیت است.

* در مردان به‌صورت ضایعات وزیکولار و اروزینو دردناک روی گلاس یا شافت پنیس و گاه با ضایعات خارج ناحیه تناسلی روی باسن، ران و پرینه تظاهر می‌کند (تصویر ۷)؛ پروستاتیت از سایر تظاهرات عفونت در مردان است.

عفونت اولیه آنال و پری‌آنال ناشی از HSV-2 و گاه HSV-1 و پروکتیت ناشی از آن در مردان هم‌جنس‌باز شایع است. پروکتیت هرپسی به‌صورت درد، ترشحات آنورکتال، زورپیچ^۱ و یبوست همراه با ضایعات زخمی در مخاط دیستال رکتوم نمود می‌یابد.

عفونت در هر دو جنس می‌تواند با تب، سردرد، میالژی، سوزش ادرار، لنفادنوپاتی کشاله ران و بی‌حالی همراه باشد؛ اما به دلایل نامشخص شدت علائم سیستمیک و عوارض در زنان بیشتر از مردان است.

عوارض عفونت تناسلی عبارتند از:

۱. رادیکولوپاتی ساکرال منجر به احتباس ادراری، یبوست و نورالژی
۲. مننژیت آسپتیک (تقریباً ۱۰ درصد) همراه با تب، سردرد، استفراغ، فوتوفوبی و سفتی گردن
۳. ضایعات خارج از ناحیه تناسلی (تقریباً ۲۰ درصد): مثل درگیری باسن، کشاله ران، ران‌ها و حتی انگشتان دست و چشم (تصویر ۸).
۴. عفونت ثانویه: عفونت‌های باکتریال ثانویه در افرادی که ایمنی سالم دارند، عارضه نادری

است. سلولیت لگن^۱ را که به صورت اریتم و تورم پیش‌رونده ناحیه پرینه ظاهر می‌شود باید سریع تشخیص داد و با آنتی‌بیوتیک سیستمیک درمان کرد. گاهی در اواخر اپیزود هرپس تناسلی، واژینیت قارچی اضافه و بیمار دچار عود خارش و افزایش ترشحات می‌شود. همچنین در افرادی که از نظر HSV-2 سروپوزیتیو هستند، واژینوز باکتریال شایع‌تر است.

□ **Non-Primary Initial Infection:** این نوع عفونت نیز معمولاً بدون علامت است اما امکان انتقال ویروس به افراد مستعد وجود دارد و در صورت وجود علائم بالینی، شدت آن و احتمال عوارض کمتر و زمان بهبود ضایعات سریع‌تر است.

□ **عفونت راجعه:** این نوع عفونت خفیف‌ترین فرم عفونت هرپسی تناسلی با تعداد، شدت و مدت ضایعات کمتر است. تعداد کمی وزیکول روی شافت پنیس در مردان و گاه به صورت تنها یک تحریک خفیف ولو یا به صورت تعداد کمی ضایعه روی باسن در زنان ظاهر می‌شود. قبل از ظهور ضایعات، ممکن است درد، خارش، گزگز و سوزش خفیف وجود داشته باشد اما عوارض سیستمیک یا نورولوژیک نا شایع است. بیمار در این مرحله نیز احتمال انتقال ویروس را دارد (چه با ضایعه بالینی و چه بدون علامت). در عودهای هرپس تناسلی، نوع ویروس نقش دارد. عفونت HSV-1 در ناحیه تناسلی کمتر از HSV-2 عود می‌کند. از طرفی شیوع عودها با شدت عفونت اولیه نیز مرتبط است؛ در ماه‌ها و سال‌های اول بعد از عفونت اولیه بیشتر رخ می‌دهد و طی سال‌های بعد کاهش می‌یابد. فاصله بین عودها متغیر است و در کل به طور متوسط ۴-۷ حمله در سال ممکن است رخ دهد.

• **عقربک هرپسی^۲ (۱۳، ۱-۳):**

عبارت است از عفونت هرپسی انگشت دست یا نواحی اطراف ناخن. این نوع عفونت اغلب در کودکان کمتر از ده سال و با HSV-1 رخ می‌دهد؛ زمانی که کودک طی ژنژیوواستوماتیت حاد، انگشت خود را می‌مکد. البته اخیراً در بالغین و نوجوانان به علت تماس Digital-Genital در حال افزایش است که در گروه اخیر، عامل آن در ۴/۳ موارد HSV-2 است. از نظر بالینی، به صورت درد، تورم، اریتم و بعد از ۴۸-۲۴ ساعت به صورت ضایعات وزیکولار عمقی در چین‌های ناخنی لترال و سطح پالمار انگشت تظاهر می‌کند (تصویر ۹).

ضایعات وزیکولار، کوچک هستند و جهت تشخیص آن‌ها باید دقت کافی به کار برد. گاه تورم دست مبتلا، لنفانژیت و بزرگی غدد لنفی اپی‌تروکلنار و آگزیلاری نیز ممکن است رخ دهد. این عفونت ممکن است با عفونت‌های باکتریال مثل Felon اشتباه و منجر به درناژ جراحی غیرضروری و گاه مضر شود. یک کلید تشخیصی در عفونت ناشی از هرپس، عود ضایعات در همان محل است.

1. Pelvic cellulitis
2. Herpetic whitlow

• هرپس گلادیاتوروم^۱ (۱۳، ۳-۱):

شرکت در ورزش‌های تماسی مثل کشتی یا راگبی و تماس با فرد عفونی مبتلا به یک ضایعه فعال، می‌تواند منجر به انتقال عفونت به فرد مستعد شود که معمولاً ناشی از HSV-1 است. انتشار ضایعات به محل تماس با ضایعات فرد مبتلا بستگی دارد و گاه وسیع است. معمولاً ۱۱-۴ روز بعد از تماس، بیمار دچار بی‌حالی، گلودرد و تب شده و سپس ضایعات وزیکولار اغلب روی توراکس، گوش‌ها، صورت، گردن، بازوها یا دست‌ها ظاهر می‌شوند (تصویر ۱۰)؛ ندرتاً درگیری چشم نیز رخ می‌دهد. ضایعات ممکن است با فولیکولیت‌های باکتریال اشتباه شوند.

• فولیکولیت هرپسی^۲ (۳، ۱):

به معنی درگیری فولیکول‌های مو است که معمولاً عامل آن HSV-1 است. شروع علائم ممکن است حاد، تحت حاد یا مزمن باشد. تظاهر بالینی از چند پاپول فولیکولار اکسکوریه (مثل آکنه اکسکوریه) تا ضایعات وزیکولی و پوستولی وسیع در ناحیه ریش مردان به دنبال تیغ زدن موها متغیر است (تصویر ۱۱). کلیدهای تشخیصی که به نفع این بیماری هستند عبارتند از: تمایل به وجود آروزیون، سیر خود محدود شونده در عرض ۳-۲ هفته و تمایل به عود. اما گاهی تشخیص، مشکل و انجام بیوپسی لازم است. قابل ذکر است اگرچه عفونت هرپسی به‌طور اولیه در فولیکول است، اما کشت سطحی از ضایعات آروزیو معمولاً در ۷-۵ روز اول مثبت است.

• اریتم مولتی‌فرم^۳ (۲، ۱):

یک بیماری جلدی حاد و خود محدود شونده است که بیشتر در بالغین جوان دیده می‌شود و در کودکان نادر است. این بیماری اغلب به دنبال عفونت‌ها (به‌عنوان عامل تسریع‌کننده) خصوصاً HSV و کمتر در اثر داروها یا در زمینه بیماری‌های سیستمیک مثل بیماری‌های التهابی روده (IBD)^۴، لوپوس و بهجت رخ می‌دهد. تقریباً در ۵۰ درصد از مبتلایان، سابقه هرپس لبیال قبل از بیماری یا هم‌زمان و یا حتی بعد از ظهور ضایعات اریتم مولتی‌فرم وجود دارد و اغلب موارد ناشی از HSV-1 است.

ضایعات جلدی به‌صورت پاپول‌های قرمز و ثابت است که سپس به ضایعات تارگت مانند تبدیل می‌شوند و معمولاً نواحی آکرال (دست و پا)، صورت و گاه چین‌های ناخن را درگیر می‌کند (تصویر ۱۲)؛ گاهی ضایعات گروهی روی آرنج، زانو و نواحی در معرض نور وجود دارد. درگیری مخاطات و علائم سیستمیک در فرم ماژور بیماری دیده می‌شود. درگیری مخاطی

1. Herpes gladiatorum

2. Herpetic sycosis

3. Erythema multiforme

4. IBD; Inflammatory bowel disease

بیشتر در ناحیه بوکال و لب‌ها و کمتر ناحیه تناسلی و چشم‌هاست؛ ضایعات بدون اسکار بهبود می‌یابند. نکته قابل ذکر این است که اریتم مولتی‌فرم مرتبط با HSV، معمولاً راجعه است.

■ عوارض و شرایط خاص

• اگزما هرپتیکوم^۱ (۱، ۳، ۱۲):

عفونت ناشی از HSV (معمولاً نوع ۱) در بیماران با سابقه درماتیت آتوپیک ممکن است باعث گسترش عفونت به تمام نواحی اگزمایی پوست شود. ایجاد اگزما هرپتیکوم با شدت درماتیت آتوپیک، سطح بالای IgE، افزایش تعداد ائوزینوفیل، آلرژی‌های غذایی و محیطی، شروع درماتیت آتوپیک قبل از ۵ سالگی و خصوصاً وجود موتاسیون در ژن کد کننده فیلاگرین^۲، ارتباط دارد. استفاده از مهارکننده‌های کلسی نورین موضعی نیز با اگزما هرپتیکوم مرتبط است. گسترش ضایعات جلدی ناشی از عفونت با HSV-1 و گاه HSV-2 در افرادی که سد پوستی مختل دارند، مثل سوختگی درجه ۲ و ۳، بیماری‌های پمفیگوس، داریر^۳، هیلی هیلی^۴، مایکوزیس فونگوئیدس^۵، سندرم سزاری و همچنین در درماتیت سبوریه شدید، گال و سندرم ویسکوت آلدريج^۶ ممکن است رخ دهد.

گسترش سریع و وسیع ضایعات جلدی HSV به صورت وزیکول‌های نافدار، اروزیون‌های منگنه‌ای شکل^۷ و کراست هموراژیک در نواحی درماتیت یا اختلال سد پوستی، همراه با تب، بی‌حالی و لنفادنوپاتی رخ می‌دهد (تصویر ۱۳). در افراد مبتلا به پسوریازیس تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو، ممکن است به صورت تشدید بیماری، اریترودرمی و یا ضایعات اروزیو در آگزینا یا روی پلاک‌های پسوریاتیک رخ دهد.

مرگ و میر در اگزما هرپتیکوم، بیشتر به علت عفونت‌های ثانویه باکتریال و باکتری می خصوصاً با استافیلوکوک اورئوس، استرپتوکوک و سودومونا است و در صورت ویرمی و درگیری ارگان‌های داخلی، احتمال مرگ و میر بالایی دارد. این اختلال خصوصاً در شیرخواران یک اورژانس پزشکی محسوب می‌شود.

• عفونت هرپسی چشم (۱، ۳، ۱۲):

یکی از علل شایع کوری در آمریکاست. در نوزادان اغلب ناشی از HSV-2 و در کودکان و

1. Eczema herpeticum, Kaposi's varicelliform eruption

2. FLG; Filaggrin

3. Darier's disease

4. Hailey-hailey disease

5. Mycosis Fungoides

6. Wiskott-aldrich syndrome

7. Punched-out

بالغین معمولاً ناشی از HSV-1 است. درگیری چشم اکثراً به دنبال فعال شدن مجدد ویروس در گانگلیون تری‌ژمینال اتفاق می‌افتد؛ اگرچه عفونت اولیه چشم نیز ممکن است رخ دهد. درگیری هردو چشم تقریباً در ۵ درصد موارد دیده می‌شود. عود عفونت هرپسی چشم شایع و به‌طور تیپیک یک‌طرفه است.

تظاهرات بالینی آن عبارتند از:

۱. بلغاروکنژکتیویت^۱: عفونت سطحی پلک‌ها و ملتحمه به‌صورت تورم پلک‌ها، اشک ریزش، فتوفوبی، لنفادنوپاتی جلوی گوش و گاه وزیکول روی حاشیه پلک
۲. درگیری قرنیه (کراتیت هرپسی)^۲: درد، تاری دید، کیموزیس، التهاب ملتحمه و زخم‌های کاراکتریستیک دندریتیک و جغرافیایی قرنیه (تصویر ۱۴)
۳. درگیری یووه‌آی^۳ قدامی: آپریت^۴

رتینیت نکروزان حاد عارضه شدیدی است که می‌تواند در افراد با ایمنی سالم، خانم‌های باردار و افراد عفونی با HIV-1 رخ دهد و به درمان سریع با داروهای ضد ویروسی همراه با استروئید سیستمیک و اقدامات پیشرفته‌تر نیاز دارد.

سایر عوارض عفونت هرپسی چشم عبارتند از: زخم و اسکار قرنیه، پارگی Globe و در نهایت کوری.

• عوارض نورولوژیک (۱، ۲، ۱۲، ۱۸):

تمام عفونت‌های هرپسی، سیستم عصبی را درگیر می‌کنند که ساده‌ترین نوع درگیری، نهفته شدن ویروس در نورون‌ها بعد از عفونت اولیه است. سایر تظاهرات نورولوژیک نا شایع و در شدت علائم متغیر هستند. این عوارض عبارتند از:

- مننژیت هرپسی: اغلب ناشی از عفونت با HSV-2 و به دنبال هرپس تناسلی رخ می‌دهد. تظاهرات آن به‌صورت سردرد، تب، فتوفوبی خفیف و پلئوسیتوز لنفوسیتی در مایع مغزی نخاعی (CSF)^۵ است و معمولاً ظرف ۷-۲ روز خودبه‌خود بهبود می‌یابد.

گاهی به دنبال عفونت با HSV-2 اما در غیاب بیماری تناسلی علامت‌دار، مننژیت هرپسی راجعه^۶ به‌صورت اپیزودهای مکرر مننژیت رخ می‌دهد و بدون عوارض نورولوژیک ظرف ۷-۳ روز بهبود می‌یابد. دوز پروفیلاکتیک آسیکلوویر اغلب در بیماران با مننژیت هرپسی راجعه (با دفعات زیاد)، توصیه می‌شود.

- درگیری اعصاب ساکرال همراه با اختلال در سیستم عصبی اتونوم: به‌صورت گزگز پوست، درد

1. Blepharoconjunctivitis

2. Herpetic keratitis

3. Uvea

4. Iritis

5. CSF; Cerebrospinal fluid

6. Mollaret's meningitis

لگن، احتباس ادراری، یبوست و پلئوسیتوز CSF تظاهر می‌کند و معمولاً ظرف چند روز بهبود می‌یابد. - میلیت عرضی: همراه با عفونت هرپسی اولیه ناحیه تناسلی گزارش شده است؛ با اختلال اتونوم، کاهش رفلکس‌های تاندونی عمقی (DTR)^۱ و قدرت عضلات اندام‌های تحتانی نمود می‌یابد. - سندرم گیلن‌باره^۲: ممکن است در موارد نادر رخ دهد.

- فلج بل^۳: پارزی حاد عصب فاسیال (شاخه مندیولار) با علت ناشناخته که در پاتوژنز آن فعال شدن مجدد HSV یا VZV مطرح شده و اساس درمان آن استروئید سیستمیک است. - آنسفالیت هرپسی: شایع‌ترین علت آنسفالیت ویروسی کشنده اسپورادیک در ایالات متحده آمریکاست. بعد از دوره نوزادی معمولاً به علت HSV-1 و یکی از عوامل مستعد کننده آن، موتاسیون در ژن‌های کد کننده TLR-3 یا UNC.93B است که منجر به اختلال در پاسخ ضدویروسی سلول‌ها می‌شود. تظاهرات آن به صورت تب، تغییر وضعیت هوشیاری، رفتارهای عجیب و علائم عصبی لوکالیزه است. گاهی همراه با علائم فوق، ضایعات هرپسی روی لب نیز وجود دارد. تغییر کاراکتریستیک در CSF، پلئوسیتوز (معمولاً مونونوکلئار) و افزایش پروتئین است و در اغلب نمونه‌ها گلبول قرمز وجود دارد. EEG^۴ علائم مربوط به درگیری لوب تمپورال را نشان می‌دهد. روش تشخیصی انتخابی، انجام PCR روی CSF از نظر HSV-DNA و تکنیک تصویربرداری انتخابی برای شناسایی اختلالات مرتبط با HSV در لوب تمپورال، MRI^۵ است. در صورت عدم درمان، مرگ و میر بالای ۷۰ درصد است و در صورت زنده ماندن، اغلب افراد خصوصاً افراد بالای ۳۵ سال دچار نقایص نورولوژیک دائمی خواهند شد. قبل از تأیید تشخیص در صورت شک به آنسفالیت، باید درمان تجربی با داروهای ضد ویروسی وریدی آغاز شود.

• تظاهرات هرپس در افراد مبتلا به نقص ایمنی^۶ (۱۹، ۱۸، ۱۲، ۳-۱):

- معمولاً در این بیماران عفونت با HSV، سیر آتیپیک دارد:
- مورفولوژی آتیپیک ضایعات (زخم‌های بزرگ، دردناک و عمیق یا وجود ضایعات اقماری)
- زمان بهبود طولانی‌تر
- وجود ضایعات در محل‌های غیرمعمول
- عودهای بیشتر و شدیدتر یا پاسخ ضعیف‌تر به درمان (تصاویر ۱۵ و ۱۶)
- برخی از تظاهرات آتیپیک عفونت‌های هرپسی در این گروه از بیماران، در زیر ذکر شده است:

1. DTR; Deep tendon reflex

2. Guillain-Barré syndrome

3. Bell's palsy

4. EEG; Electroencephalography

5. MRI; Magnetic resonance imaging

۶. افرادی که سطح ایمنی پایینی دارند همچون بیماران تحت درمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی یا استروئید طولانی‌مدت، یا وجود نقایص ایمنی مادرزادی یا اکتسابی مثل ایدز.

♦ عفونت هرپسی راجعه لب: می‌تواند همانند افراد طبیعی باشد اما برخلاف افراد طبیعی، درگیری داخل دهان به‌صورت زخم‌های متعدد یا منفرد روی لبه، کام، لترال زبان و مخاط بوکال خصوصاً در نواحی که روی استخوان قرار ندارند، شایع است (تصویر ۱۷) و بعضی ضایعات به‌صورت آروزبون‌های پلی‌سیکلیک یا حلقوی با حاشیه دالبردار هستند.

سایر علائم عبارتند از: (۲۴-۲۰):

- فیشره‌های خطی دردناک روی سطح پشتی زبان^۱ (تصویر ۱۸)
- اریتم منتشر شبیه موکوزیت باکتریال
- پاپول‌های زرد متصل به هم شبیه عفونت کاندیدیایی (تصویر ۱۹)
- زخم ایزوله زبان شبیه زخم‌های تروماتیک
- زخم‌هایی شبیه دهانه آتشفشان با حاشیه برآمده و حاوی وزیکول‌های کوچک
- ندول اگزوفیتیک بنفش تا قرمز تیره با یا بدون زخم روی سطح پشتی زبان
- ندول زرد-سفید با رشد سریع در لترال زبان شبیه کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC)^۲
- گاهی در بیماران با NG Tube یا لوله تراشه، ضایعات به مری یا راه تنفسی گسترش پیدا می‌کنند و ممکن است بیمار شدیداً بدحال باشد.

♦ ضایعات هرپتیک مزمن در ناحیه پری آنال و روی باسن: ممکن است منفرد یا متعدد باشند و به‌صورت زخم‌های دردناک با حاشیه دالبردار، ضایعات هیپرکراتوتیک، وروکوز یا پلاک‌های اگزوفیتیک شبیه زگیل یا SCC، تظاهر یابند. (تصاویر ۲۲-۲۰). گاهی بیمار از زورپیچ، تغییر در اجابت مزاج و دفع ترشحات موکوسی و خونی شکایت دارد. یکی از تظاهرات نادر هرپس، پلاک وژتان و پولیپوئید مزمن همراه با زخم و آروزبون در ناحیه پری آنال (Herpes Simplex Vegetans) است که در بررسی هیستوپاتولوژی ضایعات، هیپرپلازی سودوآپی‌تلیوماتوز و ارتشاح پلاسماسل دیده می‌شود و HSV-1 یا HSV-2 در ضایعات مثبت است. این تظاهر بیشتر در اختلالات میلوپرولیفراتیو یا مبتلایان به HIV با مدت بیش از ۵ سال و مردان با سابقه درمان‌های آنتی‌رتروویرال (HAART)^۳ دیده می‌شود. علت تظاهر شبه تومور آن نامشخص است؛ ممکن است به علت پاسخ التهابی بیش‌ازحد و نامناسب به دنبال افزایش ایمنی (IRIS)^۴ بعد از شروع درمان، یا به علت سرکوب ایمنی شدید باشد.

♦ فیشره‌های خطی و عمقی در چین‌های پوستی: یکی دیگر از تظاهرات نا شایع است که به‌عنوان Knife-Cut Sign شناخته می‌شود و زیر پستان‌ها، چین زیر شکم، کشاله ران و

1. Herpetic geometric glossitis

2. SCC; Squamous cell carcinoma

3. HAART; Highly active antiretroviral therapy

4. IRIS; Immune reconstitution inflammatory syndrome

ناحیه ولو را درگیر می‌کند (تصویر ۲۳).

♦ عقربک هرپسی: هرپس انگشت^۱ در مبتلایان به نقص ایمنی زمینه‌ای، ممکن است به صورت وزیکول‌های گروهی روی نوک انگشت، زخم مزمن، تاول در ناحیه هیپونیشیوم^۲، وزیکول‌های شدیداً دردناک زیر ناخن و گاه زخم‌های نکروتیک و گانگرن ظاهر شود (تصویر ۲۴).

♦ عفونت منتشر^۳: این تظاهر هرپس، بیشتر در افراد مبتلا به HIV دیده می‌شود و در پیوند ارگان‌های توپر^۴ نسبت به پیوند مغز استخوان نادرتر است. ویروس هرپس می‌تواند مجدداً از گانگلیون‌های احشایی سیستم عصبی اتونوم فعال شود و یا از طریق جریان خون به سایر ارگان‌های احشایی گسترش یابد و منجر به پنومونیت، هپاتیت، پانکراتیت، ازوفازیت و نکروز رتین و آدرنال شود. هپاتیت هرپسی به صورت درد شدید شکم، تب بالا، ضایعات جلدی و افزایش ترانس آمینازهای کبدی (غیر ایکتریک) و لکوپنی تظاهر می‌یابد (تصویر ۲۵).

* نکته: در افراد مبتلا به نقص ایمنی، احتمال مقاومت به داروهای ضد ویروسی، اغلب آسیکلوویر، بیشتر است و دو فاکتور مهم در مقاومت، درجه نقص ایمنی و استفاده طولانی مدت از آسیکلوویر می‌باشد.

موارد مشکوک به مقاومت دارویی:

- ضایعات بیش از یک هفته و بدون کاهش قابل توجه در ساینز باقی بمانند.

- ضایعات تظاهر آتیپیک پیدا کنند.

- بعد از ۳-۴ روز درمان، ضایعات اقماری جدید ظاهر شود.

- سابقه مقاومت قبلی وجود دارد.

- درمان به صورت ناقص تجویز شده است.

* در نهایت در هر ضایعه جلدی- مخاطی آروزیو، خصوصاً در ناحیه ژنیتال و دهان در افراد مبتلا به ضعف ایمنی، باید عفونت HSV را مد نظر داشت. (۳-۳۴، ۱۹، ۳).

• هرپس نوزادی (۳۸-۳۵، ۱۸، ۱-۳):

نوزادان گروه خاصی از میزبانان با کمبود ایمنی در نظر گرفته می‌شوند. بروز هرپس نوزادی ۱:۲۰۰۰-۱:۳۰۰۰ تولد زنده می‌باشد. تقریباً ۷۵-۷۰ درصد از عفونت‌ها ناشی از HSV-2 و به دنبال انتقال از ترشحات عفونی ناحیه تناسلی طی زایمان است و ۳۰-۲۵ درصد موارد از HSV-1 (تماس با ضایعات اورولبیال فرد درگیر بعد از تولد یا ضایعات تناسلی مادر از نوع HSV-1) ناشی می‌شود. * انتقال عفونت به نوزاد در یکی از زمان‌های زیر رخ می‌دهد:

1. Digital HSV

2. Hyponychium

3. Disseminated HSV-1/2

4. Solid organ transplantation

۱. داخل رحم ~ ۵ درصد
 ۲. حین زایمان (پری ناتال) ~ ۸۵ درصد
 ۳. بعد از زایمان ~ ۱۰ درصد
- حدوداً ۷۰ درصد از مادران شیرخواران مبتلا، در زمان زایمان بدون علامت هستند و سابقه‌ای از هرپس تناسلی ندارند؛ بنابراین تنها گرفتن شرح حال، در پیشگویی اینکه کدام حاملگی ممکن است با هرپس، عارضه‌دار شود، کافی نیست.
- * پنج فاکتور مهم که روی انتقال عفونت هرپس به نوزاد تأثیر دارند عبارتند از:
۱. نوع عفونت مادر (اولیه یا راجعه) که مهم‌ترین فاکتور پیشگویی‌کننده است.
 ۲. وضعیت آنتی‌بادی ضد HSV در مادر
 ۳. مدت پارگی غشاء آمنیوتیک (ROM)^۱
 ۴. وضعیت سلامت جلدی-مخاطی نوزاد (مثل استفاده از الکترودهای اسکالپ جنینی)
 ۵. روش زایمان (سزارین یا واژینال)
- احتمال انتقال عفونت به نوزاد وقتی مادر در تری‌مستر سوم، عفونت HSV را کسب کند (خصوصاً اپیزود اول عفونت طی ۶ هفته قبل از زایمان) نسبت به عفونت تناسلی راجعه فعال (۲-۵ درصد)، بیشتر است.
- عفونت هرپسی در نوزادان تقریباً همیشه علامت‌دار و معمولاً کشنده است.
- ♦ در صورت اکتساب داخل رحمی عفونت (نوع مادرزادی)، معمولاً علائم از زمان تولد وجود دارد و به‌صورت ضایعات وزیکولار، اسکارهای پوستی رتیکوله و گسترده، میکروفتالمی، کوریورینیت، کراتوکنژکتیویت، میکروسفالی، آنسفالیت و کلسیفیکاسیون مغزی بروز می‌کند. این نوع عفونت نادر و کشنده است.
- ♦ تظاهرات بالینی در نوزادی که حین زایمان یا بعد از آن دچار عفونت می‌شود به سه شکل زیر است:
۱. عفونت لوکالیزه پوست، دهان و یا چشم (تقریباً ۴۵ درصد موارد) (تصویر ۲۶)
 ۲. درگیری سیستم عصبی مرکزی (CNS)^۲ با یا بدون ضایعات جلدی (تقریباً ۳۰ درصد موارد)
 ۳. عفونت منتشر: درگیری ارگان‌های متعدد به‌صورت آنسفالیت، هپاتیت، پنومونیت و کواگولوپاتی (تقریباً ۲۵ درصد موارد)
- در مورد عفونت لوکالیزه و منتشر، شروع تظاهرات بالینی از زمان تولد تا دو هفته‌گی و معمولاً از روز پنجم بعد از تولد است؛ اما در مورد درگیری CNS علائم بالینی معمولاً بین هفته دوم و سوم ظاهر می‌شوند.

1. ROM; Rupture of membranes

2. CNS; Central nervous system

* عفونت لوکالیزه: در بیش از ۸۰ درصد از این نوزادان، وزیکول‌های آروزیو گروهی و گاه تاول‌های بزرگ‌تر از یک سانتی‌متر در مناطق در معرض تماس مثل اسکالپ دیده می‌شود؛ که با گذشت زمان ممکن است به سایر نواحی بدن نیز گسترش یابد. درگیری چشم ممکن است به‌صورت کراتوکنژکتیویت یا بعداً به‌صورت کوریورتینیت تظاهر کند.

در صورت درمان، این فرم بیماری (لوکالیزه) به‌ندرت کشنده است، اما احتمال عوارض طولانی‌مدت مثل اختلالات نورولوژیک در ۱۰ درصد موارد وجود دارد. بدون توجه به اینکه نوزاد تحت درمان قرار گرفته است یا خیر، طی شش ماه اول یا بعد از آن، عود بیماری محتمل است. * درگیری CNS: به‌صورت تشنج لوکالیزه یا ژنرالیزه، لتارژی، بیقراری، ترمور، برجستگی فونتanel، علائم پیرامیدال با یا بدون وزیکول‌های پوستی، تظاهر می‌کند.

* عفونت منتشر: همراه با درگیری احشاء، بیقراری، دیسترس تنفسی، شوک، خون‌ریزی، آنسفالیت و اکثراً اگزانتهم وزیکولار است و در صورت درگیری کبد و آدرنال، پروگنوز بسیار بدی دارد. درگیری CNS و عفونت منتشر، در صورت درمان در ۱۵ درصد موارد و در صورت عدم درمان در ۵۰ درصد موارد منجر به مرگ می‌گردد و در صورت زنده ماندن، بیش از ۵۰ درصد از بیماران، دچار اختلالات نورولوژیک می‌شوند.

• عفونت هرپسی در زنان باردار (۳۹، ۱۸، ۲):

یک فرم جدی اما نادر عفونت هرپسی در زنان باردار خصوصاً در تری مستر سوم، عفونت منتشر است. در این موارد بعد از عفونت اولیه اوروفارنکس یا تناسلی، بیمار دچار ضایعات جلدی وسیع و تظاهراتی مثل هپاتیت نکرروزان، آنسفالیت، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و کواگولوپاتی منتشر داخل عروقی (DIC)^۱ می‌شود. در صورت عدم درمان مرگ و میر مادر و جنین (ضرورتاً با مرگ مادر مرتبط نیست) بیش از ۵۰ درصد است.

■ تشخیص‌های افتراقی

۱. ژنژیوواستوماتیت هرپسی (۱۸، ۳، ۱)

- هرپانژین: عامل آن کوکساکسی ویروس‌ها هستند و قسمت خلفی اوروفارنکس درگیر می‌شود (برخلاف هرپس که بیشتر قسمت قدامی دهان را درگیر می‌کند). عفونت‌های ناشی از کوکساکسی ویروس‌ها، گاهی با اگزانتهم پوستی در دیستال اندام‌ها همراه هستند (Hand-Foot-Mouth Disease).

- استوماتیت آفتی: آروزیون‌های سطحی خاکستری با هاله اریتماتو که اغلب در مخاط بوکال و لب دیده می‌شوند، تعداد ضایعات کمتر از ضایعات ناشی از عفونت هرپسی است و وزیکول ندارد.

1. DIC; Disseminated intravascular coagulopathy

- سندرم استیون جانسون (SJS)^۱ و اریتم مولتی-فرم: علاوه بر آروزیون‌های مخاطی، ضایعات جلدی نیز دارند.

- مونونوکلئوز عفونی مرتبط با اِپشتین بار ویروس (EBV)^۲: به صورت پرخونی اوروفارنکس، تونسیلیت اگزوداتیو سفید-خاکستری و پتشی‌های کوچک در محل اتصال کام سخت و نرم ظاهر می‌شود.
- عفونت کاندیدایی دهان: با پوشش سفید روی زبان، مخاط بوکال و اوروفارنکس تظاهر می‌یابد؛ البته فرم اریتماتو نیز دارد و خصوصاً در زمینه نقص ایمنی، می‌تواند همراه با عفونت هرپسی باشد.
- موکوزیت ناشی از کمورادیوتراپی و یا نوتروپنی: توجه به سابقه پزشکی بیمار

۲. هرپس اورولبیبال راجعه (۱، ۳، ۱۸)

- زرد زخم تاولی: تاول تک حفره‌ای شل با یک کراست زرد رنگ و بدون وزیکول‌های گروهی سفت^۳ که در هرپس دیده می‌شود.

- SCC یا زگیل: در زمینه نقص ایمنی، هرپس راجعه لب و دهان ممکن است به صورت ضایعات وروکوز یا زخمی شبیه SCC یا زگیل تظاهر کند.

۳. هرپس تناسلی (۱، ۳، ۱۸)

- شانکر سیفلیس^۴: معمولاً بدون درد، منفرد و بدون عود است. وزیکول یا پوستول ندارد.
- شانکروئید^۵: زخم‌های متعدد تندر با آگزودای خاکستری-زرد و بافت گرانولاسیون زمینه‌ای
- لنفوگرانولوم ونروم^۶: در این عفونت، گاهی وزیکول‌های هرپتی-فرم یا آروزیون‌های بدون درد گذرا و به دنبال آن لنفادنوپاتی کشاله ران همراه با "Groove Sign" دیده می‌شود.
- بیماری بهجت^۷: آفت‌های دهانی و تناسلی راجعه همراه با سینه‌ویت، یووئیت خلفی، واسکولیت پوستولی و تست پاترزی^۸ مثبت.

- بیماری کرون: سینوس‌ها و فسیتول‌های پری‌آنال و ناحیه ولو که عمقی‌تر از زخم‌های ناشی از هرپس هستند و وزیکول ندارند.

- عفونت کاندیدایی: ترشح واژینال سفید رنگ همراه با آروزیون‌های سطحی؛ اما وزیکول‌ها و زخم‌هایی که در HSV دیده می‌شوند، در این عفونت وجود ندارند.

- زخم‌های تناسلی مرتبط با EBV: از نظر بالینی افتراق آن از عفونت هرپسی مشکل است و نیاز به اقدامات تشخیصی بیشتری دارد.

1. SJS; Stevens-Johnson syndrome

2. EBV; Epstein-Barr virus

3. Tense

4. Chancre

5. Chancroid

6. Lymphogranuloma venereum

7. Behçet's disease

8. Pathergy

۴. عقربک هرپسی (۱، ۳، ۱۸)

- Blistering Distal Dactylitis: عمدتاً در گروه سنی ۱۶-۲ سال و به دنبال عفونت با استرپتوکوک گروه A یا استافیلوکوک اورئوس به صورت یک تاول تک حفره‌ای (برخلاف وزیکول‌های گروهی در هرپس) تظاهر می‌کند. درمان آن درناژ جراحی و آنتی‌بیوتیک خوراکی مناسب، به مدت ۱۰ روز است.
- پارونیشی^۱ حاد.

■ تشخیص (۱۲، ۱۸، ۳۷، ۱-۳)

روش تشخیصی انتخابی در عفونت‌های هرپسی، به تظاهرات بالینی بستگی دارد. در بسیاری از موارد، شرح حال و معاینه جهت تشخیص کافی است؛ اما در بعضی موارد نیاز به تأیید تشخیص وجود دارد که می‌توان در قدم اول از اسمیر تزانک (T Zank) استفاده کرد ولی روش انتخابی، PCR^۲ است و در موارد آتیپیک می‌توان از بیوپسی کمک گرفت.

♦ اسمیر تزانک: روشی سریع اما غیراختصاصی است، چون توان افتراق بین HSV و VZV را ندارد؛ در هر دو عفونت فوق، سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای دیده می‌شود (تصویر ۲۷). از طرفی موفقیت این روش به مهارت فرد بستگی دارد. دقت آن در کل ۶۰-۹۰ درصد است و در ۱۳-۳ درصد از موارد مثبت کاذب می‌شود. برای انجام تست، با هماهنگی آزمایشگاه، ابتدا یک اسکالپل یا اسپاتول^۳ استریل را به کف یک وزیکول تازه که سقف آن برداشته شده و سپس آن را روی لام کشیده و بعد از رنگ‌آمیزی گیمسا، می‌توان زیر میکروسکوپ بررسی کرد.

PCR: یک روش اختصاصی که حساسیت آن ۴ برابر کشت ویروس است و نتیجه آن معمولاً ظرف ۲ روز آماده می‌شود. روش ارجح در ارزیابی HSV-DNA در CSF و همچنین تشخیص هرپس نوزادی و یا شناسایی ویروس در ضایعات زخمی Late-Stage است. این روش به تعیین مدت درمان ضد ویروسی و پروگنوز نیز کمک می‌کند. در همه افراد خصوصاً شیرخوارانی که درگیری CNS (مثبت بودن HSV-DNA در CSF) داشته‌اند در انتهای درمان، باید مجدداً پونکسیون کمرب (LP)^۴ و CSF-PCR انجام شود. در صورت مثبت بودن، پروگنوز بدتر و نیازمند ادامه درمان ضد ویروسی وریدی تا زمان منفی شدن CSF است.

علاوه بر ضایعات پوستی و CSF، سایر نواحی که ممکن است ویروس از آن جدا شود عبارتند از: ادرار، مدفوع، گلو، نازوفارنکس و ملتحمه. در شیرخوارانی که شواهد هپاتیت یا سایر اختلالات

1. Paronychia

2. PCR; Polymerase chain reaction

3. Spatula

4. LP; Lumbar puncture

گوارشی مرتبط دارند، می‌توان ویروس را از ترشحات آسپیره شده از دئودنوم جدا کرد. سایر روش‌های تشخیصی عبارتند از:

♦ کشت ویروس: روشی اختصاصی با حساسیت کمتر است. نتایج آن دیرتر از PCR آماده می‌شود و حتی در تخصصی‌ترین مراکز تنها ۶۰-۷۰ درصد ضایعات تناسلی تازه، کشت مثبت دارند. بیشترین احتمال مثبت شدن در مرحله وزیکولار بیماری (تا ۹۰ درصد) و در بیماران مبتلا به نقص ایمنی یا در عفونت‌های اولیه است. آلودگی باکتریال و تأخیر در انتقال نمونه، روی نتایج کشت تأثیر می‌گذارد. برای اجتناب از آن باید با هماهنگی آزمایشگاه مربوطه، نمونه‌گیری انجام شود.

♦ تست‌های سرولوژیک جهت شناسایی آنتی‌بادی علیه HSV: بیشتر در تعیین شیوع و بروز بیماری کمک کننده‌اند. متوسط زمان لازم برای ایجاد آنتی‌بادی (سروکانورژن)^۱ به دنبال عفونت اولیه، ۳-۴ هفته است.

سایر موارد کاربرد تست‌های سرولوژیک عبارتند از:

- علائم تناسلی راجعه یا آتیپیک اما PCR و یا کشت منفی

- بررسی هرپس در حاملگی (بدون سابقه عفونت بالینی ناشی از هرپس)

- ارزیابی زوج‌هایی که تنها یک شریک جنسی، سابقه هرپس تناسلی دارد (زوج‌های Discordant) و در ریسک عفونت نوزادی هستند.

- واکسیناسیون احتمالی هرپس (وقتی در آینده در دسترس قرار گیرد)

* نکته: باید توجه داشت در تشخیص عفونت‌های نوزادی تست‌های سرولوژیک کمک‌کننده نیست، چون در اغلب موارد HSV.IgG مادری از طریق جفت به شیرخوار منتقل می‌شود.

♦ Direct Fluorescent Antibody Assay (DFA): این روش نسبت به اسمیر تزانک حساسیت

بیشتری دارد و قادر به افتراق بین عفونت ناشی از HSV و VZV می‌باشد (تصویر ۲۸).

♦ بیوپسی ضایعه و بررسی هسیتوپاتولوژی: اقدام تشخیصی مهم دیگر، خصوصاً در موارد آتیپیک است که در آن، وزیکول داخل اپیدرمی، دژنراسیون بالونی کراتینوسیت‌ها در قاعده وزیکول و کراتینوسیت‌های رنگ‌پریده و متورم همراه با تشکیل سلول‌های غول‌آسای^۲ چندهسته‌ای حاوی انکلوژیون بادی داخل هسته‌ای ائوزینوفیلیک (Cowdry Type A) دیده می‌شود (تصویر ۲۹).

♦ نکات مهم در افراد مبتلا به نقص ایمنی:

♦ در فرد مبتلا به نقص ایمنی ممکن است تنها ضایعات زخمی بدون وزیکول دیده شود. در

1. Seroconversion

2. Giant cells

صورت درخواست کشت ویروس، باید از حاشیه زخم نمونه گرفت اما در موارد مقاوم به آسیکلوویر، کشت ویروس مشکل و تشخیص تنها به کمک بیوپسی و یا PCR زخم، امکان پذیر است. DFA نیز تستی سریع، اختصاصی و کمک کننده در افراد مبتلا به نقص ایمنی است، در مواردی که نیاز به گرفتن تصمیم در مورد شروع درمان وجود دارد.

♦ در صورتی که تست های فوق منفی باشند اما شک بالا وجود داشته باشد، بیوپسی از لبه زخم، تغییرات مربوط به عفونت هرپسی را در اپی تلیوم مجاور نشان می دهد. از طرفی اگر در فرد مبتلا به نقص ایمنی زمینه ای، زخمی طی ۴۸ ساعت به درمان جواب ندهد و از طرفی کشت منفی باشد، انجام بیوپسی توصیه می شود.

ارزیابی های تشخیصی در عفونت هرپس نوزادی (۳۸)

- نمونه گیری با سواب از نازوفارنکس، دهان، ملتحمه و آنوس برای تهیه کشت (Surface Culture)
- نمونه گیری از ویکول های پوستی و CSF برای تهیه کشت و PCR از نظر HSV
- نمونه خون برای تهیه PCR از نظر HSV*
- نمونه خون برای اندازه گیری آلانین آمینوترانسفراز (ALT)
- * نکته: PCR خون نیز به ارزیابی های آزمایشگاهی عفونت هرپسی نوزادی اضافه شده است.

■ درمان و پیشگیری

بسیاری از عفونت های ناشی از HSV نیاز به درمان اختصاصی ندارند و تمیز و خشک نگه داشتن ضایعه و استفاده از آنتی بیوتیک های موضعی جهت جلوگیری از عفونت باکتریال ثانویه، کافی است. در مورد عفونت هایی که احتمال عارضه دار شدن در آنها بالاست، شدیداً علامت دار هستند یا در افرادی که نقص ایمنی دارند، درمان ضروری است.

داروهای ضد ویروسی مختلف بسته به نوع عفونت، شدت درگیری و شرایط بیمار وجود دارند که در ادامه در مورد آنها توضیح داده شده است (رجوع شود به فصل درمان های دارویی).

* اختصاراتی که در درمان به کار رفته اند در زیر توضیح داده شده است:

ACV: Acyclovir, BD: Twice daily, FCV: Famciclovir, 5x: 5 times a day, IV: Intravenous, Kg: Kilogram, Max: Maximum, mg: milligram, PO: Orally, PCV: Penciclovir, QID or 4x: 4 times a day, q2h: every 2 hour (can replace "2" with other numbers), TDS: 3 times a day, VCV: Valaciclovir, y/o: year old

• درمان‌های توصیه‌شده در افراد با ایمنی سالم (الگوریتم ۱)

□ هرپس اورولبیال

○ اپیزود اول (۴۶-۴۰، ۱۸، ۱۳، ۱۲، ۳-۱):

الف) بالغین: اندیکاسیون و تأثیر درمان‌های ضد ویروسی در اپیزود اول مشخص نشده است؛ اما در بیماری شدید می‌توان همان رژیم‌های مورد استفاده در اپیزود اول هرپس تناسلی را به مدت ۷-۱۰ روز به کار برد:

- Valacyclovir 1000 mg/BD/PO
- Acyclovir 200 mg/5x /PO - 400 mg/TDS/PO
- Famciclovir 250 mg/TDS/PO

ب) بچه‌ها: در ژنژیواستوماتیت هرپسی در بچه‌ها باید به اقدامات زیر توجه کرد:

- جلوگیری از دهیدراتاسیون کودک

- کنترل درد با استامینوفن خوراکی

- استفاده از وازلین بچه روی لب‌ها جهت جلوگیری از چسبیدن آن‌ها به یکدیگر

- شروع سوسپانسیون آسیکلوویر خوراکی به میزان 5x / 15 mg/kg (max 200 mg) به مدت

۷ روز (خصوصاً وقتی که ظرف ۳ روز اول از شروع علائم تجویز شود) باعث کاهش مدت علائم و ریزش ویروس، قطع زودتر تب و کاهش مدت اختلال در خوردن می‌شود، اما روی میزان عودها یا جلوگیری از آن‌ها تأثیر ندارد.

- در صورت وجود عفونت باکتریال ثانویه، تجویز - آنتی‌بیوتیک مناسب از قبیل آموکسی

سیلین به مدت ۷-۱۰ روز.

- در صورتی که کودک تحمل خوراکی ندارد و بیماری بسیار شدید است، به بستری نیاز

است و تجویز آسیکلوویر وریدی (5 mg/kg/TDS) توصیه می‌شود.

* نکته ۱: والاسیکلوویر و فامسیکلوویر ممکن است اثر مشابه با آسیکلوویر داشته باشند، اما هنوز در ژنژیواستوماتیت کودکان تأیید نشده‌اند.

* نکته ۲: درمان‌های ضد ویروسی موضعی تأثیری در عفونت اولیه ندارند.

○ اپیزود راجعه (۴۹-۴۷، ۱۸، ۱۳، ۱۲، ۳-۱):

درمان‌هایی که مورد تأیید FDA^۱ هستند عبارتند از:

- Valacyclovir 2 gr/BD/ PO /for 1 day
- Famciclovir 1.5 gr/PO/ 1 Dose
- Cream penciclovir 1% q2h while awake/ 4 days^۲

* نکته ۱: درمان‌های فوق، مدت ضایعات جلدی، ریزش ویروس و درد را کاهش می‌دهند؛ خصوصاً اگر ظرف چند ساعت اول از شروع علائم، مصرف دارو آغاز شود.

* نکته ۲: تأثیر آسیکلوویر موضعی در هرپس پوستی کمتر مشخص است؛ البته استفاده از پماد آسیکلوویر ۵ درصد ۴-۶ بار در روز به مدت ۷ روز، در درمان ضایعات جلدی- مخاطی محدود، در افراد مبتلا به نقص ایمنی مورد تأیید FDA است.

* نکته ۳: کرم آسیکلوویر ۵ درصد+ هیدروکورتیزون ۱ درصد، ۵ بار در روز به مدت ۵ روز، اندازه ضایعات و ریسک زخم را کاهش داده و در درمان اپیزودهای راجعه هرپس اورولبیلال مفید است.

* نکته ۴: استفاده از آسیکلوویر خوراکی در درمان هرپس راجعه اورولبیلال به صورت Off Label، کاربرد دارد:

- Acyclovir 400 mg/TDS/5 days

* نکته ۵: در صورت وجود پاسخ التهابی شدید، می‌توان همراه با درمان ضدویروسی خوراکی از استروئید موضعی ضعیف، جهت افزایش سرعت بهبودی و کاهش سریع‌تر درد، استفاده کرد.

* نکته ۶: یک درمان بدون نسخه (OTC)^۲ در هرپس اورولبیلال راجعه در شروع اولین علائم، کرم 10% Docosanol، ۵ بار در روز تا زمان بهبودی (حداکثر ۱۰ روز) می‌باشد.

○ پروفیلاکسی (۵۲-۵۰، ۱۸، ۱۲، ۳-۱):

پروسیجرهای دندان‌پزشکی (مثل Laser Resurfacing, Chemical Peeling, Dermabrasion) خصوصاً لیزرهای Ablative) یا حتی قرار گرفتن در معرض نور شدید آفتاب، ممکن است محرک عودها باشد و عود ویروس در محل پروسیجر، ریسک اسکار را افزایش می‌دهد؛ بنابراین جهت جلوگیری از عودها نیاز به پروفیلاکسی می‌باشد.

♦ Laser Resurfacing, Chemical Peeling, Dermabrasion

توصیه می‌شود ترجیحاً حتی در افرادی که سابقه‌ای از عفونت هرپسی ندارند، از یک روز قبل یا حداقل صبح روز پروسیجر، درمان پروفیلاکسی شروع شود و بسته به شدت آسیب پوستی و سرعت بهبودی، حداقل به مدت یک هفته و ترجیحاً تا ۱۴ روز (درکل تا زمانی که

۱. کاربرد این کرم روی مخاط توصیه نمی‌شود.

2. OTC; Over-the-counter

اینتیلیالیزه شدن پوست رخ می‌دهد) ادامه یابد.

- Valacyclovir 500-1000 mg/BD/ PO
- Acyclovir 400 mg/TDS/PO- 800 mg/BD/PO- 200mg/5×/ PO
- Famciclovir 250 mg/BD-TDS/ PO

♦ لیزر موهای زائد: توصیه می‌شود رژیم‌های فوق را در افرادی که سابقه عفونت هرپسی دارند از روز قبل یا صبح روز لیزر شروع کرده و به مدت ۵-۷ روز ادامه داد.

♦ در پروسیجرهای دندان‌پزشکی وسیع یا تزریق فیلر در محل عود هرپس (مثل لب تحتانی یا فوقانی) یا قبل از اسکی در افراد با سابقه عفونت هرپسی شدید، توصیه می‌شود رژیم‌های فوق را از ۲ روز قبل از پروسیجر شروع کرده و به مدت ۵-۷ روز ادامه داد.

* نکته ۱: در مورد جراحی‌هایی از قبیل جراحی هرنی دیسک کمر یا Trigeminal Nerve Root Decompression نیز توصیه می‌شود جهت پروفیلاکسی از عود هرپس تناسلی، رژیم‌هایی که در بالا اشاره شد، از ۲ روز قبل شروع شود و به مدت ۳-۷ روز ادامه یابد.

* نکته ۲: مصرف صحیح ضد آفتاب قبل از اسکی و یا قرار گرفتن در معرض نور شدید آفتاب (در زمان آفتاب گرفتن) توصیه می‌شود.

○ درمان سرکوب‌کننده مزمن^۱ (۱۳، ۱۲، ۳-۱):

درمان‌های ضد ویروسی خوراکی ممکن است تکرار و شدت حملات را کاهش دهند، اما باید توجه داشت که با وجود درمان، ریزش بدون علامت ویروس و احتمال انتقال به شخص سرونگانیو مستعد وجود دارد.

♦ اندیکاسیون‌های درمان سرکوب‌کننده مزمن در افراد با ایمنی سالم:

افرادی که عودهای زیاد (≤۶ بار در سال)، شدید و دردناک دارند و از طرفی پرودروم مناسبی جهت شروع سریع و به‌موقع درمان ضدویروسی ندارند یا مبتلا به عوارض سیستمیک مثل مننژیت آسپتیک، اگزما هرپتیکوم، اریتم مولتی‌فرم و غیره هستند.

- Valacyclovir 500-1000 mg/Day/ PO
- Acyclovir 400 mg/BD/ PO
- Famciclovir 500 mg/BD/ PO

* نکته: درمان‌های فوق ترجیحاً تا ۶ ماه و در صورت تداوم تا یک سال نیز ایمن^۲ هستند.

1. Chronic suppressive treatment

2. Safe

□ هرپس تناسلی (۵۴، ۵۳، ۱۳، ۱۲، ۳-۱)

○ اپیزود اول: درمان‌ها را باید به مدت ۷-۱۰ روز ادامه داد.

- Valacyclovir 1000 mg/BD/ PO
- Acyclovir 200 mg/5x/ PO - 400 mg/TDS/ PO
- Famciclovir 250 mg/TDS/ PO

* نکته: در صورتی که علائم بالینی شدید یا همراه با عوارض سیستمیک مثل مننژیت آسپتیک، احتباس ادراری و غیره باشند، بیمار بستری شده و تحت درمان با آسیکلوویر وریدی (5-10 mg/kg/TDS) به مدت ۷-۲ روز (تا زمان بهبودی حال عمومی بیمار) قرار می‌گیرد و سپس درمان خوراکی را تا کامل شدن دوره درمان (تا ۱۰ روز کل دوره درمان) باید ادامه داد. در مورد آنسفالیت هرپسی، درمان وریدی باید ۲۱ روز ادامه یابد.

○ اپیزود راجعه:

درمان در عودهای هرپس تناسلی به چندین فاکتور از قبیل تعداد و شدت عودها، وضعیت عفونت شریک جنسی و اثرات روانی-اجتماعی عفونت روی بیمار بستگی دارد. اگر عودها خفیف و محدود باشد، درمان خوراکی ضروری نیست؛ اما مشاوره از نظر ریسک انتقال ضروری است. در افراد با عودهای شدید، همراه با عوارض، شریک جنسی سرونگاتیو و یا اثرات نامطلوب روانی-اجتماعی، نیاز به درمان با داروهای ضد ویروسی است.

- Valacyclovir 500 mg/BD/3 Days/ PO
1000 mg/Day/5 Days/ PO
- Acyclovir 800 mg/TDS/2 Days/ PO
800 mg/BD/5Days/ PO
400 mg/TDS/5 Days/ PO
- Famciclovir 1000 mg/BD/1 Day/ PO
500 mg once then 250 mg/BD/×3 Doses/ PO
125 mg/BD/5 Days/ PO

* نکته ۱: ژل رزیکوئیمود^۱ موضعی ۰.۰۱٪، ۲ بار در روز به مدت ۳ هفته، می‌تواند باعث به

تأخیر انداختن زمان اولین عود، کاهش تعداد عودها و کاهش ریزش بدون علامت ویروس شود.
 * نکته ۲: در کل توصیه می‌شود که طی اپیزودهای حاد بیماری، بیمار از لباس گشاد و نخی استفاده کند و موضع را خشک و تمیز نگه دارد و در صورت تماس دست‌ها با ضایعات، بلافاصله دست‌ها را با آب و صابون بشوید.

○ درمان سرکوب‌کننده مزمن

♦ اندیکاسیون‌ها: بیماران با ≤ 6 اپیزود حاد در سال یا اپیزودهای شدید (روانی یا فیزیکی) و درعین حال نداشتن پرودوم کافی جهت شروع سریع و به‌موقع درمان، وجود نقص ایمنی زمینه‌ای، با هدف کاهش ریسک انتقال به شریک جنسی سرونکاتیو مستعد.

- Valacyclovir $500\text{mg}/\text{Day}/\text{PO}$ → $9 \leq$ تعداد عودها در سال
 $1000\text{mg}/\text{Day}/\text{PO}$ → $9 >$
 $500\text{mg}/\text{BD}/\text{PO}$
- Acyclovir $400\text{mg}/\text{BD}/\text{PO}$
- Famciclovir $250\text{mg}/\text{BD}/\text{PO}$

* نکته ۱: درمان‌های فوق باعث کاهش شیوع یا حتی حذف اپیزودهای علامت‌دار و کاهش ریزش بدون علامت ویروس تا ۹۵ درصد می‌شود؛ اما درکل هیچ درمان کمپروویلاکسی ضدویروسی، در برابر ریزش ویروس و انتقال آن به شریک جنسی مستعد، حفاظت کامل ایجاد نمی‌کند.

* نکته ۲: مدت درمان سرکوب‌کننده را در مورد آسیکلوویر تا ۶ سال و در مورد والاسیکلوویر و فامسیکلوویر تا ۱ سال می‌توان ادامه داد و باید بیمار را مجدد ارزیابی و در مورد ادامه آن تصمیم‌گیری کرد.

* نکته ۳: تا ۵ درصد افراد با ایمنی سالم روی دوزهای فوق، عودهای واضح دارند که ممکن است نیاز به افزایش دوز داروی ضدویروسی باشد.

* نکته ۴: در صورتی که شریک جنسی فرد مبتلا، سرونکاتیو باشد، توصیه می‌شود فرد سروپوزیتیو روی درمان سرکوب‌کننده مزمن قرار گیرد (والاسیکلوویر)، به‌صورت منظم از کاندوم استفاده شود و طی اپیزودهای حاد بیماری، از فعالیت جنسی خودداری کنند.
 * نکته ۵: کاندوم جهت کاهش انتقال ویروس مفید است اما حفاظت ۱۰۰ درصد ایجاد نمی‌کند.

• عقربک هرپسی، فولیکولیت هرپسی و هرپس گلا دیاتوروم (۱۲، ۲)

در صورت شدید بودن و نیاز به درمان، می‌توان از رژیم‌های زیر به مدت ۱۰-۷ روز یا تا زمان بهبودی علائم سود برد.

- Valacyclovir 1000 mg/BD/ PO
- Acyclovir 200 mg/5x / PO - 400 mg/TDS/ PO
- Famciclovir 250 mg/TDS/ PO

* نکته ۱: در کودکان، آسیکلوویر با دوز 40-80 mg/kg/Day در دوزهای منقسم سه بار در روز (max 1000mg/Day) تجویز می‌شود.

* نکته ۲: در صورتی که در این موارد هم عودها زیاد (≤ 6 بار در سال) و یا شدید باشند، می‌توان از درمان‌های سرکوب‌کننده مزمن استفاده کرد (همانند درمان‌های سرکوب‌کننده مزمن در هرپس دهانی).

• اریتم مولتی‌فرم مرتبط با HSV (۲، ۱۲، ۴۷، ۵۵)

درمان شامل درمان ضایعات حاد جلدی - مخاطی و درمان پروفیلاکتیک است.

♦ درمان در مرحله حاد بیماری:

۱- درمان‌های موضعی شامل:

- آنتی‌سپتیک‌های موضعی (مثل محلول ریوانول ۱/۱۰۰۰ یا محلول پرمنگنات سدیم رقیق شده) برای آروزیون‌های پوستی

- دهان‌شویه‌های آنتی‌سپتیک (از قبیل کلرهگزیدین یا آب اکسیژنه ۳ درصد) و محلول‌های بی‌حس‌کننده (مثل لیدوکائین رقیق شده در نرمال سالین) برای ضایعات دهانی

- پمادها و قطره‌های چشمی همراه با مشاوره چشم در صورت درگیری چشم‌ها

۲- درمان‌های سیستمیک شامل:

- آنتی‌هیستامین‌های خوراکی

- درمان با ضدویروس‌های خوراکی (اما باید در نظر داشت وقتی این درمان‌ها بعد از تظاهر

اپیزود حاد اریتم مولتی‌فرم شروع شوند، تأثیر کمی دارند)

- شروع کورتیکواستروئید سیستمیک (0.5-1 mg/kg/Day) در موارد شدید بیماری

♦ درمان پروفیلاکتیک:

تجویز داروهای ضد ویروسی حداقل به مدت ۶ ماه

- Acyclovir 10 mg/kg/Day (Divided Doses)/PO
- Valacyclovir 500-1000 mg/Day/PO (بسته به تعداد عودها)
- Famciclovir 250 mg/BD/PO

* نکته: در صورت عدم پاسخ به پروفیلاکسی، دوز داروهای ضدویروسی را باید دو برابر یا داروی ضدویروسی دیگر را جایگزین کرد.

• اگزما هرپتیکوم (۵۶، ۴۷، ۱۸، ۱۲، ۳-۱)

علاوه بر درمان‌های حمایتی (مثل اصلاح آب و الکترولیت و درمان عفونت‌های باکتریال ثانویه)، باید درمان با داروهای ضد ویروسی سیستمیک (بسته به شدت آن خوراکی یا وریدی) شروع شود و به مدت ۱۴-۱۰ روز و خصوصاً در موارد با نقص ایمنی زمینه‌ای تا بهبودی تمام ضایعات جلدی-مخاطی ادامه یابد:

- Acyclovir 15 mg/kg(max 400mg)/3-5x/ PO
o Severe cases: ≥ 12 y/o $\rightarrow$ 5 mg/kg/Q8h/IV
 <12 y/o $\rightarrow$ 10 mg/kg/Q8h/IV
- Valacyclovir 1000 mg/BD/ PO
- Famciclovir 500 mg/BD/ PO

• هرپس چشمی (۵۸، ۵۷، ۱۸، ۱۲، ۳-۱)

در صورت شک به درگیری چشم، حتماً باید بیمار را به افتالمولوژیست ارجاع داد تا بر اساس نوع و شدت درگیری، درمان مناسب تجویز گردد.

از درمان‌های مؤثر در هرپس چشمی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد (البته نوع درگیری چشم در تعیین نوع درمان مهم است):

- ♦ قطره‌های چشمی تری‌فلوریدین ۱٪، قطره ایدوکسوریدین ۰.۱٪، پماد چشمی ایدوکسوریدین ۵.۰٪، پماد ویدارابین ۳٪، کرم آسیکلوویر، اینترفرون موضعی
- ♦ آسیکلوویر خوراکی و در موارد شدید، درمان وریدی
- ♦ والاسیکلوویر خوراکی

- Trifluridine 1% solution 1 drop q2h, ≤ 9 drop/day
(should not extend beyond 21 days)
- Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% 1 drop 5 times daily while awake
- Vidarabine 3% ½ inch ribbon/5x/day

* نکته ۱: استفاده از کورتیکواستروئید موضعی ممکن است باعث بدتر شدن بیماری شود؛ اگرچه در انواع خاصی از درگیری‌های چشمی تنها طبق نظر افتالمولوژیست قابل تجویز است.

* نکته ۲: دوز و مدت درمان با داروهای فوق، بستگی به شدت و نوع درگیری چشم طبق نظر افتالمولوژیست دارد. هم‌اکنون ایدوکسوریدین و ویدارابین کمتر به کار می‌روند.

* نکته ۳: به علت احتمال اسکار قرینه و عوارض تهدیدکننده چشمی هرپس، منطقی است که درمان سرکوب‌کننده مزمن نیز تجویز شود:

- Acyclovir Adult 400mg/BD/ PO
 Child 80mg/kg/Day÷3 Doses (max 1000 mg/Day)/ PO
- Valacyclovir 500 mg/Day/ PO
- Famciclovir 250 mg/BD/ PO

* مدت‌زمان مطلوب پروفیلاکسی کاملاً مشخص نشده است؛ اما توصیه می‌شود به مدت ۱۲ تا ۱۸ ماه ادامه یابد.

• عوارض نورولوژیک (۱۸، ۱۲، ۲)

○ آنسفالیت هرپسی: در صورت شک به آنسفالیت قبل از قطعی شدن تشخیص و با توجه به پروگنوز بد در صورت تأخیر در شروع درمان و از طرفی ایمن بودن آسیکلوویر، درمان باید سریع‌تر آغاز شود و به مدت ۲۱-۱۴ روز ادامه یابد.

- Acyclovir 10-15 mg/kg/TDS/IV in 1-hr infusion

* نکته: در افراد با GCS >6، سن بالای ۳۰ سال، علائم و نشانه‌های آنسفالیت بیش از چهار روز، پروگنوز بسیار بدتر است.

○ مننژیت آسپتیک هرپسی: درمان به مدت ۱۰-۷ روز تجویز می‌شود.

- Acyclovir 10 mg/kg/TDS/IV

• عفونت منتشر هرپسی^۱ (۱۲، ۲)

- Acyclovir 10 mg/kg/TDS/IV/14-21 Days

* نکته: شواهد قطعی که نشان دهند درمان، ریسک مرگ را کاهش می‌دهد، وجود ندارد.

• ازوفازیت هرپسی (۲، ۴۶)

- Acyclovir 5 mg/kg/Q8h/IV/14-21 Days

* نکته: در برخی از بیماران با اشکال خفیف‌تر سرکوب ایمنی، می‌توان از والاسیکلوویر یا فامسیکلوویر خوراکی استفاده کرد.

- Valacyclovir 1000mg/TDS/PO
- Famciclovir 500mg/BD/PO

• پنومونیت هرپسی (۲)

- Acyclovir 5 mg/kg/Q8h/IV/ 14-21 Days

• درمان‌های توصیه‌شده در بیماران مبتلا به نقص ایمنی زمینه‌ای
(الگوریتم ۲) (۶۰، ۵۹، ۱۳، ۱۲، ۳-۱)

□ اولین اپیزود عفونت جلدی - مخاطی:

- Acyclovir 400 mg/4-5x/ PO
o Sever cases: ≥ 12 y/o $\rightarrow$ 5 mg/kg/Q8h/IV
 <12 y/o $\rightarrow$ 10 mg/kg/Q8h/IV
- Valacyclovir 1000 mg/BD/ PO
- Famciclovir 500 mg/BD-TDS/ PO

* نکته ۱: درمان‌های فوق را باید تا ۱۴ روز یا تا زمان بهبود همه ضایعات جلدی - مخاطی، ادامه داد.
* نکته ۲: در ضایعات جلدی - مخاطی خفیف و محدود در این گروه از بیماران، استفاده از پماد آسیکلوویر ۵ درصد هر ۳ ساعت در زمان بیداری (۶ بار در روز) به مدت ۷ روز، مورد تأیید FDA است.

□ اپیزودهای راجعه عفونت جلدی - مخاطی:

- Valacyclovir 1000 mg/BD/ PO
- Acyclovir 400 mg/TDS/ PO
- Famciclovir 500 mg/BD / PO

* نکته: درمان‌های فوق را تا ۱۰ روز یا تا زمان بهبودی تمام ضایعات جلدی - مخاطی، باید ادامه داد.

□ درمان سرکوب کننده مزمن:

در افراد مبتلا به ایدز یا سرکوب ایمنی دائمی، جهت کاهش عودها و ریزش ویروس نیاز به درمان سرکوب کننده مزمن است؛ چراکه در این افراد معمولاً عودها شدیدتر و ریزش ویروس شایع تر است و از طرفی وقتی درمان سرکوب کننده هرپس به درمان های HIV اضافه شود، پاسخ افراد به درمان ضد رتروویروسی بهتر و سطح HIV-RNA در پلاسما و ترشحات ژنیتال کمتر می شود؛ اما باید توجه داشت که ریسک انتقال HIV-1 را کاهش نمی دهد.

- Valacyclovir 500 mg/BD/ PO
- Acyclovir 400-800 mg/BD-TDS/ PO
- Famciclovir 500 mg/BD / PO

* نکته ۱: در مورد درمان با آسیکلوویر در افراد عفونی با HIV، در کل باید از دوز کمتر شروع کرد (400 mg/BD) و در صورت وقوع مجدد عودها، دوز دارو را افزایش داد.

* نکته ۲: در بیماران عفونی با HIV، نباید والاسیکلوویر را به صورت یکبار در روز استفاده کرد.

□ هرپس مقاوم به آسیکلوویر (۶۱، ۳-۱):

احتمال ایجاد گونه های هرپس مقاوم به آسیکلوویر، در افراد مبتلا به نقص ایمنی، خصوصاً افراد مبتلا به ایدز وجود دارد. مقاومت به یک دارو، معمولاً با مقاومت به هر سه دارو (آسیکلوویر، والاسیکلوویر، فامسیکلوویر) همراه است. مقاومت ممکن است به علت تغییر یا کاهش میزان آنزیم تیمیدین کیناز ویروسی یا کمتر به علت تغییر در DNA پلی مرز ویروس باشد. احتمال مقاومت به آسیکلوویر در درمان سرکوب کننده مزمن کمتر از درمان اپیزودیک به دنبال هر بار عود است. در موارد مقاوم به آسیکلوویر، تنها داروی مورد تأیید FDA، فوسکارنت است. البته داروهای دیگری نیز مؤثر هستند که در زیر آمده اند:

- Foscarnet 40 mg/kg/IV/Q8h/2-3 wk (or until all lesions are healed)
- Cidofovir 1% cream or gel/qD/2-3 wk
5mg/kg/IV/weekly×2wk→then every other week
(Together with probenecid)

* نکته ۱: محدودیت درمان با فوسکارنت و سیدوفوویر وریدی، سمیت کلیوی آن هاست.

* نکته ۲: ایمی کیمود^۱ موضعی ممکن است از طریق فعال کردن سیستاتین A^۲ در بهبود ضایعات مفید باشد.

• هرپس نوزادی (۶۴-۶۲، ۱۲، ۲، ۱)

- Acyclovir 20 mg/kg /Q8h/IV/2-3 wk

* نکته ۱: درمان باید زیر نظر متخصص اطفال صورت گیرد.

* نکته ۲: نوزادی که از مادر مبتلا به ضایعات هرپتیک فعال متولد می‌شود، باید ایزوله شود، ارزیابی‌های تشخیصی کامل شامل کشت‌های ویروسی، تست‌های عملکرد کبد (LFT)^۱ و بررسی CSF انجام گیرد و در ماه اول زندگی از نظر شواهد و علائم عفونت هرپسی مانیتور شود که این علائم عبارتند از: ویکول‌های جلدی-مخاطی، تشنج، مننژیت آسپتیک، دیسترس تنفسی، لتارژی، پنومونیت، ترومبوسیتوپنی، کواگولوپاتی، هیپوترمی، هپاتیت و افزایش ترانس آمینازها.

* نکته ۳: در صورت شک به عفونت هرپسی در نوزاد، باید آسیکلوویر وریدی را تا زمان تأیید، هر چه زودتر تجویز کرد.

* نکته ۴: برخلاف درمان، عوارض جدی شایع است و به علت عوارض طولانی‌مدت مرتبط با عود ضایعات، بعد از درمان وریدی، شروع درمان خوراکی طولانی‌مدت توصیه می‌شود:

- Acyclovir 300 mg/m2/Dose/TDS/ PO/for 6 months

• هرپس تناسلی در حاملگی (۳۹، ۳، ۲)

مدیریت آن زیر نظر متخصصین زنان است.

یک استراتژی برای جلوگیری از عفونت هرپسی نوزاد، جلوگیری از انتقال HSV به همه زنان در ریسک و کاهش اپیزودهای Initial HSV طی حاملگی است که زنان حامله و شریک جنسی آن‌ها (جهت شناسایی جفت‌های Discordant) باید از نظر HSV-1 or 2 بررسی شوند.

اگر زن HSV-1 منفی و مرد مثبت یا مشکوک باشد، از تماس دهانی-تناسلی خصوصاً طی تری‌مستر سوم، باید جلوگیری و در همه تماس‌های جنسی از کاندوم استفاده شود. می‌توان استفاده از درمان سرکوب‌کننده با والاسیکلوویر را در مرد عفونی در نظر گرفت.

اگر زن از نظر HSV-2 منفی و شریک وی سرپوزیتو باشد، طی تماس‌های جنسی در حاملگی استفاده از کاندوم توصیه می‌شود و در مرد استفاده از والاسیکلوویر را (500mg/Day) باید در نظر داشت. خودداری از تماس جنسی طی تری‌مستر سوم، احتمال اکتساب هرپس تناسلی در مادر پریسک را کاهش می‌دهد. البته استراتژی‌های ذکرشده، جلوگیری از همه موارد عفونت‌های هرپس نوزادی را تضمین نمی‌کند. حداقل شرکای Discordant، باید از افزایش ریسک انتقال HSV از مادر به جنین آگاه باشند.

1. LFT; Liver function tests

مدیریت حاملگی‌های عارضه‌دار شده با هرپس تناسلی، پیچیده و کنترراورسی است. در زنان با سابقه هرپس تناسلی راجعه، کشت روتین پره‌ناتال توصیه نمی‌شود؛ چون نمی‌توان حین زایمان ریزش ویروس را پیشگویی کرد. چنین کشت‌هایی ممکن است در زنانی که طی حاملگی به هرپس تناسلی اولیه مبتلا شده‌اند، با ارزش باشد.

الکترواسکالپ نباید در ناقلینی که در آن‌ها ریزش سرویکال هرپس محتمل است، استفاده شود چون می‌تواند ریسک عفونت نوزادی را تا ۷ برابر افزایش دهد. حتی زایمان با کمک واکووم ریسک نسبی انتقال HSV به نوزاد را به میزان ۲۷-۲ برابر افزایش می‌دهد.

احتمالاً حین زایمان، عفونت تناسلی با HSV-1 نسبت به HSV-2 بیشتر منتقل می‌شود. توصیه کنونی، هنوز انجام سزارین در مادران مبتلا به ضایعات تناسلی فعال یا علائم پروردومال است که باعث کاهش ریسک انتقال HSV به نوزاد، در زنان با کشت مثبت سرویکس در زمان زایمان می‌شود (از ۸ درصد به ۱ درصد)؛ اگرچه این روش از همه موارد انتقال جلوگیری نمی‌کند و موربیدیتی مادری بالاتری دارد.

چون ریسک هرپس نوزادی در مادرانی که اولین اپیزود را طی حاملگی تجربه می‌کنند، بالاتر است، درمان ضد ویروسی، در همه اپیزودهای حاد هرپس تناسلی، طی حاملگی توصیه می‌شود (البته در ماه اول بارداری باید طبق نظر متخصص زنان تصمیم‌گیری شود). دوز استاندارد آسیکلوویر 400mg/TDS/7-10 Days خصوصاً در همه اپیزودهای Initial در تری‌مستر سوم توصیه می‌شود. در زنانی که اپیزود Initial هرپس تناسلی را طی حاملگی تجربه کرده‌اند، درمان نگه‌دارنده با آسیکلوویر از هفته ۳۶ حاملگی به بعد تا زمان زایمان توصیه می‌شود تا عودها و نیاز به سزارین کاهش یابد. این روش توسط American College of Obstetrics & Gynecology توصیه شده است و ممکن است بتوان در زنان با هرپس تناسلی راجعه هم در نظر گرفت.

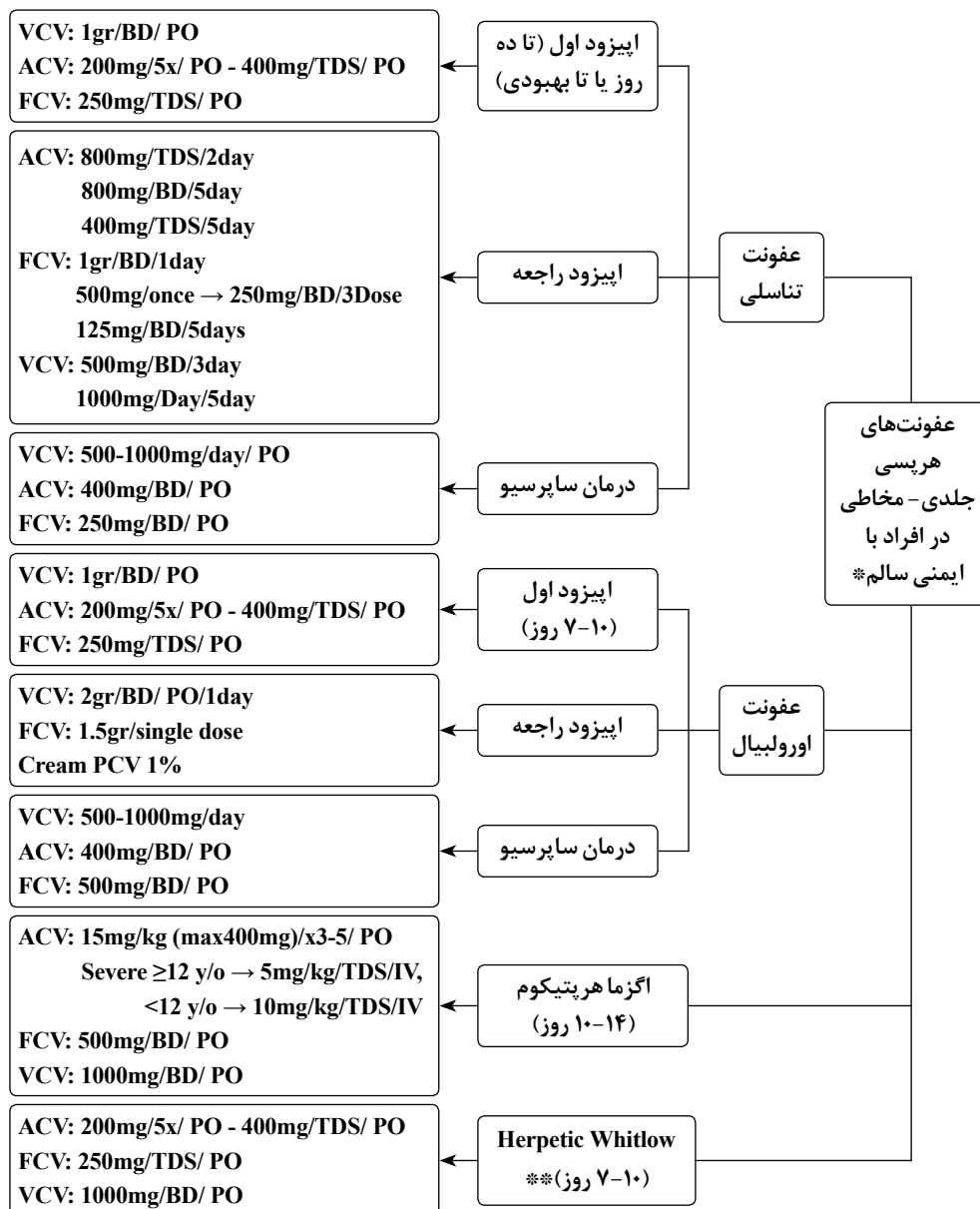
• روش‌های پیشگیری در هرپس تناسلی (۳۹، ۱۲، ۲)

- آموزش به افراد در مورد روش‌های انتقال عفونت، استفاده از کاندوم و همچنین پرهیز از تماس جنسی طی دوره‌های حاد بیماری، در صورتی که یکی از شرکای جنسی از نظر HSV سرونگاتیو و دیگری سروپوزیتیو باشد.

- استفاده از داروهای ضد ویروسی به‌عنوان درمان ساپرسیو مثل والاسیکلوویر و آسیکلوویر (مراجعه به قسمت درمان).

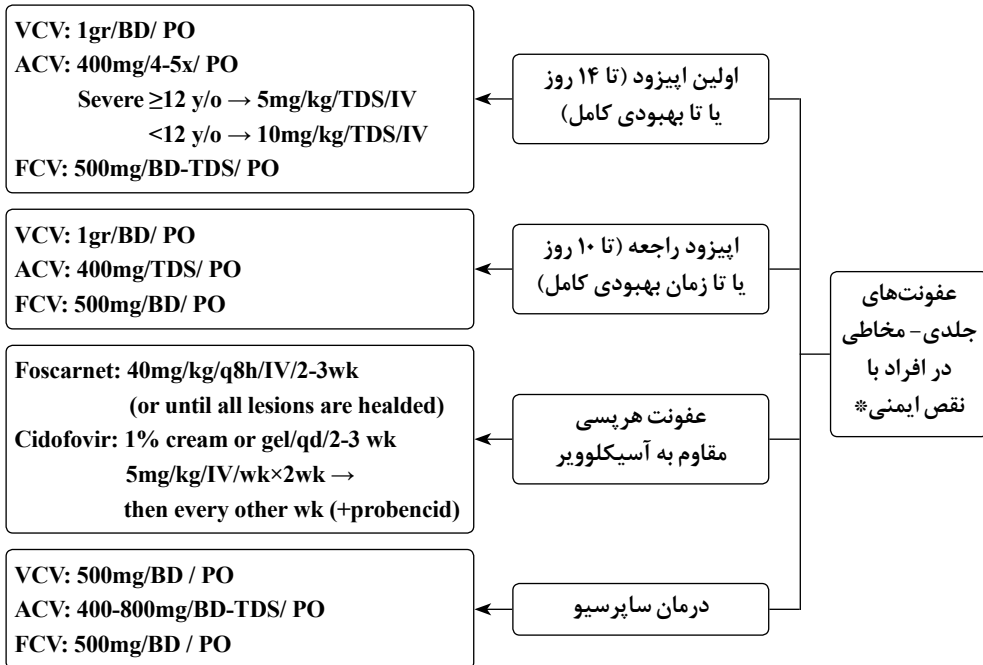
- واکسن‌های ضد HSV: همچنان تحقیقات زیادی روی ایجاد واکسن‌هایی برای پیشگیری و یا درمان عفونت HSV، در حال انجام است؛ اگرچه هنوز موفقیت آن‌ها به‌اندازه واکسن‌های ایجادشده در مورد VZV نبوده و تاکنون واکسنی که علیه عفونت‌های HSV-1 و HSV-2 محافظت‌کننده باشد، ساخته نشده است.

الگوریتم ۱- درمان عفونت‌های هرپسی جلدی- مخاطی در افراد با ایمنی سالم



* به توضیحات کامل‌تر در متن رجوع شود.
** درمان فولیکولیت هرپسی و هرپس گلاڈیاتوروم در موارد شدید نیز مشابه است.

الگوریتم ۲- درمان عفونت‌های هرپسی جلدی - مخاطی در افراد مبتلا به نقص ایمنی زمینه‌ای



* به توضیحات کامل‌تر در متن رجوع شود.

منابع

- 1- Mendoza N, Madkan V, Sra K, Willison B, Morrison LK, Tyring SK. Human Herpesviruses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Text book of dermatology. MOSBY ELSEVIER; 2012. pp. 1321-34.
- 2- Schiffer JT, Corey L. Herpes simplex virus infections. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell Principles and practice of infectious diseases. Saunders Elsevier; 2015. pp. 1712-30.
- 3- James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Diseases of the Skin, clinical dermatology. Elsevier; 2016. pp. 359-77.
- 4- Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. Sex Transm Dis. 2003; 30:797.
- 5- Roberts C. Genital herpes in young adults: changing sexual behaviours, epidemiology and management. Herpes 2005; 12:10.
- 6- Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW 3rd, et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. Clin Infect Dis 2013; 56:344.
- 7- Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. Lancet. 2007; 370:2127-37.
- 8- Bradley H, et al: Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2—United States, 1999-2010. J Infect Dis 2014; 209:325.
- 9- Tayyebi D, Sharifi S. Seroepidemiology of infection with herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV1 and HSV2) among asymptomatic university students attending Islamic Azad University of Kazeroun, southwest of Iran. Iran J Clinic Infect Dis. 2010; 5(2):84-88.
- 10- Rezaei-Chaparpordi S, Assmar M, Amirmozafari N, Modiri L, Massiha A, Shokri -Fashtali S, holizadeh Z, Akbari S. Seroepidemiology of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 in Northern Iran. Iranian J Publ Health. 2012; 41:75-79.
- ۱۱- هدایت مفیدی سید محمد، مرادی عبدالوهاب، سعیدی محسن، بهنام پور ناصر، عرب یار محمدی جواد. سرو اپیدمیولوژی هرپس سیمپلکس تیپ ۱ در مراجعین به آزمایشگاه‌های شهر گرگان سال ۱۳۸۵. مجله علوم آزمایشگاهی دانشگاهی دانشکده پیراپزشکی گرگان. ۱۳۸۷؛ ۲ (۱):۵۶-۵۱.
- 12- Marques AR, Straus SE. Herpes Simplex. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw Hill; 2008. pp. 1873-85.
- 13- Sterling JC. Virus infections. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Textbook of Dermatology. Wiley BlackWell; 2010. pp. 33.14-33.22.
- 14- Douglas RG Jr, Couch RB. A prospective study of chronic herpes simplex virus infection and recurrent herpes labialis in humans. J Immunol 1970; 104:289.
- 15- Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (1). N Engl J Med 1986; 314:686.
- 16- Yuan W, Dasgupta A, Cresswell P. Herpes simplex virus evades natural killer T cell recognition by suppressing CD1d recycling. Nat Immunol. 2006; 7:835-42.
- 17- King DL, Steinhauer W, García-Godoy F, Elkins CJ. Herpetic gingivostomatitis and teething difficulty in infants. Pediatr Dent 1992; 14:82.
- 18- Whitley RJ, Gnann Jr JW. Herpes Simplex Virus. In: Tyring SK, Moore AY, Lupi O, editors. Mucocutaneous Manifestations of Viral Diseases. Informa Healthcare; 2010. pp. 65-97.
- 19- Grossman ME, Fox LP, Kovarik C, Rosenbach M. Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host. Springer; 2012. pp. 131-61.
- 20- Toback AL, Grossman ME. Chronic intraoral herpes simplex infection in renal transplant recipients. Transplant Proc. 1986; 18:966-9.

- 21- Grossman ME, Stevens AW, Cohen PR. Herpetic geometric glossitis. *N Engl J Med*. 1993;329:1859-60.
- 22- Cohen PR, Kazi S, Grossman ME. Herpetic geometric glossitis: a distinctive pattern of lingual herpes simplex virus infection. *South Med J*. 1995;88:1231-5.
- 23- Burgoyne M, Burke W. Atypical herpes simplex infection in patients with acute myelogenous leukemia recovering from chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:1125.
- 24- Husak R, Tebbe B, Goerd S, et al. Pseudotumour of the tongue caused by herpes simplex virus type 2 in an HIV-1 infected immunosuppressed patient. *Br J Dermatol*. 1998;139:118-21.
- 25- Patel AB, Rosen T. Herpes vegetans as a sign of HIV infection. *Dermatol Online J*. 2008;14(4):6.
- 26- Römer A, Greiner A, Enk A, Hartschuh W. Herpes simplex vegetans: atypical genital herpes infection with prominent plasma cell infiltration in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:865-7.
- 27- Mosunjac M, Park J, Wang W, et al. Genital and perianal herpes simplex simulating neoplasia in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDs*. 2009;23(3):153-8.
- 28- Lieb JA, Brisman S, Herman S, Macgregor J, Grossman ME. Linear erosive herpes simplex virus infection in immunocompromised patients: the "knife-cut sign". *Clin Infect Dis*. 2008;47:1440-1.
- 29- Basse G, Mengelle C, Kamar N, et al. Disseminated herpes simplex type-2 (HSV-2) infection after solid-organ transplantation. *Infection*. 2008;36:62-4.
- 30- Dinotta F, De Pasquale R, Nasca MR, Tedeschi A, Micali G. Disseminated herpes simplex infection in a HIV+ patient. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144:205-9.
- 31- Arkin LM, Castelo-Soccio L, Kovarik C. Disseminated herpes simplex virus (HSV) hepatitis diagnosed by dermatology evaluation. *Int J Dermatol*. 2009;48:1017-29.
- 32- Castelo-Soccio L, Bernardin R, Stern J, Goldstein SA, Kovarik C. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus with intralesional cidofovir. *Arch Dermatol*. 2010;146(2):124-6.
- 33- Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, Sarisky RT, Sutton D. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decade of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:114-28.
- 34- Ebadi A, Abdollahimajd F, Nazari S, Nasiri S. Refractory ulcerative lesions on lips and nose of a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Clinic Infect Dis*. 2012; 8(1): 34-6.
- 35- Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 2009;361:1376-85.
- 36- Flagg EW, Weinstock H. Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in the United States, 2006. *Pediatrics*. 2011;127:e1-8.
- 37- Kimberlin DW, Baley J. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics*. 2013; 131:e635-e646.
- 38- Baker CJ. Red book atlas of pediatric infectious diseases. American Academy of Pediatrics; 2013. pp. 208.
- 39- Foley E, Clarke E, Beckett VA, Harrison S, Pillai A, FitzGerald M, Owen P, Low-Beer N, Patel R. Management of genital herpes in pregnancy. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. 2014. pp. 1-26. (<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/management-genital-herpes.pdf>).
- 40- Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ* 1997; 314:1800.
- 41- Nasser M, Fedorowicz Z, Khoshnevisan MH, Shahiri Tabarestani M. Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006700.
- 42- Hudson B, Powell C. Towards evidence based medicine for paediatricians. Does oral aciclovir improve clinical outcome in immunocompetent children with primary herpes simplex gingivostomatitis? *Arch Dis Child* 2009; 94:165.

- 43- Ducoulombier H, Cousin J, Dewilde A, et al. [Herpetic stomatitis-gingivitis in children: controlled trial of acyclovir versus placebo]. *Ann Pediatr (Paris)* 1988; 35:212.
- 44- Cataldo F, Violante M, Maltese I, et al. [Herpetic gingivostomatitis in children: the clinico-epidemiological aspects and findings with acyclovir treatment. A report of the cases of 162 patients]. *Pediatr Med Chir* 1993; 15:193.
- 45- Mueller R, Weigand KH. The treatment of herpetic gingivostomatitis with aciclovir suspension. *Der Kinderarzt* 1988; 19:1189.
- 46- Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med*. 2008;168:1137-1144.
- 47- Lebwohl MG, Birth-Jones J, Heymann WR, Coulson I. *Treatment of Skin Disease*. Elsevier; 2014. pp. 304-13.
- 48- Mahler V. Herpes simplex. In: Williams HC, Bigby M, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, Dellavalle RP, Ran Y, Furue M, editors. *Evidence-based Dermatology*. Wiley BlackWell; 2014. pp. 396-400.
- 49- Spruance S, Aoki FY, Tyring S, et al. Short-course therapy for recurrent genital herpes and herpes labialis: entering an era of greater convenience, better treatment adherence, and reduced cost. *J Fam Pract*. 2007;56:30-36.
- 50- Zachary CB, Rofagha R. Laser Therapy. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Text book of dermatology*. MOSBY ELSEVIER; 2012. pp. 2272-77.
- 51- Clayton AS, Stasko T. Surgical Complications and Optimizing Outcomes. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Text book of dermatology*. MOSBY ELSEVIER; 2012. pp. 2461.
- 52- Rooney JF, Bryson Y, Mannix ML, et al. Prevention of ultraviolet-light-induced herpes labialis by sunscreen. *Lancet* 1991; 338:1419.
- 53- Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1-137.
- 54- Spruance SL, Tyring SK, Smith M, Meng TC. Application of a topical immune response modifier, resiquimod gel, to modify the recurrence rate of recurrent genital herpes: a pilot study. *J Infect Dis*. 2001;184:196-200.
- 55- French LE, Prins C. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Text book of dermatology*. MOSBY ELSEVIER; 2012. pp. 319-23.
- 56- Fidler PE, Mackool BT, Schoenfeld DA, et al. Incidence, outcome, and long-term consequences of herpes simplex virus type 1 reactivation presenting as a facial rash in intubated adult burn patients treated with acyclovir. *J Trauma* 2002; 53:86.
- 57- White ML, Chodosh J. Herpes Simplex Virus Keratitis: A Treatment Guideline - 2014. *American Academy of Ophthalmology* 2014; 1-69. Available at: <http://www.aaao.org/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline>.
- 58- Barnes SD, Hallak J, Pavan-Langston D, Azar DT. Microbial Keratitis. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell Principles and practice of infectious diseases*. Saunders Elsevier; 2015. pp. 1409-1411.
- 59- Aoki FY. Antivirals against Herpes Viruses. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell Principles and practice of infectious diseases*. Saunders Elsevier; 2015. pp. 546-62.
- 60- Baden LR, Dolin R. Antiviral Chemotherapy, Excluding Antiretroviral Drugs. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill; 2015. pp. 215.e1-e11.
- 61- Hirokawa D, Woldow A, Lee SN, Samie F. Treatment of recalcitrant herpes simplex virus with topical imiquimod. *Cutis* 2011; 88: 276-7.

-
- 62- American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.432.
- 63- Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, Lorch SA. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. Pediatrics 2011; 128:1153.
- 64- Kimberlin DW. When should you initiate acyclovir therapy in a neonate? J Pediatr 2008; 153:155.

ویروس واریسلا زوستر

ویروس واریسلا زوستر (VZV)^۱ (۱، ۲)

VZV ویروسی منحصربه‌فرد است که در سرتاسر دنیا وجود دارد و عامل دو بیماری با تظاهرات بالینی متفاوت شامل واریسلا زوستر (آبله‌مرغان)^۲ و هرپس زوستر (زونا)^۳ است. عفونت اولیه با VZV منجر به آبله‌مرغان می‌شود و بعد از عفونت اولیه یا واکسیناسیون، این ویروس درون سلول‌های گانگلیون ریشه خلفی حسی نهفته باقی می‌ماند و به دنبال فعال شدن مجدد به اعصاب حسی پوست مهاجرت کرده و منجر به بیماری زونا می‌شود.

■ اپیدمیولوژی (۱-۱۷)

Varicella Zoster Virus
• جزء هرپس ویروس‌ها (DNA) • عفونت اولیه ← واریسلا • فعال شدن مجدد ← زونا

• **آبله‌مرغان:** یکی از عفونت‌های شایع در کودکان است و ۹۰ درصد موارد در کودکان کمتر از ۱۳ سال رخ می‌دهد. این عفونت در هر دو جنس و تمامی نژادها دیده می‌شود. پیک عفونت در اواخر زمستان و اوایل بهار است که می‌تواند مرتبط با فاکتورهای محیطی و یا اجتماعی باشد. اگرچه در کودکان، بیشتر رخ می‌دهد اما بالغینی

که در نواحی گرمسیر زندگی می‌کنند، بیشتر از بالغین سایر مناطق جغرافیایی مبتلا می‌شوند. بعد از ظهور واکسیناسیون علیه واریسلا، پیک سنی عفونت از ۹-۵ سال به ۱۴-۱۰ سال تغییر پیدا کرده و با وجود فوایدی که در کاهش عوارض و مرگومیر بچه‌ها داشته است، گفته می‌شود که واکسیناسیون گسترده علیه واریسلا، می‌تواند باعث بروز عفونت در سن بالاتر و احتمال عوارض بیشتر شود^۴. از طرفی طبق تجربه متخصصین عفونی، در ایران نیز به علت رعایت اصول بهداشتی، احتمال ابتلا افراد به آبله‌مرغان در کودکی کمتر شده و میزان بروز آن در بالغین در حال افزایش است.

• **بیماری زونا:** به‌صورت اسپورادیک در سرتاسر سال و بدون ارجحیت فصلی رخ می‌دهد و وقوع آن مستقل از شیوع واریسلا است. اگرچه در همه سنین می‌تواند رخ دهد اما ریسک فاکتور قوی آن سن بالاست، به‌طوری‌که در بین بیماران بالای ۷۵ سال میزان آن ۴ برابر بیشتر است؛ در یک بررسی اپیدمیولوژیک ۶ ساله از نظر بیماری‌های پوستی شایع در سالمندان (بالای ۶۵ سال) بستری در بخش پوست بیمارستان لقمان، شیوع زونا ۱۱،۲ درصد بود که

1. VZV; Varicella Zoster Virus

2. Chickenpox

3. Shingles

۴. جهت تأیید نیاز به بررسی و مطالعات بیشتر و طولانی‌تری است.

نسبت به بیماری‌های دیگر، بالاترین میانگین سنی را داشت (۷۳،۶ سال). در کل، افراد با سابقه ابتلا به آبله‌مرغان، در طول زندگی خود، تقریباً ۳۰-۲۰ درصد شانس ابتلا به زونا دارند. سایر ریسک فاکتورهای زونا عبارتند از: استرس‌های روحی، ترومای فیزیکی، سابقه خانوادگی زونا، وجود بیماری‌های همراه مثل بیماری مزمن کلیه و ریه، نقص ایمنی زمینه‌ای مانند HIV، پیوند مغز استخوان، لوسمی، لنفوم و استفاده از کموتراپی و کورتیکواستروئیدها. از سایر مواردی که ممکن است در افزایش ریسک زونا دخیل باشند می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: جنس مؤنث، دیابت، بیماری‌های اتوایمیون مانند آرتریت روماتوئید و بیماری‌های التهابی روده خصوصاً به علت مصرف داروهای ایمونوساپرسیو و نیز مهارکننده‌های $TNF-\alpha$ ^۱، پلی مورفیسیم ژن اینترلوکین ۱۰ (IL-10)^۲ و مصرف استاتین‌ها. هرپس زوستر می‌تواند در ۲ سال اول زندگی کودکانی رخ دهد که مادرانشان در دوران بارداری دچار آبله‌مرغان شده‌اند؛ این کودکان احتمالاً در رحم مادر دچار عفونت اولیه شده و در اوایل زندگی با فعالیت مجدد ویروس، به زونا مبتلا می‌شوند.

■ پاتوژنز (۱۸، ۱-۵)

● **آبله‌مرغان:** اگرچه ویروس آبله‌مرغان معمولاً از طریق قطرات تنفسی آلوده از راه هوا^۳ انتقال می‌یابد، اما به دنبال تماس مستقیم با مایع وزیکول‌ها نیز منتقل می‌شود. دوره کمون آن (از زمان تماس تا ظهور راش)، ۱۵-۱۴ روز (متغیر بین ۲۰-۱۰ روز) است. آبله‌مرغان بسیار مسری است و ۹۰-۷۰ درصد تماس‌های خانگی منجر به عفونت بالینی می‌شود. افراد مبتلا از ۴۸ ساعت قبل از ظهور ضایعات تا تشکیل کراست روی تمام آن‌ها (حدوداً ۵-۴ روز بعد) عفونی هستند. طی عفونت اولیه، ۴-۲ روز بعد از تکثیر VZV درون غدد لنفاوی ناحیه نازوفارنکس، ویرمی اولیه رخ می‌دهد و بعد از تکثیر آن در سیستم رتیکولواندوتلیال مثل کبد و طحال، ویرمی ثانویه رخ داده و ویروس به تمام ارگان‌ها منتقل می‌شود (حدوداً ۱۶-۱۴ روز بعد از تماس)؛ طی این دوره، ویروس از طریق تهاجم به سلول‌های اندوتلیال مویرگی، وارد اپیدرم نیز می‌شود و در نهایت به سلول‌های گانگلیون ریشه خلفی مهاجرت کرده و در آنجا به صورت نهفته باقی می‌ماند.

● **بیماری زونا:** به دنبال فعال شدن مجدد ویروس واریسلا زوستر (به صورت خودبه‌خود یا به دنبال یک محرک) رخ می‌دهد. مکانیسم دقیق فعال شدن مجدد VZV، هنوز نامشخص است. ویروس در گانگلیون ریشه خلفی تکثیر پیدا کرده و منجر به گانگلیونیت دردناک می‌شود. مایع

1. $TNF-\alpha$; Tumor necrosis factor alpha

2. IL-10; Interleukin-10

3. Air born droplet

وزیکول‌های افراد مبتلا به زونا، می‌تواند باعث انتقال VZV به افراد سرونکاتیو شده و در این افراد منجر به بروز بیماری آبله‌مرغان (نه زونا) شود. زونا نسبت به آبله‌مرغان کمتر مسری و شانس انتقال آن در تماس‌های خانگی حدوداً ۱۵ درصد است.

پاتوژن واریسلا و زونا
• انتقال از راه ترشحات تنفسی یا تماس مستقیم با ضایعات • تکثیر اولیه ویروس در نازوفارنکس و غدد لنفاوی ناحیه‌ای • ویرمی اولیه و ثانویه و شروع علائم بالینی • عفونت اولیه به‌صورت واریسلا حدود ۱۶-۱۴ روز بعد از ورود ویروس • نهفته شدن ویروس در گانگلیون ریشه خلفی و در صورت فعال شدن مجدد، بروز بیماری زونا

■ علائم بالینی

• آبله‌مرغان: (۱۹، ۱۸، ۴-۱)

درکل این بیماری در کودکان با ایمنی سالم، خوش‌خیم و محدود است. ۲-۱ روز قبل از شروع ضایعات جلدی-مخاطی، کودک دچار تب خفیف، بی‌حالی و میالژی می‌شود (این علائم پرودرومال در بالغین شایع‌تر از کودکان است). هالمارک بیماری وجود ضایعات جلدی در مراحل مختلف به‌صورت هم‌زمان (ماکول، پاپول، وزیکول‌های خارش‌دار و کراست) است.

علائم بالینی واریسلا
• پرودروم خفیف به مدت ۲-۱ روز خصوصاً در بالغین • راش ژانرالیزه طی چند روز شامل ضایعات در مراحل مختلف: ماکول، پاپول، وزیکول و کراست روی بعضی ضایعات • ظهور راش پوستی ابتدا روی صورت و اسکالپ و سپس تنه و اندام‌ها

راش پوستی از اسکالپ و صورت شروع شده و به تنه و اندام‌ها گسترش می‌یابد. در این مرحله، احتمال درگیری مخاطات شامل اوروفارنکس، ملتحمه، قرنیه، مجاری تنفسی و واژن نیز

وجود دارد (تصاویر ۳۰ و ۳۱). روی ضایعات قدیمی‌تر کراست تشکیل شده و معمولاً کراست‌ها ظرف ۷-۱۴ روز بعد از شروع عفونت به‌طور کامل بهبود می‌یابند (ممکن است یک اسکار فرورفته کوچک به‌جای بگذارند).

آبله‌مرغان در بالغین و نوجوانان (نسبت به کودکان) شدیدتر و شیوع پنومونی نیز در این گروه بالاتر است که در صورت عدم درمان، ۳۰-۱۰ درصد احتمال مرگومیر وجود دارد. در صورت وجود نقص ایمنی زمینه‌ای خصوصاً نقص ایمنی سلولی، ضایعات اغلب هموزایک، نکروتیک و زخمی می‌شوند، تعداد ضایعات بیشتر و بهبودی آن‌ها طولانی‌تر است (تصویر ۳۲)؛ از طرفی ریسک عوارضی چون پنومونی، هیپاتیت و آنسفالیت واریسلایی نیز در این افراد شایع‌تر است. درجه نقص ایمنی که منجر به آبله‌مرغان شدید شود، هنوز مشخص نیست (مواردی از واریسلای شدید حتی در کودکان سالم که تحت درمان کوتاه‌مدت با استروئید خوراکی و یا حتی استنشاقی بوده‌اند، نیز دیده شده است).

♦ عوارض آبله‌مرغان و شرایط خاص (۲۱، ۲۰، ۱۸، ۴-۱)

گروه‌های در معرض خطر عوارض آبله‌مرغان (۱۸)
• افراد بالای ۱۵ سال • شیرخواران کمتر از یک سال • نقص ایمنی • بارداری • نوزاد مادرانی که ۵ روز قبل از زایمان تا ۲ روز بعد از آن دچار راش شده‌اند.

□ **عفونت‌های باکتریال:** شایع‌ترین عارضه بیماری، عفونت باکتریال ضایعات جلدی و افزایش احتمال اسکار است (تصویر ۳۳). عفونت اغلب با ارگانیسم‌های گرم مثبت (استافیلوکوک و استرپتوکوک) و تقریباً دو هفته بعد از ظهور راش رخ می‌دهد. به‌ندرت استئومیلیت، عفونت‌های عمقی، سپتی سمی یا پنومونی باکتریال نیز ممکن است، رخ دهد.

□ **عوارض نورولوژیک:** شایع‌ترین عارضه جلدی آبله‌مرغان، درگیری CNS است. ○ آتاکسی مخچه‌ای حاد: تقریباً در ۱/۴۰۰۰ کودکان کمتر از ۱۵ سال رخ می‌دهد. حدوداً ظرف ۱ تا ۳ هفته از شروع اگزانتهم، علائم آن ظاهر می‌شوند که عبارتند از: آتاکسی، استفراغ، سرگیجه و سردرد، ترمور، تب و اختلال تکلم. در بررسی CSF، لنفوسیتوز و افزایش سطح پروتئین دیده می‌شود و PCR آن، از نظر VZV DNA مثبت است. این بیماری یک عارضه

خوش‌خیم در کودکان است و ظرف ۲-۴ هفته بهبود می‌یابد.

○ آنسفالیت: عارضه نورولوژیک جدی‌تری است که در بالغین می‌تواند کشنده باشد و در ۰,۲-۰,۱ درصد از افراد رخ می‌دهد. علائم آن عبارتند از: کاهش سطح هوشیاری، سردرد، استفراغ، تب و تشنج مکرر. حداقل مدت آن ۲ هفته است.

میزان مرگ‌ومیر حدوداً ۲۰-۵ درصد و میزان عوارض نورولوژیک در صورت زنده ماندن تا ۱۵ درصد است. ○ سایر عوارض نورولوژیک نادر عبارتند از: مننژیت آسپتیک، میلیت عرضی، سندرم گیلن‌باره و سندرم Reye (آنسفالیت+کبد چرب).

□ **پنومونیت واریسلایی:** یک عارضه جدی و تهدیدکننده حیات است که بیشتر در بالغین، مبتلایان به نقص ایمنی زمینه‌ای و خانم‌های باردار در تری‌مستر دوم و سوم رخ می‌دهد. این عارضه معمولاً ظرف ۶-۳ روز از شروع راش و با علائم سرفه، تاکی‌پنه، تنگی نفس و تب تظاهر می‌کند.

□ **سایر عوارض نادرتر:** میوکاردیت، نفریت، هپاتیت، کراتیت، نوریت‌اپتیک، پانکراتیت، واسکولیت و اورکیت.

* شایع‌ترین عوارض واریسل در افراد مبتلا به نقص ایمنی، پنومونی و آنسفالیت می‌باشند.

□ **واریسل در دوران بارداری (۲۴-۲۲، ۳، ۲):** بسته به سن حاملگی، عوارض جنینی آن متفاوت است. ♦ اگر عفونت مادر با VZV قبل از هفته ۲۸ (خصوصاً قبل از هفته ۲۰) رخ دهد، ریسک سندرم واریسلای مادرزادی وجود دارد (تا ۲ درصد ریسک در هفته ۲۰-۱۳).

علائم این سندرم عبارتند از: اسکارهای پوستی (تصویر ۳۴)، اندام‌های هیپوپلاستیک (معمولاً یک‌طرفه و روی اندام تحتانی)، اختلالات چشمی و CNS.

♦ احتمال سقط خودبه‌خودی تا هفته ۲۰ حاملگی حدود ۳ درصد است.

♦ ابتلای مادر به واریسل، از ۵ روز قبل از زایمان تا ۲ روز بعد از آن، ریسک ابتلای نوزاد را افزایش می‌دهد و معمولاً نوزاد در سن ۱۰-۵ روزگی دچار علائم آبله‌مرغان شده که ممکن است شدید و تهدیدکننده حیات باشد (احتمال مرگ‌ومیر تا ۳۰ درصد) (تصویر ۳۵).

♦ در درصدی از موارد که مادر طی بارداری دچار آبله‌مرغان شده است (خصوصاً طی هفته ۳۶-۲۵)، کودک در ۲ سال اول زندگی دچار زونا می‌شود که نشان‌دهنده ابتلای جنین در رحم، به عفونت اولیه و فعال شدن مجدد VZV در دو سال اول زندگی است.

عوارض واریسل

- عفونت باکتریال ثانویه
- پنومونی (ویروسی یا باکتریال)
- تظاهرات نورولوژیک
- سندرم Reye
- بستری و مرگ

سندرم واریسلای مادرزادی

- عفونت مادر طی حاملگی خصوصاً قبل از هفته ۲۰ (حدود ۲ درصد ریسک)
- اسکار پوستی، هیپوپلازی اندام، اختلالات چشم و CNS، وزن کم در زمان تولد

• زونا: (۲۶، ۲۵، ۱-۵)

به دنبال فعال شدن مجدد VZV و مهاجرت از طریق عصب حسی به پوست، هرپس زوستر یا زونا تظاهر می‌یابد. انتشار ضایعات به صورت درماتومال و یک طرفه در مسیر اعصاب حسی کرانیال یا نخاعی می‌باشد. شایع‌ترین درماتوم درگیر، توراسیک است و بعد از آن به ترتیب عبارتند از: کرانیال (عصب تری ژمینال شایع‌ترین عصب درگیر در این درماتوم است)، لومبار و ساکرال.

ممکن است فرد مبتلا ۷۲-۴۸ ساعت قبل از ظهور ضایعات پوستی، دچار علائم پروردرومال همچون درد، خارش، تندرئس و یا گزگز در درماتوم درگیر شود؛ سپس ضایعات جلدی در ابتدا به صورت ماکولوپاپول‌های اریتماتو ظاهر شده که سریعاً وزیکولار شده و اغلب به صورت گروهی و روی یک زمینه اریتماتو قرار گرفته‌اند و گاه تبدیل به تاول می‌شوند (تصاویر ۳۶ و ۳۷). شدت درد با شدت ضایعات جلدی ارتباط دارد و در افراد مسن بیشتر است. در موارد آتیپیک، ظهور وزیکول‌های جدید به مدت ۵-۳ روز ادامه دارد و سپس تبدیل به پوستول شده و بعد از ایجاد کراست، بهبود می‌یابند. بندرت ممکن است بیمار از درد و علائم پروردرومال شاکی باشد، اما هیچ ضایعه جلدی نداشته باشد (Zoster Sine Herpete).

* مدت ضایعات جلدی به سه فاکتور مهم بستگی دارد: سن بیمار، شدت ضایعات و وجود نقص ایمنی زمینه‌ای. در بیماران جوان‌تر، مدت کلی بیماری ۳-۲ هفته است؛ در حالی که در افراد مسن، ممکن است بهبودی ضایعات جلدی تا ۶ هفته یا بیشتر طول کشد. احتمال اسکار به دنبال بهبودی ضایعات در صورت وجود نقص ایمنی زمینه‌ای، سن بالاتر و ضایعات جلدی شدیدتر، بیشتر است.

احتمال درگیری مخاط دهان در زوستر عصب ماگزیلاری یا مندیبولار (تصویر ۳۸) و همچنین درگیری مخاط واژن در زوستر درماتوم S_2 یا S_3 وجود دارد.

سایر علائم زونا بر حسب محل درگیر عبارتند از: (۱):

- زوستر شاخه افتالمیک عصب تری ژمینال (تصویر ۳۹):

- علائم پوستی: اگر ضایعات جلدی در مسیر شاخه‌های نازوسیلیاری دیده شود مثل نوک بینی (علامت هوچینسون)، ریشه بینی و کانتوس داخلی، ریسک درگیری چشمی را افزایش می‌دهد و بیمار باید توسط افتالمولوژیست معاینه شود.

- درگیری چشم: تقریباً ۵۰ درصد بیماران درگیری چشمی دارند که می‌تواند به فرم‌های زیر باشد:
التهاب ملتحمه، اپی اسکلریت، کراتیت، یووئیت، نکروز حاد رتین و نوریت اپتیک
* درگیری چشم می‌تواند در مواردی منجر به اسکار و کوری شود.
- زوستر گانگلیون ژنیکولیت عصب فاسیال: منجر به سندرم رمزی هانت^۱ می‌شود که علائم آن عبارتند از: درد و ضایعات وزیکولار روی کانال گوش خارجی، پرده تیمپان، دو سوم قدامی زبان و یا کام سخت، فلج عصب فاسیال (محیطی)، از دست دادن حس چشایی دو سوم قدامی زبان، خشکی دهان و چشم و در موارد درگیری عصب وستیبولو کوکلنار: وزوز گوش، از دست دادن شنوایی و یا سرگیجه.
- اگرچه VZV، گانگلیون‌های حسی را درگیر می‌کند، می‌تواند به دنبال درگیری سلول‌های شاخ قدامی منجر به فلج حرکتی شود که با درد شدید همراه است.
- سایر اختلالات عصبی عضلانی نادرتر همراه با زونا عبارتند از: سندرم گلین باره، میلیت عرضی و میوزیت.

زونا (هرپس زوستر) (۱۸)
• فعال شدن مجدد VZV • ریسک فاکتورها: سن بالا، سرکوب ایمنی، تماس داخل رحمی با VZV، آبله‌مرغان در سنین کمتر از ۱۸ ماه، استرس‌های روحی و فیزیکی • ضایعات وزیکولار با انتشار درماتومال

- درگیری درماتوم گردنی منجر به ضایعات جلدی در درماتوم گردن، نوروپاتی حرکتی محیطی بازو و ضعف دیافراگم (C₃₋₅) می‌شود.
- درگیری درماتوم توراسیک، با ضایعات جلدی در درماتوم مربوطه، ضعف عضلات شکم و سودوهرنی^۲ جداره شکم همراه است.
- درگیری درماتوم لومبار نیز با ضایعات جلدی در درماتوم مربوطه و نوروپاتی حرکتی محیطی ساق، همراه است.

♦ عوارض زونا و شرایط خاص (۳۱-۲۷، ۴-۱)

- Dysesthetic Post Herpetic Neuralgia (PHN): شایع‌ترین عارضه زونا است که به صورت درد مثل سوزش یا درد خنجری تظاهر می‌کند و بعد از بهبودی ضایعات به مدت بیش از یک ماه باقی می‌ماند و ممکن است شب‌ها یا با تغییرات دمایی بدتر شود. PHN تقریباً در ۲۰-۱۰ درصد از موارد رخ می‌دهد و با افزایش سن، شیوع و شدت آن افزایش می‌یابد.

1. Ramsay hunt syndrome

2. Pseudohernia

- عفونت باکتریال ثانویه و اسکار ضایعات جلدی
- درگیری CNS به صورت مننژوانسفالیت یا انسفالیت
- درگیری کبد و ریه به صورت هپاتیت و پنومونیت
- اسپاسم کولون، یبوست، کاهش تون اسفنکتر آنال، احتباس ادراری، هماچوری و پیوریتر
- زوستر ساکرال، لومبار و گاه توراسیک (T_{6-12})
- نکرور استخوان آلئولار مندیبول و ماگزیا؛ ممکن است ۳۰ روز بعد از زوستر شاخه‌های مربوطه رخ دهد و می‌تواند محدود یا وسیع باشد به گونه‌ای که منجر به از دست دادن دندان‌ها شود.
- واسکولوپاتی مغزی: به ندرت ممکن است هفته‌ها تا ماه‌ها (متوسط ۷ هفته) بعد از اپیزود زوستر شاخه اول عصب تری‌ژمینال، به دنبال واسکولوپاتی مغزی، همی پارزی تأخیری سمت مقابل، تغییر وضعیت هوشیاری، آفازی، آتاکسی و از دست دادن دید تک‌چشمی رخ دهد.
- زوستر منتشر^۱: وقتی بیش از ۲۰ ضایعه جلدی خارج از درماتوم مبتلا وجود داشته باشد؛ که در افراد مسن یا ناتوان خصوصاً با بدخیمی‌های لنفورتیکولار یا AIDS^۲ دیده می‌شود.
- ریسک فاکتور مهم در پیشگویی این فرم بیماری، سطح پایین آنتی‌بادی سرمی علیه VZV است. ضایعات خارج از درماتوم معمولاً گروهی نیستند و اغلب نافدار بوده و ممکن است هموراژیک نیز باشند. قابل ذکر است که این فرم بیماری حتی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی زمینه‌ای، به ندرت کشنده است.
- نقص ایمنی: در بیماران مبتلا به لوسمی و لنفوم، HIV و یا تحت درمان با داروهای ایمنوساپرسیو مثل استروئید خوراکی، داروهای شیمی‌درمانی، سیکلوسپورین، سیرولیموس و هم‌چنین داروهای مهارکننده $TNF-\alpha$ ، ریسک زونا بالاتر است. در این افراد احتمال زخمی یا نکروتیک شدن ضایعات، اسکار و زوستر مولتی درماتومال^۳ بیشتر (تصویر ۴۰)؛ و مزمن شدن ضایعات و PHN نیز شایع‌تر است.
- دو الگوی آتیپیک زوستر در افراد مبتلا به AIDS عبارتند از:
- ضایعات اکتیمایی به صورت زخم‌های Punched Out با کراست مرکزی
- ضایعات وروکوز (تصویر ۴۱)
- ضایعات آتیپیک، خصوصاً فرم وروکوز ممکن است با مقاومت به آسیکلوویر همراه باشد.
- زوستر در حاملگی: شواهدی مبنی بر همراهی زوستر با افزایش ریسک واریسلای مادرزادی و نیز بیماری عارضه دار در مادر، وجود ندارد.
- * در خانم باردار مبتلا به زوستر افتالمیک یا همراه با درد یا راش شدید (برای مثال < 50

1. Disseminated zoster

2. AIDS; Acquired immune deficiency syndrome

3. Herpes zoster duplex bilateral

ضایعه) جهت تسریع بهبودی و کاهش شدت درد (در موارد نوریت حاد)، درمان با آسیکلوویر توصیه می‌شود.

■ تشخیص‌های افتراقی (۱-۳)

۱. آبله‌مرغان

- اگزانتهم‌های انتروویروسی خصوصاً ناشی از کوکساکسی ویروس‌ها: معمولاً اواخر تابستان و اوایل پاییز دیده می‌شوند. ضایعات جلدی بیشتر موربیلی‌فرم همراه با جزء هموراژیک هستند تا وزیکولار؛ همچنین ضایعات اوروفارنکس و کف دست و پا نیز دیده می‌شوند که در افتراق از آبله‌مرغان کمک‌کننده است.

- عفونت منتشر هرپسی: معمولاً در زمینه یک بیماری پوستی مثل درماتیت آتوپیک یا اگزما رخ می‌دهد.
- آبله^۱: ضایعات جلدی در یک مرحله هستند، برخلاف ضایعات آبله‌مرغان که در مراحل مختلف و به‌صورت هم‌زمان دیده می‌شوند. همچنین وجود خارش، درد و تب خفیف به تشخیص آبله‌مرغان کمک می‌کند.

- PLEVA^۲

۲. زونا

- عفونت هرپسی زوستری فرم: اغلب در یک محل عود می‌کند و تعداد ضایعات و درد کمتر است.
- عفونت‌های باکتریال پوست
- درماتیت تماسی لوکالیزه
- فیتوفوتودرماتیت

■ تشخیص (۱-۳)

تشخیص آبله‌مرغان و زونا، بر اساس شرح حال و معاینه فیزیکی است و در موارد مشکوک می‌توان از اسمیر تزانک یا PCR استفاده کرد. PCR روش آزمایشگاهی انتخابی برای تشخیص است. در مورد ضایعات آتپیک خصوصاً در زمینه نقص ایمنی، انجام بیوپسی و بررسی هسیتوپاتولوژی توصیه می‌شود.

■ درمان (الگوریتم‌های ۳ و ۴)

• آبله‌مرغان (۱-۴، ۲۲، ۳۲-۴۰)

- بچه‌های سالم کمتر از ۱۲ سال:

1. Smallpox

2. PLEVA; Pityriasis lichenioides et varioliformis acuta

درمان علامتی و شامل موارد زیر است:

♦ استفاده از استامینوفن به عنوان تب‌بر (استفاده از سالیسیلات‌ها ممنوع است)

♦ آنتی‌هیستامین‌های خوراکی

♦ لوسیون کالامین

♦ حمام ولرم

♦ کوتاه کردن ناخن‌ها

♦ در صورت وجود عفونت باکتریال ثانویه، درمان با آنتی‌بیوتیک خوراکی مناسب

* نکته: در موارد شدید بیماری مثل موارد ثانویه بعد از تماس با مورد اول در خانواده، می‌توان ظرف مدت ۲۴ ساعت اول ظهور ضایعات، درمان با آسیکلوویر خوراکی را شروع کرد.
- کودکان مبتلا به بیماری‌های مزمن^۱ یا اختلالات ریوی:

- Acyclovir 20 mg/kg(max 800 mg)/QID/PO/5 days

- Valacyclovir** 20 mg/kg(max 1gr)/TDS/ PO /5 days

** والاسیکلوویر در کودکان ۱۷-۲ سال برای درمان واریسلا مورد تأیید FDA می‌باشد.

* نکته: درمان باید ظرف ۷۲-۲۴ ساعت از ظهور ضایعات شروع شود.

- افراد بالغ و نوجوان (≤ 13 سال) با ایمنی سالم:

- Acyclovir 800 mg/4-5x/ PO /5-7 days

* نکته ۱: شروع درمان در ۷۲-۲۴ ساعت اول بعد از ظهور ضایعات، باعث کاهش مدت و شدت آبله‌مرغان می‌شود.

* نکته ۲: افراد سیگاری مبتلا به بیماری‌های قلبی- ریوی (به‌جز آسم)، در خطر پنومونیت واریسلایی هستند که می‌تواند سریعاً پیشرفت کند و کشنده باشد؛ بنابراین بالغین مبتلا به واریسلا با حداقل یک ریسک فاکتور دیگر، باید با معاینه فیزیکی، پالس اکسی‌متری و رادیوگرافی قفسه سینه ارزیابی شوند.

- پنومونی و سایر عوارض واریسلا: بسته به شدت بیماری و فاکتورهای فردی، درمان به‌صورت خوراکی یا وریدی تجویز می‌شود.

- Acyclovir 800 mg/5x/ PO /7-14 days

10 mg/kg (500mg/m2)/Q8h/IV/7-14 days

۱. درماتیت اتوپیک، داربر، اکتیوز، دیابت، سیستمیک فیبروزیس، بیماری‌های متابولیک، درمان با سالیسیلات‌ها و غیره.

* نکته ۱: در آتاکسی مخچه‌ای حاد می‌توان درمان خوراکی تجویز کرد اما در عوارضی مثل درگیری احشاء (پنومونیت، آنسفالیت، هپاتیت و ...)، حتی درگیری جلدی-مخاطی شدید و وسیع یا در موارد عدم تحمل خوراکی، درمان باید به صورت وریدی تجویز شود.

* نکته ۲: در صورت بستری، بیمار باید ایزوله شود و نباید در بخش بیماران مبتلا به نقص ایمنی یا بخش اطفال بستری شود.

- نقص ایمنی

- o Mild varicella or mild compromised
- Acyclovir 800 mg/5x/ PO /7-10 days
- o Severe varicella or severe compromised
- Acyclovir 10 mg/kg (500mg/m²)/TDS/IV

* نکته ۱: درمان وریدی را تا ۲ روز بعد از توقف ظهور وزیکول‌های جدید ادامه داده و سپس درمان خوراکی (آسیکلوویر یا والاسیکلوویر) به مدت حداقل ۱۰ روز یا تا زمان بهبودی ضایعات تجویز می‌شود.

* نکته ۲: در افراد مبتلا به HIV نیز در صورت نداشتن عوارض و درگیری احشاء، می‌توان درمان‌های خوراکی تجویز کرد:

- Valacyclovir 1000 mg/TDS/PO
- Acyclovir 800 mg/Q4h/PO
- Famciclovir 500 mg/TDS/PO

* نکته ۳: در موارد مقاوم به آسیکلوویر می‌توان از فوسکارنت استفاده کرد.

- Foscarnet 40mg/kg/Q8h/IV/Until lesions are healed

- عفونت نوزادی: طبق نظر متخصصین اطفال

- Acyclovir 10 mg/kg(500mg/m²)/Q8h/IV/10 days

- دوران بارداری: طبق نظر متخصصین زنان و عفونی

- o Severe varicella, pneumonia or disseminated disease
- Acyclovir 10 mg/kg/TDS/IV

- * نکته ۱: درمان وریدی را باید تا توقف ظهور ضایعات جدید (معمولاً ظرف ۷۲-۴۸ ساعت) ادامه داد و سپس درمان خوراکی تا اتمام کل دوره درمان (۱۰-۷ روز) تجویز شود.
- * نکته ۲: در صورت ابتلا به آبله مرغان بعد از هفته ۳۵ حاملگی یا زنان در ریسک زایمان زودرس، بیمار باید بستری و درمان به صورت وریدی تجویز و همچنین از نظر پنومونی بررسی شود.
- * نکته ۳: طبق نظر متخصصین زنان و عفونی، در واریسلای بدون عارضه طی حاملگی در صورت نیاز، آسیکلوویر خوراکی (800 mg/5x/7 days) تجویز می شود.

• زونا (۴۲، ۴۱، ۳۹، ۵-۱)

اساس درمان، داروهای ضد ویروسی هستند و بهترین زمان شروع درمان، ظرف ۷۲ ساعت اول ظهور ضایعات است؛ اما شروع درمان تا ۷ روز بعد از بروز ضایعات نیز مفید است. - ایمنی طبیعی: داروهای مورد تأیید FDA عبارتند از:

- Valacyclovir 1 gr/TDS/ PO /7-10 Days
- Acyclovir 800 mg/5x/ PO /7-10 Days
- Famciclovir 500 mg/TDS/ PO /7-10 Days

* نکته: والاسیکلوویر و فامسیکلوویر در کاهش شیوع و مدت PHN اثری مشابه یکدیگر (و مشابه یا بهتر از آسیکلوویر) دارند.

- نقص ایمنی زمینه‌ای: بسته به شدت زونا و شدت نقص ایمنی، درمان به صورت خوراکی یا وریدی تجویز می شود.

- Acyclovir 800 mg/5x/ PO /7-10 Days or longer
10mg/kg (500mg/m2)/Q8h/IV/7-10 Days
or until lesions are healed
- Valacyclovir 1 gr/TDS/ PO /7-10 Days or longer
- Famciclovir 500 mg/TDS/ PO /7-10 Days or longer

* نکته: در موارد مقاوم به آسیکلوویر، از فوسکارنت یا سیدوفوویر استفاده می شود.

- زونای افتالمیک: بر اساس شدت درگیری، شرایط بیمار و نظر افتالمولوژیست درمان‌های زیر قابل تجویز است.

- Acyclovir 800 mg/5x/PO/7-10 Day
10 mg/kg/TDS/IV
- Valacyclovir 1000 mg/TDS/PO/7-10 Day
- Famciclovir 500 mg/TDS/PO/7-10 Day

- زونای شدید شامل زوستر منتشر و عوارض جدی: باید طبق نظر متخصصین مربوطه عمل کرد.

- Acyclovir 10 mg/kg/TDS/IV

- واسکولوپاتی: باید طبق نظر متخصصین مربوطه عمل کرد.

- Acyclovir 10-15 mg/kg/TDS/IV

درمان باید حداقل ۱۴ روز ادامه یابد و در بعضی بیماران در صورتی که بهبود علائم کند باشد، ماه‌ها نیاز به ادامه درمان خوراکی است و در بعضی موارد، طبق نظر متخصص مربوطه، ممکن است یک دوره کوتاه‌مدت، استروئید خوراکی تجویز شود.

- (PHN) Post Herpetic Neuralgia (۴۳-۴۶، ۴-۱)

درمان‌هایی که در PHN به کار می‌روند عبارتند از:

- Low Dose of Tricyclic Antidepressants (TCA)
- Gabapentin (up to 3600 mg/Day) or pregabalin
- Nortriptyline + Gabapentin
- Valacyclovir + Gabapentin
- 8% Capsaicin patch

♦ سایر درمان‌ها:

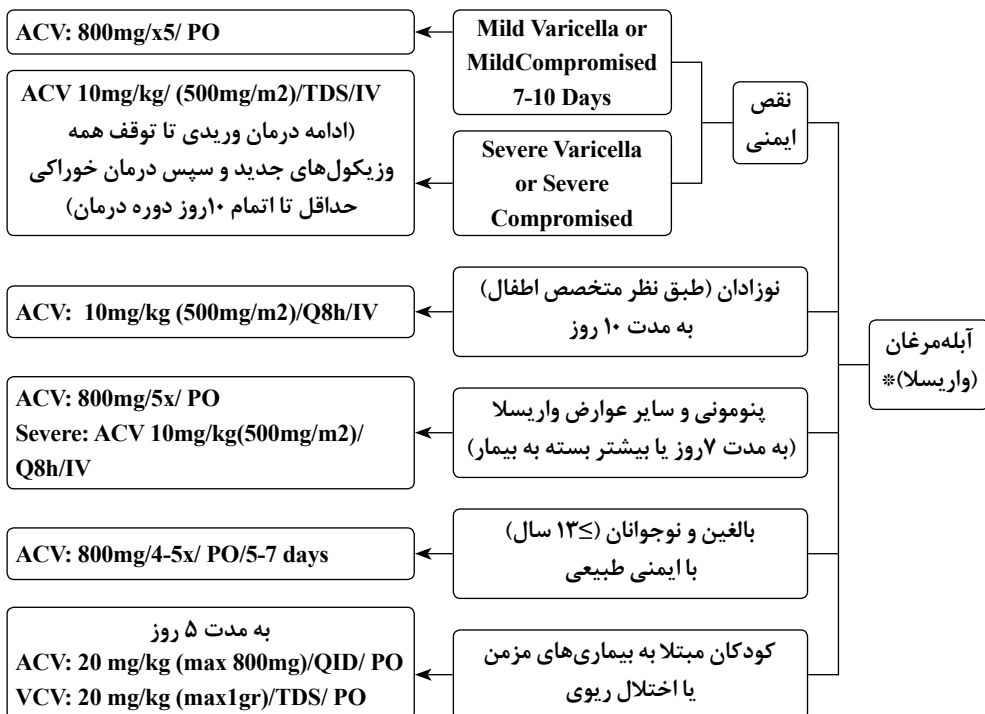
♦ Analgesics, EMLA Cream, Lidocaine Patch, Narcotic Analgesics, Nerve Block, Biofeedback

* نکته: اگرچه استفاده از پردنیزولون همراه با آسیکلوویر، درد حاد زوستر را کاهش می‌دهد، اما اثر آن در کاهش شیوع و شدت PHN، تفاوتی با آسیکلوویر به‌تنهایی نداشته است.

□ سایر نکات کلی در درمان زونا:

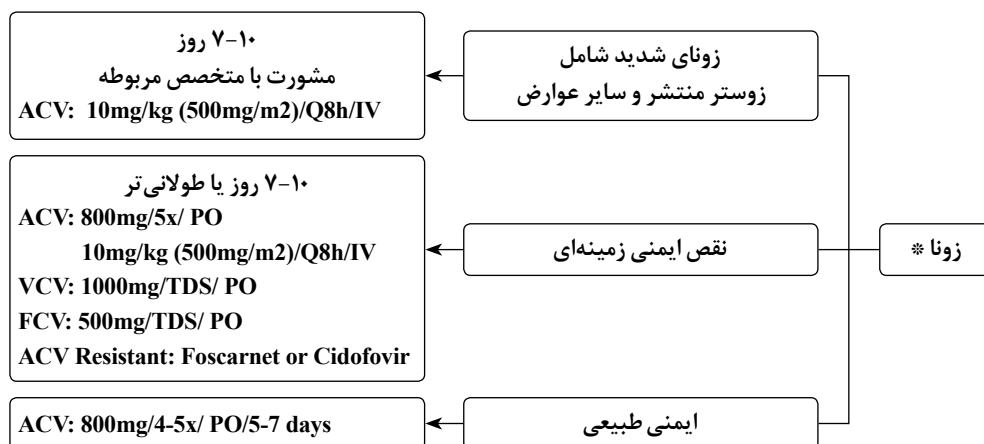
- توصیه می‌شود افراد میان‌سال تا مسن، جهت جلوگیری از نورالژی، چند روز استراحت کنند؛ اما افراد جوان می‌توانند فعالیت معمول خود را داشته باشند.
- جهت کاهش درد، استفاده از گرمای موضعی توصیه می‌شود.
- در موارد درگیری چشم، گوش، CNS و سایر عوارض باید با متخصص مربوطه مشورت گردد.
- در مواردی که PHN به درمان‌های دارویی اولیه پاسخ نمی‌دهد، ارجاع بیمار به کلینیک درد و مشورت با متخصصین مربوطه توصیه می‌شود.

الگوریتم ۳: درمان آبله‌مرغان (واریسلا)



* به توضیحات کامل‌تر در متن رجوع شود.

الگوریتم ۴- درمان زونا



* به توضیحات کامل‌تر در متن رجوع شود.

■ پیشگیری و اقدامات بعد از تماس^۱ (۳):

- تماس پرخطر یا Significant عبارت است از:
 - تماس خانگی (زندگی در خانه بیمار مبتلا به واریسلا یا زوستر)
 - تماس صورت به صورت (حداقل ۵ دقیقه) با فرد مبتلا به واریسلا
 - تماس زیر یک سقف بیش از یک ساعت با فرد مبتلا به واریسلا یا زونا یا در بیمارستان با یک بیمار در یک اتاق ۴-۲ تخته.

● آبله‌مرغان

۱. (VZIG) Varicella Zoster Immune Globulin (۴۸، ۴۷، ۱۸، ۳-۱)

نشان داده شده است که VZIG در پیشگیری و همچنین کاهش شدت علائم آبله‌مرغان در افراد پرخطر، بعد از تماس با فرد بیمار یا مشکوک، مفید است.

* VZIG یک پروفیلاکسی passive است که تا ۳ هفته حفاظت ایجاد می‌کند و باید ظرف ۹۶ ساعت بعد از تماس به صورت داخل عضلانی تجویز شود [125 U/10kg(max625)].^۲

1. Post exposure prophylaxis

۲. کنترل‌اندیکاسیون‌های VZIG:

- سابقه واکنش‌های شدید سیستمیک یا آنافیلاکتیک به ایمونوگلوبولین‌های انسانی

- کمبود IgA سرم و آنتی‌بادی علیه IgA

اندیکاسیون‌ها

- افراد مبتلا به نقص یا سرکوب ایمنی زمینه‌ای
- خانم باردار
- نوزادان متولد از مادرانی که حوالی زایمان، علائم و نشانه‌های واریسلا دارند (۵ روز قبل تا ۲ روز بعد از زایمان)
- نوزاد پره‌ترم ≤ 28 هفته که طی نوزادی در تماس با فرد مبتلا قرار گرفته و مادر ایمنی قبلی نداشته است.
- نوزاد > 28 هفته یا وزن ≥ 1 کیلوگرم در زمان تولد و در تماس با فرد مبتلا (بدون در نظر گرفتن سابقه مادر)

۲. آسیکلوویر: در موارد فوق (اندیکاسیون‌های ذکرشده) که به VZIG دسترسی وجود ندارد، می‌توان آسیکلوویر تجویز کرد (خواکی یا وریدی بسته به شرایط بیمار).

* نکته ۱: درمان باید ظرف ۷-۱۰ روز بعد از تماس پرخطر، شروع شود و با دوز معمول مورد استفاده در آبله‌مرغان، به مدت ۷ روز ادامه یابد.

* نکته ۲: اگرچه ظاهراً آسیکلوویر در حاملگی Safe است، اما تأثیر آن در جلوگیری از عوارض جنینی واریسلای مادرزادی، ناشناخته است.

۳. واکسیناسیون واریسلا بعد از تماس: ظرف ۷۲ ساعت (و احتمالاً تا ۵ روز) بعد از تماس پرخطر، در افراد با سن ≤ 12 ماه، با ایمنی سالم و واجد شرایط، قابل تجویز است که باعث پیشگیری یا کاهش شدت بیماری در افراد بدون ایمنی قبلی می‌شود (به کنتراندیکاسیون‌ها و نکات مربوط به واکسن واریسلا در زیر مراجعه شود).

* نکته: واکسن هرپس زوستر، نقشی در اقدامات بعد از تماس پرخطر (چه واریسلا و چه زوستر) ندارد و نباید بدین منظور به کار رود.

• واکسن‌های حاوی VZV (۵۲-۴۸، ۱۸، ۳-۱)

سه واکسن حاوی VZV که در آمریکا مورد تأیید قرار گرفته‌اند عبارتند از:

۱- واکسن واریسلا (Varivax)

۲- واکسن Measles-Mumps-Rubella-Varicella (MMRV; ProQuad)

۳- واکسن هرپس زوستر (Zostavax)

* این واکسن‌ها حاوی ویروس زنده ضعیف شده (Oka Strain) هستند؛ تیترو ویروسی در آن‌ها به ترتیب $Zostavax > MMRV > Varivax$ است.

واکسن‌های حاوی VZV
• واکسن واریسلا (varivax) - تأیید در سنین ≤ 12 ماه و بدون کنتراندیکاسیون • واکسن MMRV (ProQuad) - تأیید در بچه‌های ۱۲ ماه تا ۱۲ سال و بدون کنتراندیکاسیون • واکسن هرپس زوستر (Zostavax) - تأیید در افراد ≤ 50 سال و بدون کنتراندیکاسیون

□ واکسن واریسلا (Varivax):

این واکسن در دو روز، یکی در سن ۱۵-۱۲ ماهگی و دیگری در سن ۶-۴ سالگی، به صورت زیر جلدی تجویز می‌شود. یک دوز واکسن، ۹۰-۷۰ درصد در جلوگیری از عفونت و ۹۵-۱۰۰ درصد در جلوگیری از بیماری شدید، مؤثر است و افرادی که هر دو دوز واکسن را دریافت می‌کنند، احتمال ابتلا به واریسلا در آن‌ها، بیش از ۳ برابر کاهش می‌یابد.

※ Break Through Varicella

عبارت است از مواردی از واریسلا که به دنبال واکسیناسیون (حدوداً بعد از ۴۲ روز) رخ می‌دهد. در این افراد عفونت خفیف‌تر و تعداد ضایعات کمتر است (اغلب کمتر از ۵۰ عدد)؛ ضایعات اغلب به صورت ماکول و پاپول و کمتر و زیکول هستند و مدت بیماری نیز کوتاه‌تر است.

ریسک فاکتورهای Break Through Varicella
• دریافت تنها یک دوز واکسن • انجام واکسیناسیون با فاصله کمتر از ۳۰ روز بعد از واکسن MMR • احتمالاً: وجود آسم، استفاده از استروئید، واکسیناسیون در سنین کمتر از ۵۱ ماه * نکته: تجویز Varivax هم‌زمان یا با فاصله بیش از ۳۰ روز بعد از واکسن MMR، این ریسک را افزایش نمی‌دهد.

※ نکته ۱: حداقل فاصله بین دو دوز، در سنین کمتر از ۱۳ سال، ۳ ماه و در افراد ≤ 13 سال، ۴-۸ هفته است.

※ نکته ۲: واکسن واریسلا را می‌توان هم‌زمان با واکسن MMR (در دو سرنگ جدا و دو محل

- جدا) تجویز کرد؛ در غیر این صورت باید حداقل ۳۰-۲۸ روز بین آن‌ها فاصله باشد.
- * نکته ۳: طبق توصیه AICP^۱ تمام پرسنل مستعد باید واکسینه شوند، مگر اینکه کنتراندیکاسیونی وجود داشته باشد؛ پرسنلی که قبلاً تماس داشته و واکسینه شده‌اند تا ۳ هفته بعد از تماس باید پیگیری شوند.
- * نکته ۴: در بالغین و نوجوانان بالای ۱۳ سال سالم و بدون ایمنی قبلی، خصوصاً در بالغین سرونگاتیو با ریسک تماس و داشتن فرد مبتلا به نقص ایمنی در خانواده و در زنان در سنین باروری، تجویز واکسن در دو دوز با فاصله ۸-۴ هفته توصیه می‌شود.
- * نکته ۵: انجام سرولوژی بعد از تجویز واکسن به‌طور روتین توصیه نمی‌شود.

کنتراندیکاسیون‌ها
• حاملگی • سرکوب ایمنی • بیماری حاد متوسط-شدید • سابقه واکنش آلرژیک شدید (مثل آنافیلاکسی) به محتویات واکسن یا به دنبال دوز قبلی • دریافت اخیر محصولات خونی (واریسلا و MMRV) • سابقه شخصی یا خانوادگی (خواهر و برادر یا والدین) از تشنج با هر علت (تنها در مورد MMRV)

- * نکته ۶: MMRV، Varivax و Zostavax هر سه حاوی میزان کمی نئوماپسین و ژلاتین هیدرولیزه هستند؛ اما حاوی پروتئین تخم‌مرغ یا نگه‌دارنده نیستند، بنابراین در افراد با سابقه حساسیت شدید نسبت به نئوماپسین و ژلاتین نباید تجویز شوند.
- * نکته ۷: واکسن‌های حاوی واریسلا در افراد مبتلا به نقص ایمنی زمینه‌ای (برای مثال به دنبال لوسمی، لنفوم، نقایص ایمنی اولیه یا درمان‌های ایمونوساپرسیو)، نباید تجویز شوند.
- * نکته ۸: در صورتی که بیماری تحت درمان با پردنیزون $\leq 2\text{mg/kg/Day}$ (در صورت وزن بالای ۱۰ کیلوگرم $\leq 20\text{mg/Day}$) به مدت ≤ ۲ هفته باشد، واکسن‌ها کنتراندیکه هستند.
- * نکته ۹: در صورتی که درمان ایمونوساپرسیو با استروئیدها به مدت ۱ ماه (و ۳ ماه در مورد کموتراپی) قطع شده است، ممکن است بتوان واکسیناسیون را انجام داد.
- * نکته ۱۰: در موارد نقص متوسط تا شدید ایمنی سلولی ناشی از عفونت HIV، شامل مبتلایان به ایدز، واکسن کنتراندیکه است؛ اما در کودکان HIV^+ با $\text{CD}_4^+ \leq 15$ درصد و بالغین

HIV⁺ با $CD_4 \leq 200$ cell/microlit، ممکن است بتوان واکسن را تجویز کرد (اما MMRV در کل کنترااندیکه است و نباید تجویز گردد).

* نکته ۱۱: واکسن واریسلا در افرادی که ممکن است ظرف ۴ هفته بعد از دریافت واکسن، باردار شوند، توصیه نمی‌شود.

* نکته ۱۲: در صورت وجود یک بیماری شدید و حاد، باید واکسیناسیون را تا زمان بهبودی به تعویق انداخت؛ اما در مورد بیماری‌های خفیف مثل اوتیت مدیا، عفونت‌های تنفسی فوقانی یا درمان هم‌زمان با آنتی‌بیوتیک، تجویز واکسن واریسلا بلامانع است.

* نکته ۱۳: اگرچه شواهدی در مورد بدتر شدن توبرکلوز (TB)^۱ به دنبال واریسلا یا واکسن واریسلا وجود ندارد، اما واکسیناسیون در افراد مبتلا به TB فعال درمان نشده، توصیه نمی‌شود. تست PPD جزء تست‌های لازم قبل از واکسیناسیون واریسلا نیست.

* نکته ۱۴: به دلیل احتمال مهار پاسخ ایمنی نسبت به واکسن واریسلا توسط محصولات خونی حاوی آنتی‌بادی (مثل Ig, IVIg و Packed Red Blood Cell) توصیه می‌شود که این واکسن، ۱۱-۳ ماه بعد از دریافت این محصولات، تجویز شود؛ از طرفی تا ۳ هفته بعد از تجویز واکسن، محصولات خونی فوق داده نشوند، مگر اینکه فواید آن بیشتر باشد. در مورد اخیر، بیمار باید مجدد واکسینه شود یا حداقل ۳ ماه بعد، از نظر ایمنی بررسی و در صورت سرنگاتیو بودن، مجدداً واکسینه شود.

* نکته ۱۵: طبق توصیه شرکت سازنده، افراد تا ۶ هفته بعد از دریافت واکسن نباید سالیسیلات (آسپرین) مصرف کنند (به علت ارتباط بین مصرف آسپرین و سندرم Reye به دنبال عفونت ویروسی).

* نکته ۱۶: تماس‌های خانگی کودک مبتلا به سرکوب ایمنی با خواهر و برادر اخیراً واکسینه شده، به نظر خطری ندارد.

* نکته ۱۷: کودک مبتلا به لوسمی که هم‌اکنون در Remission سر می‌برد و ≤ 3 ماه از کموتراپی وی گذشته باشد، با مشورت متخصص عفونی و اونکولوژی، می‌تواند با واکسن محافظت شود، اما ممکن است به سه دوز نیاز داشته باشد.

* نکته ۱۸: در صورتی که فردی سابقه تجویز VZIG دارد، توصیه می‌شود واکسن‌های حاوی VZV، حداقل ۵ ماه بعد از VZIG، تجویز شوند.

□ واکسن زوستر (Zostavax):

حاوی ویروس زنده ضعیف شده (با تیترا بالا نسبت به Varivax و MMRV) و مورد تأیید FDA است. دوز منفرد این واکسن در افراد بالای ۵۰ سال با ایمنی سالم و واجد شرایط (با یا بدون سابقه قبلی آبله‌مرغان و یا واریسلا) برای جلوگیری از زونا تأیید شده، اما در درمان زوستر فعال یا PHN اندیکاسیون ندارد.

کنترل اندیکاسیون‌ها
• سرکوب ایمنی • حاملگی • سابقه واکنش آلرژیک شدید به محتویات واکسن • بیماری حاد متوسط تا شدید

* نکته ۱: دوز کم داروهای زیر برای تجویز Zostavax کنترل اندیکاسیون ندارد:

- Methotrexate $\leq 0.4 \text{ mg/kg/wk}$
- Azathioprine $\leq 3 \text{ mg/kg/Day}$
- 6 - Mercaptopurine $\leq 1.5 \text{ mg/kg/Day}$
- Prednisolone (or equivalent) $< 2 \text{ mg/kg/Day}$ (max $< 20 \text{ mg/Day}$)

* نکته ۲: ترجیحاً تجویز واکسن زوستر قبل از درمان با داروهای ایمونومدولاتور همانند مهارکننده‌های $\text{TNF-}\alpha$ ، توصیه می‌شود و اگر بیماری تحت درمان با این داروهاست، این واکسن باید حداقل ۱ ماه بعد از قطع درمان، تجویز گردد.

* نکته ۳: در افراد واکسینه شده، درمان‌های ضد ویروسی (مثل آسیکلوویر، والاسیکلوویر یا فامسیکلوویر) را باید حداقل ۲۴ ساعت قبل تا حداقل ۱۴ روز بعد از واکسیناسیون قطع کرد.

* نکته ۴: واکسن زوستر را می‌توان هر زمان (قبل، هم‌زمان یا بعد) از دریافت محصولات خونی یا حاوی آنتی‌بادی، تجویز کرد.

□ عوارض جانبی واکسیناسیون:

در صورت وقوع راش در فرد واکسینه شده (واکسن واریسلا یا MMRV) توصیه می‌شود از تماس با افراد مستعد به واریسلا و خصوصاً افراد مبتلا به نقص ایمنی تا زمان بهبودی راش اجتناب شود.

عوارض جانبی به دنبال واکسیناسیون
• واکسن واریسلا - واکنش موضعی (درد، اریتم) - راش ژنرالیزه (بیشتر ماکولوپاولار) - واکنش‌های سیستمیک (شایع نیستند) ※ موارد فوق ممکن است در MMRV نیز دیده شوند. • واکسن زوستر - واکنش موضعی (درد، اریتم) - عدم افزایش ریسک تب

منابع

- 1- Mendoza N, Madkan V, Sra K, Willison B, Morrison LK, Tyring SK. Human Herpesviruses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Text book of dermatology. MOSBY ELSEVIER; 2012. pp. 1321-34.
- 2- Whitley RJ. Chickenpox and Herpes Zoster (Varicella-Zoster Virus). In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell Principles and practice of infectious diseases. Saunders Elsevier; 2015. pp. 1731-37.
- 3- James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Diseases of the Skin, clinical dermatology. Elsevier; 2016. pp. 359-77.
- 4- Straus SE, Oxman MN, Schmader KE. Varicella and herpes zoster. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw Hill; 2008. pp. 1885-99.
- 5- Sterling JC. Virus infections. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. Wiley BlackWell; 2010. pp. 33.22-33.28.
- ۶- نصیری سهیلا، ملک زاد فرهاد، فتوحی هیلدا، آب آذر بیژن. بررسی اپیدمیولوژیک بیماری‌های پوستی در سالمندان بستری در بخش پوست بیمارستان لقمان حکیم، ۱۳۷۰ تا ۱۳۷۵. پژوهنده. ۱۳۸۰؛ ۶ (۲): ۲۰۳-۲۰۵.
- 7- Hicks LD, Cook-Norris RH, Mendoza N, et al. Family history as a risk factor for herpes zoster: a casecontrolled study. Arch Dermatol. 2008;144:603-8.
- ۸- فرشچیان محمود، انصار اکرم، ترابیان سعادت، قاسم زاده سیدمصطفی. سابقه خانوادگی هرپس زوستر به‌عنوان عاملی خطر ساز برای ابتلا: مطالعه ای مورد- شاهدهی. پوست و زیبایی. ۱۳۹۱؛ ۳ (۱): ۲۵-۱۶.
- 9- Che H, et al: Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine 2014; 81:215.
- 10- Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. JAMA 2013; 309:887.
- 11- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. Arthritis Rheum 2007; 57:1431.
- 12- Long MD, et al: Increased risk of herpes zoster among 108,604 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37:420.
- ۱۳- رسولی نژاد مهرناز، حاجی عبدالباقی محبوبه، حدادی آذر، یکتانژاد جورشری تیفا. بررسی بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران مبتلا به هرپس زوستر بستری شده در مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) طی سال‌های ۷۹-۱۳۷۱. فصلنامه بیماری‌های عفونی و گرمسیری. ۱۳۸۳؛ ۹ (۲۷): ۴.
- ۱۴- خوروش فرزین، زارع فر سمیرا، صالحی حسن. علائم، عوارض و بیماری زمینه‌ای همراه با زونا در بیماران بستری در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان (۱۳۸۵-۱۳۷۵). مجله دانشگاه علوم پزشکی پارس (دانشگاه علوم پزشکی جهرم). ۱۳۸۶؛ ۵ (۵): ۳۷-۳۰.
- ۱۵- نساجی زواره محمد، طاهری رامین، قربانی راهب. بررسی دموگرافیک بیماران زنائی شهر سمنان. مجله تحقیقات علوم پزشکی زاهدان. ۱۳۸۲؛ ۵ (۳): ۱۵-۹.
- 16- Haanpaa M, Nurmikko T, Hurme M: Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. Scand J Infect Dis 34:112, 2002
- 17- Antoniou T, et al: Statins and the risk of herpes zoster: a population-based cohort study. Clin Infect Dis 2014; 58:350.
- 18- Varicella. In: Kroger A, Hamborsky J, Wolfe C, editors. CDC, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Public Health Foundation; 2015. pp. 353-76.
- 19- Weber DM, Pellecchia JA. Varicella pneumonia: study of prevalence in adult men. JAMA. 1965;257:843-8.

- 20- Creed R, Satyaprakash A, Tyring SK. Varicella-Zoster Virus. In: Tyring SK, Moore AY, Lupi O, editors. *Mucocutaneous Manifestations of Viral Diseases*. Informa Healthcare; 2010. pp. 98-122.
- 21- Esmonde TF, Herdman G, Anderson G. Chickenpox pneumonia: an association with pregnancy. *Thorax* 1989; 44:812.
- 22- Lamont RF, et al: Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 2011; 118:1155.
- 23- Tongsong T, et al: Prenatal sonographic diagnosis of congenital varicella syndrome. *J Clin Ultrasound* 2012; 40:176.
- 24- Kurlan JG, et al: Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus. *Arch Dermatol* 2004; 140:1268.
- 25- Oxman MN: Clinical manifestations of herpes zoster, In: *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management*, edited by AM Arvin, AA Gershon. Cambridge, UK, Cambridge University Press; 2000, p. 246.
- 26- Lee CK, Baek BJ: Lingual zoster. *N Engl J Med* 2011; 365:1726.
- 27- Borumandi F: Jaw necrosis after herpes zoster infection due to HIV/AIDS as underlining disease. *Aust Dent J* 2013; 58:539.
- 28- Breuer J, et al: Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology* 2014; 82:206.
- 29- Castronovo C, Nikkels AF: Chronic herpes zoster duplex bilateralis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:148.
- 30- Chewrnev I: Herpes zoster duplex bilateralis. *Dermatol Online J* 2014; 20:3.
- 31- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 1:S1.
- 32- Lebwohl MG, BIRTH-Jones J, Heymann WR, Coulson I. *Treatment of Skin Disease*. Elsevier; 2014. pp. 781-3.
- 33- Baker CJ. *Red book atlas of pediatric infectious diseases*. American Academy of Pediatrics; 2013. pp.609-15.
- 34- Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Pediatr* 1992; 120:627.
- 35- Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368:1365.
- 36- Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, Belseck EM. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;:CD002980.
- 37- American Academy of Pediatrics. Non-HIV antiviral drugs. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, 2015. p.919.
- 38- Tunbridge AJ, et al: Chickenpox in adults: clinical management. *J Infect* 2008; 57:95.
- 39- Baden LR, Dolin R. Antiviral Chemotherapy, Excluding Antiretroviral Drugs. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill; 2015. pp. 215.e1-e11.
- 40- American Academy of Pediatrics. Antiviral drugs. In: *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 29th ed, Pickering, LK (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.840.
- 41- Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med*. 2000;9:863-9.
- 42- Barnes SD, Hallak J, Pavan-Langston D, Azar DT. Microbial Keratitis. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell Principles and practice of infectious diseases*. Saunders Elsevier; 2015. pp. 1409-1411.

- 43- Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. JAMA. 1998; 280:1837-42.
- 44- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. Lancet. 2009;374:1252-61.
- 45- Lapolla W, Digiorio C, Haitz K, et al. Incidence of postherpetic neuralgia after combination treatment with gabapentin and valacyclovir in patients with acute herpes zoster: open-label study. Arch Dermatol. 2011;147:901-7.
- 46- Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol. 2008;7:1106-12.
- 47- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of VariZIG United States, 2013. MMWR. 2013;62(28):574-6. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm>).
- 48- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. MMWR 2012;61:212.
- 49- Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2009. Ann Intern Med 2009; 150:40.
- 50- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58:e44.
- 51- Herpes zoster vaccine (Zostavax). Med Lett Drugs Ther 2006; 48:73.
- 52- Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. N Engl J Med 2007; 356:1338.

عفونت‌های ناشی از VZV و HSV در بیماران تحت پیوند ارگان توپر

عفونت‌های ناشی از VZV و HSV در بیماران تحت پیوند ارگان توپیر^۱

تا ۷۰ درصد از گیرندگان پیوند ارگان توپیر (SOT)^۲، در صورتی که پروفیلاکسی ضد ویروسی دریافت نکنند، ممکن است دچار علائم عفونت‌های ناشی از VZV و HSV شوند که در بعضی موارد تهدیدکننده زندگی و ارگان است؛ بنابراین کنترل و همچنین پروفیلاکسی این عفونت‌ها در بیماران فوق، اهمیت بسیاری دارد (۱).

■ اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی (۱-۱۲)

• عفونت‌های ناشی از HSV

□ **عفونت اولیه:** HSV در افراد SOT سرونگاتیو ممکن است از طریق تماس نزدیک و یا ندرتاً از راه ارگان پیوندی مثل کبد، کلیه و ریه منتقل شود و به ندرت ممکن است به صورت بیماری منتشر و شدید همراه با درگیری پوست، کبد، CNS و سایر ارگان‌ها تظاهر کند که در این صورت پروگنوز بدی دارد.

اغلب بیماران پیوندی از نظر HSV سروپوزیتیو و بنابراین در ریسک عفونت مجدد هستند. اطلاع از وضعیت سرولوژی بیمار کاندید پیوند، جهت تعیین خطر عفونت اولیه مهم است. □ **عفونت راجعه:** در صورت عدم تجویز پروفیلاکسی ضد ویروسی بعد از پیوند، در تقریباً ۶۰ درصد از گیرندگان، HSV فعال می‌شود و حدود ۵۰ درصد از آن‌ها، دچار علائم جلدی-مخاطی می‌شوند. فعال شدن HSV معمولاً طی ۱-۲ هفته اول بعد از پیوند رخ می‌دهد.

داروهایی مثل آنتی‌لنفوسیتیک آنتی‌بادی‌ها و Mycophenolate Mofetil، با افزایش ریسک فعال شدن مجدد HSV همراه هستند؛ ولی در مورد سایر داروها هنوز مطالعات کافی صورت نگرفته است. عود HSV در زمینه SOT، با علائم بالینی شدیدتر و ریزش ویروسی بیشتر همراه است. گاهی ضایعات، خصوصاً در صورت درگیری باسن یا در مورد ضایعات آتیپیک، با زونا اشتباه می‌شوند؛ اگرچه زونا ناحیه وسیعی از یک درماتوم را درگیر می‌کند و عود زونا معمولاً در محلی متفاوت با محل قبلی است؛ بنابراین وقوع ضایعات در یک محل مشابه، بیشتر نشانه هرپس است. در عفونت‌های راجعه HSV در زمینه SOT، ممکن است درگیری احشاء (مثل مری، کبد، ریه، CNS و غیره) یا درگیری وسیع پوست رخ دهد و بیماری با تب، لکوپنی و هیپاتیت ظاهر شود (تصاویر ۴۲ و ۴۳).

خطر پنومونیت هرپسی در گیرندگان پیوند، خصوصاً قلب و ریه وجود دارد

1. VZV and HSV in solid organ transplantation

2. SOT; Solid organ transplantation

• عفونت‌های ناشی از VZV

□ **واریسلا (آبله‌مرغان):** ۲ تا ۴ درصد از بالغین گیرنده ارگان، از نظر VZV سرونکاتیو هستند و در صورت تماس نزدیک یا از طریق قطرات تنفسی آلوده و به‌ندرت از راه آلوگرافت، دچار عفونت اولیه می‌شوند که معمولاً مشابه ضایعات تیپیک آبله‌مرغان در افراد با ایمنی طبیعی است؛ اما در این بیماران عفونت اولیه شدیدتر بوده، پیشرفت سریع‌تری دارد و درگیری ارگان‌های متعدد مثل کبد، ریه، CNS و سایر احشاء محتمل است.

□ **فعال شدن مجدد VZV (زونا):** در ۷ تا ۱۸ درصد از این بیماران گزارش شده است. برخی از ریسک فاکتورهای آن در این افراد عبارتند از: سطح پایین ایمنی سلولی، سن بالا، نژاد آفریقایی-آمریکایی، سرکوب ایمنی بیشتر مثل پیوند قلب و ریه و مصرف Mycophenolate Mofetil.

شایع‌ترین تظاهر بالینی آن زونای پوستی است و اغلب به‌صورت راش وزیکولار دردناک در دو یا کمتر از دو درماتوم مجاور در یک سمت بدن، تظاهر می‌کند.

گاهی در این افراد، زونا به‌صورت زوستر منتشر (درگیری بیش از دو درماتوم یا درگیری دو درماتوم غیر مجاور) ظاهر می‌شود. عود VZV در SOT ممکن است شدید یا آتیپیک باشد. عوارض آن شامل عفونت ثانویه و PHN^۱ و به‌ندرت عوارض شدیدتری همچون درگیری احشاء و CNS بدون درگیری پوست می‌باشد. PHN تقریباً در ۲۰-۴۰ درصد از گیرندگان پیوند مبتلا به زوستر رخ می‌دهد که بیشتر از جمعیت عمومی است (تصویر ۴۴).

عارضه مهم و اورژانسی دیگر نکروز پیش‌رونده رتین است که تشخیص و درمان سریع را می‌طلبد.

■ تشخیص (۱)

اساس تشخیص، شرح حال و علائم بالینی بیمار است. گاهی به علت ماهیت متغیر و آتیپیک بودن علائم بالینی در بیمار پیوندی، اقدامات تشخیصی بیشتری از قبیل PCR و بیوپسی مورد نیاز است که در مورد هر دو ویروس HSV و VZV مشابه است. (مراجعه به تشخیص عفونت‌های هرپسی).

♦ نکاتی در مورد تست‌های سرولوژی در بیماران پیوندی:

- در افراد کاندید پیوند، باید سرولوژی از نظر HSV و VZV قبل از پیوند، جهت تصمیم‌گیری در مورد اقدامات مورد نیاز انجام شود.

- تست‌های سرولوژی در تشخیص عفونت حاد بالینی کمک‌کننده نیست، اما در غربالگر قبل از پیوند، پیش‌بینی ریسک عفونت بعد از پیوند و شناسایی بیماران مناسب برای واکسن VZV قبل از پیوند، مفید و مهم است.

1. PHN; Post herpetic neuralgia

- سرولوژی به‌طور روتین در دهنده پیوند بررسی نمی‌شود، چون نتایج آن تأثیری روی اقدامات بعدی ندارد (سرولوژی دهنده پیش‌بینی‌کننده موارد نادر انتقال از طریق آلوگرافت نیست).

■ درمان

• عفونت‌های ناشی از HSV (۱۶-۱۳، ۲)

- جلدی مخاطی محدود

Adults:

- Acyclovir 400 mg/TDS/ PO
- Famciclovir 500mg/BD/ PO
- Valacyclovir 1000 mg/BD/ PO
- Unable to take PO → Acyclovir 5mg/kg/Q8h/IV

* ادامه درمان حداقل به مدت ۷-۵ روز یا بهبود کامل ضایعات (بسته به شرایط بیمار)

Child:

- Acyclovir 600-1000 mg/Day/ PO ÷ 3-5/7-14 days
- Max 80 mg/kg/Day not to exceed 1 gr/day)
- 5-10 mg/kg/Q8h/IV

* نکته ۱: شروع هر چه سریع‌تر درمان با بهبود پروگنوز رابطه دارد.

* نکته ۲: آسیکلوویر در کودکان سریع‌تر از بالغین Clear و دفع می‌شود؛ بنابراین به دوزهای بالاتری نیاز است ولی کار آزمایشی بالینی شاهددار تصادفی (RCT)^۱ در مورد دوز درمانی در بچه‌های تحت پیوند ارگان وجود ندارد.

* در اطفال احتمال سمیت کلیوی داروها بیشتر است؛ بنابراین به مانیتور بیشتری نیاز است.

- جلدی مخاطی شدید، احشایی، منتشر، درگیری CNS

Adults: - Acyclovir 10 mg/kg/Q8h/IV

Child: - Acyclovir 60 mg/kg/Day ÷ 3 Doses/IV

* درمان وریدی باید تا بهبودی بیماری یا تا ۱۴ روز ادامه یابد و سپس درمان خوراکی تجویز شود.

1. RCT; Randomized controlled trial

* در مورد درگیری CNS یا فرم منتشر ممکن است به ادامه درمان وریدی تا ۲۱ روز نیاز باشد.
- کراتیت هرپسی: باید با متخصصین چشم مشورت گردد و درمان‌ها طبق نظر آن‌ها، صورت گیرد.

• Topical

- Ganciclovir 0.15 % ۵ بار در روز تا زمان بهبودی و سپس سه بار در روز به مدت یک هفته
- Trifluorothymidine 1% * یک قطره هر دو ساعت به مدت ۲ هفته
- Acyclovir 3 % oint

• Systemic

- Acyclovir 400mg/5x/ PO
- Valacyclovir or famciclovir**

* یکی از محدودیت‌های تری فلورو تیمیدین، سمیت اپیتلیال^۱ است.

** فامسیکلوویر و یا والاسیکلوویر احتمالاً به‌اندازه آسیکلوویر مؤثرند، اما در این زمینه مطالعه مقایسه‌ای انجام نشده است.
- هرپس مقاوم به آسیکلوویر:

- Foscarnet 80-120 mg/kg/Day/IV÷2-3 Doses/until healing
- Cidofovir IV/ Topical
- If possible → reduce immunosuppression

* هم‌اکنون مطالعات روی ساخت داروهای مهارکننده هلیکاز- پریماز و lipid ester cidofovir تمرکز کرده‌اند.

• عفونت‌های ناشی از VZV (۲۰-۱۷، ۱۲، ۱)

□ واریسلا: از آنجاکه بیماران تحت پیوند در صورت ابتلا به واریسلا در ریسک عفونت شدید هستند، باید بستری و با آسیکلوویر وریدی درمان شوند.

- Acyclovir 10mg/kg/Q8h (adult & Children <1 y/o)
1500mg/m2/Day÷3 (Children ≥1 y/o)

* نکته ۱: وقتی علائم بیمار واضحاً بهبود پیدا کرد، می‌توان درمان وریدی را به خوراکی تغییر داد (اما در کل درمان را باید تا زمانی که روی تمام ضایعات کراست تشکیل شود، ادامه داد).

* نکته ۲: شروع هرچه سریع‌تر درمان خصوصاً طی ۲۴ ساعت اول شروع راش، باعث افزایش تأثیر درمان می‌شود.

□ زونا:

○ لوکالیزه (درماتومال)

- Valacyclovir 1000mg/TDS/PO (adults)
20mg/kg/ PO /4x (Max 3200 mg/day) (children ≥ 2 and ≤ 18 y/o)**
- Acyclovir 800mg/5x/ PO (adults & children ≥ 12 y/o)
- Famciclovir 500mg/TDS/ PO (adults only)

** این دوز تنها در واریسلای بچه‌ها (نه زونا) مورد تأیید FDA است.

* نکته ۱: درمان خوراکی در بچه‌های کمتر از ۲ سال، بیماران با شواهد بیماری شدیدتر یا منتشر، زوستر چشمی یا گوش توصیه نمی‌شود و باید تحت درمان وریدی قرار گیرند (به قسمت‌های بعدی رجوع شود).

* نکته ۲: درمان‌های فوق باید حداقل ۷ روز یا تا تشکیل کراست روی ضایعات ادامه یابند.

* نکته ۳: مانیتور دقیق فعالیت کلیه ضروری است.

○ زونای منتشر، مهاجم، چشمی، گوش / سندرم رامزی هانت

- Acyclovir 10mg/kg/Q8h/IV (adults & children)

* نکته ۱: در فرم منتشر بیماری، درمان وریدی باید حداقل ۷ روز و در درگیری CNS، به مدت طولانی‌تر، ادامه یابد؛ زمان تبدیل دارو به فرم خوراکی به وضعیت بیمار بستگی دارد.

* نکته ۲: مشاوره با متخصصین نورولوژی، عفونی، چشم و گوش و حلق و بینی در موارد درگیری CNS، چشم و گوش ضروری است.

* نکته ۳: مانیتور دقیق عملکرد کلیه ضروری است.

* نکته ۴: در این دسته از بیماران، در موارد ابتلا به زونا جهت جلوگیری از PHN، افزودن استروئید سیستمیک به رژیم درمانی توصیه نمی‌شود.

مقاومت به آسیکلوویر در مورد VZV به ندرت دیده می‌شود و از همان رژیم‌های درمانی مورد استفاده در موارد مقاوم به HSV استفاده می‌شود.

■ پیشگیری (الگوریتم ۵ و ۶) (۳۵-۲۱، ۱۷، ۱۲، ۲، ۱)

● درمان‌های ضد ویروسی بعد از پیوند

زمانی که بیمار تحت SOT در حال دریافت پروفیلاکسی برای CMV می‌باشد (گان‌سیکلوویر، والگان‌سیکلوویر، آسیکلوویر و والاسیکلوویر)، از فعال شدن مجدد HSV و VZV نیز جلوگیری می‌شود. در همه گیرندگان پیوند که از نظر HSV1/HSV2 سروپوزیتو هستند و از طرفی پروفیلاکسی CMV دریافت نمی‌کنند باید پروفیلاکسی اختصاصی HSV شروع شود که برای جلوگیری از فعال شدن مجدد VZV نیز کافی است؛ اما در مواردی که پروفیلاکسی CMV دریافت نمی‌کنند و از طرفی از نظر HSV سرونگاتیو هستند، شروع پروفیلاکسی به‌منظور جلوگیری از موارد نادر انتقال HSV از ارگان پیوندی یا فعال شدن مجدد VZV، مورد مطالعه قرار نگرفته است، بااین‌حال بعضی پزشکان درمان پروفیلاکتیک ضد ویروسی را شروع می‌کنند. نکته قابل‌ذکر اینکه ریسک فعال شدن مجدد VZV تا سال‌ها بعد از پیوند نیز وجود دارد و فواید درمان طولانی‌مدت در این مورد اثبات نشده است.

- | | | |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
| ● Adults | - CMV prophylaxis | or |
| | - Acyclovir | 400-800 mg/BD/ PO |
| | - Valacyclovir | 500mg/BD/ PO |
| | - Famciclovir | 500mg/ BD /PO |
| ● Child (≥ 2 y/o) | - Acyclovir | 30-80 mg*/kg/Day÷3doses/ PO |
| | | (Max 3200 mg/Day) |
| | | 5mg/kg/Q8h/IV |
| | - Valacyclovir | 15-30 mg/kg/TDS/ PO |

* دوز کمتر برای عودهای هرپس لبیال و دوز بالاتر برای هرپس تناسلی و چشمی به کار می‌رود.

* نکته ۱: جهت اطلاع از دوز پروفیلاکسی در اطفال کمتر از ۲ سال، به رفرنس ۱۷ مراجعه شود.

* نکته ۲: پروفیلاکسی ضد HSV، باید حداقل تا ۱ ماه بعد از پیوند ادامه یابد و نیز طی اپیزودهای پس زدن (Rejection) که بیمار تحت درمان قرار می‌گیرد، باید مجدد پروفیلاکسی را شروع کرد و حداقل به مدت ۱ ماه ادامه داد.

* نکته ۳: در مواردی که بیمار پروفیلاکسی CMV (که اغلب ≤ ۱۰۰ روز ادامه دارد) دریافت می‌کند به پروفیلاکسی HSV نیاز نیست.

* نکته ۴: در بیمارانی که بعد از قطع پروفیلاکسی ضد HSV، دچار ≤ 2 عود بالینی شدید می‌شوند، پروفیلاکسی باید تا زمان بهبود سطح ایمنی، ادامه پیدا کند؛ در این موارد می‌توان درمان سرکوبکننده ضد ویروسی را سال‌ها ادامه داد چراکه در بیماران مبتلا به نقص ایمنی، احتمال مقاومت به آسیکلوویر با این روش کمتر از درمان‌های اپیزودیک است.

• پروفیلاکسی اختصاصی VZV

○ واکسیناسیون قبل از پیوند

- واکسن واریسلا (Varivax): واکسن واریسلا به کاندید پیوند ارگان که از نظر VZV سرنگاتیو و بدون کنتراندیکاسیون است توصیه می‌شود. چند گزارش نشان داده‌اند که در افراد مبتلا به نارسایی کبد و کلیه، تجویز واکسن پیش از پیوند، ایمن و مؤثر است. در نارسایی کبد و کلیه، میزان سروکانورژن بعد از واکسن، کاهش یافته و بنابراین در صورتی که عملی باشد و بتوان فاصله حداقل ۶-۴ هفته بین دوزها را رعایت کرد، توصیه می‌شود دو دوز واکسن تجویز شود (در بچه‌های > 13 سال با حداقل ۳ ماه فاصله). بیماران باید حداقل ۲ هفته (و ترجیحاً ۴ هفته) قبل از پیوند واکسینه شوند (واکسن کنژوگه با ProQuad (MMR)، باید حداقل ۴ هفته قبل از پیوند تجویز گردد). بیماران باید از نظر سرولوژی بعد از واکسیناسیون ارزیابی شده و در صورت عدم پاسخ به دوزهای قبلی، مجدداً واکسینه شوند.

- واکسن زوستر (Zostavax): این واکسن در بیماران مبتلا به نارسایی ارگان که کاندید پیوند هستند مطالعه نشده است و به کار نمی‌رود؛ اما در موارد خاصی از بیماران که کنتراندیکاسیونی جهت دریافت واکسن ندارند بر اساس نظر پزشک مربوطه ممکن است تجویز شود. این واکسن باید با فاصله بیش از ۴ هفته قبل از پیوند تجویز و در موارد نادری که با فاصله کمتر تجویز شده است باید درمان ضدویروسی بعد از پیوند شروع شود.

○ واکسیناسیون بعد از پیوند

واکسن واریسلا در بعضی موارد خاص در کودکان سرنگاتیو با سرکوب ایمنی کم، بعد از پیوند ایمن بوده است اما در کل در بیماران با ضعف ایمنی تأیید و توصیه نمی‌شود؛ واکسن زوستر (حاوی سطوح بالاتری از ویروس زنده ضعیف شده در مقایسه با واکسن واریسلا) نیز بعد از پیوند کنتراندیکه است.

○ پروفیلاکسی بعد از تماس

گیرندگان پیوند سرنگاتیو، بعد از تماس با بیماران مبتلا به واریسلا و یا زوستر در خطر ابتلا به واریسلای شدید هستند و باید بعد از تماس Significant پروفیلاکسی دریافت کنند. پروفیلاکسی شامل ایمونوپروفیلاکسی و یا داروهای ضد ویروسی است.

-ایمونوپروفیلاکسی:

1- VZV Immunoglobulin (VZIG, VarizIG™)

125U/10 kg body weight/single IM dose (Max 625U)

* باید هرچه سریع‌تر (ظرف ۱۰ روز بعد از تماس) تجویز شود. بیماران پرخطری که ۳ هفته یا بیشتر بعد از دریافت VZIG، مجدد در معرض VZV قرار می‌گیرند، باید دوز بعدی VZIG را دریافت کنند.

* ۱۰۰ درصد در جلوگیری از واریسلا مؤثر نیست اما در صورت رخ دادن عفونت، شدت آن را کاهش می‌دهد.

* در صورتی که بیمار دچار واریسلا شود، باید درمان ضد ویروسی تجویز گردد.

2- IV Immunoglobulin (nonspecific IVIG)

400mg/kg/IV Single Dose

* تنها در صورتی که فرد سرونگاتیو است و VZIG در دسترس نیست، می‌توان از IVIG به همراه درمان‌های ضد ویروسی استفاده کرد.

- داروهای ضد ویروسی:

1- Valacyclovir 1000 mg/TDS/ PO (adults)

2- Acyclovir 800 mg/4x/ PO (adults)

20 mg/kg (Max 800 mg)/4x/ PO (≥ 2 y/o)

10 mg/kg/Q8h/IV (adults & child)

* کارآزمایی بالینی شاهده‌دار تصادفی در مورد پروفیلاکسی با داروهای ضد ویروسی در بیماران نقص ایمنی وجود ندارد، اما می‌توان از این داروها به عنوان درمان کمکی^۱ همراه با ایمونوپروفیلاکسی یا در بیمارانی که نمی‌توانند ایمونوپروفیلاکسی دریافت کنند، بهره برد.

* والاسیکلوویر ممکن است بر آسیکلوویر خوراکی ارجح باشد (به علت فراهم زیستی بهتر).

* درمان باید ظرف ۱۰-۷ روز بعد از تماس آغاز شود و به مدت ۷ روز ادامه یابد.

* در کودکان کمتر از ۲ سال یا افرادی که تحمل خوراکی ندارند، از آسیکلوویر وریدی استفاده می‌شود.

* هم‌اکنون واکسیناسیون در SOT به عنوان پروفیلاکسی بعد از تماس توصیه نمی‌شود.

○ کنترل عفونت

اعضاء خانواده یا افراد در تماس نزدیک با فرد پیوندی که سن آن‌ها بیش از یک سال است و سابقه واریسلا یا زوستر ندارند در صورتی که کنتراندیکاسیون برای واکسن VZV وجود نداشته باشد باید واکسینه شوند (افراد واکسینه شده وقتی آبله‌مرغان می‌گیرند، کمتر مسری هستند). این افراد باید محل واکسیناسیون را بپوشانند و اگر پس از واکسیناسیون دچار راش شبه واریسلا شوند (خصوصاً بالای ۵۰ ضایعه) باید از فرد پیوندی ایزوله شوند، چون راش مرتبط با واکسن می‌تواند منجر به انتقال واریسلا گردد.

در صورتی که گیرنده پیوند دچار آبله‌مرغان یا زوستر شود باید در بیمارستان ایزولاسیون تماسی و تنفسی^۱ رعایت شده و تا زمانی که روی تمام ضایعات کراست تشکیل شود، ادامه پیدا کند.

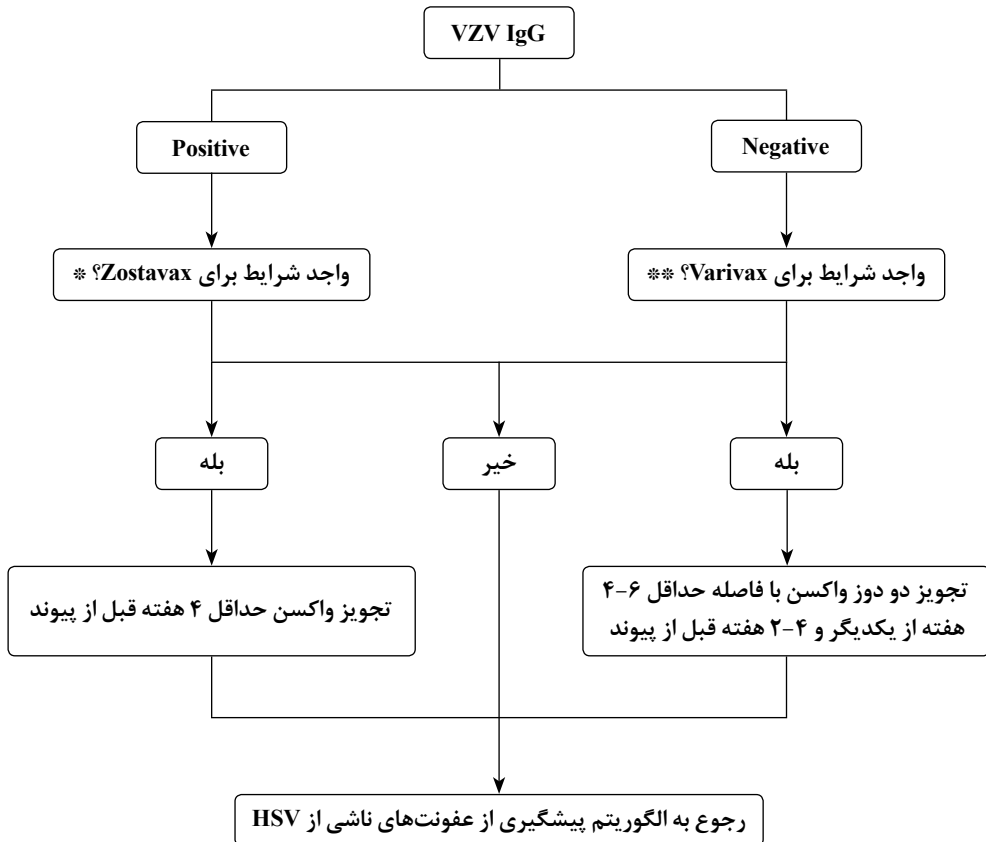
○ پروفیلاکسی اختصاصی HSV

متأسفانه واکسنی برای جلوگیری از عفونت HSV اولیه وجود ندارد، بنابراین اقدامات پیشگیرانه بر روی درمان‌های ضدویروسی و آموزش بیماران متمرکز شده‌اند. گیرندگان پیوند سرونکاتیو باید از خطرات ابتلا به HSV1/HSV2 آگاه شوند و از تماس با افرادی که ضایعات فعال دارند، بپرهیزند. بیماران باید بدانند که امکان انتقال عفونت از افراد بدون علامت نیز وجود دارد.

اگرچه استفاده از کاندوم ممکن است در جلوگیری از انتقال ویروس HSV مؤثر باشد، اما اثر حفاظتی آن صد درصد نیست. در صورت امکان توصیه می‌شود شریک جنسی جدید گیرندگان پیوند سرونکاتیو، از نظر HSV-2 بررسی شود. در زوج‌های Serodiscordant، تجویز درمان ضد ویروسی روزانه (درمان ساپرسیو) به شریک جنسی سروپوزیتیو، در جلوگیری از انتقال HSV-2 به فرد سرونکاتیو، مؤثر است؛ اگرچه این روش در بیماران SOT ارزیابی نشده است، اما می‌توان آن را به کار برد.

مطالعه کنترل شده‌ای در مورد تأثیر پروفیلاکسی بعد از تماس جهت جلوگیری از انتقال HSV وجود ندارد و بنابراین به صورت روتین توصیه نمی‌شود.

الگوریتم ۵- پیشگیری از عفونت‌های ناشی از VZV در بیماران تحت SOT (۱)



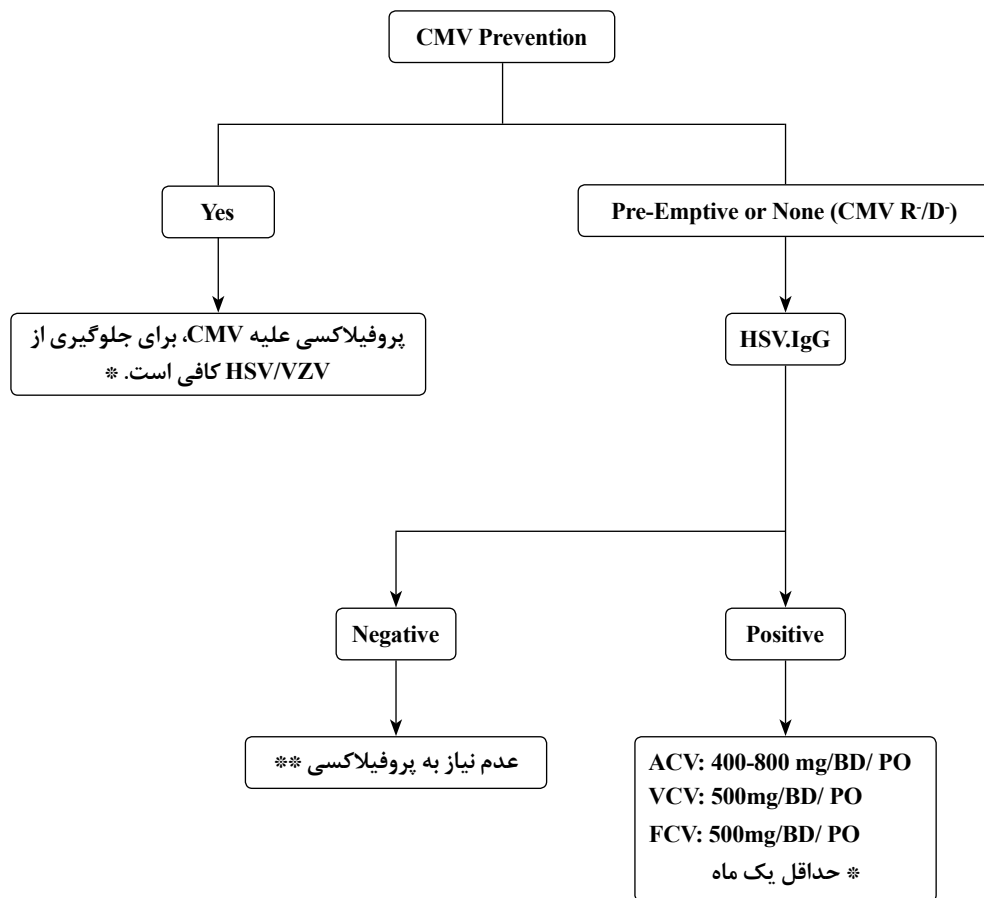
SOT; Solid Organ Transplantation

* در صورت نداشتن کنترااندیکاسیون، در بیماران مبتلا به نارسایی ارگان ایمن به نظر می‌رسد. واجد شرایط بودن: سن >۵ سال، عدم حساسیت به اجزاء واکسن، باردار نبودن، وضعیت ایمنی مناسب.

** در بیماران مبتلا به نارسایی کبد و کلیه قبل از پیوند ایمن بوده است و به نظر می‌رسد در سایر نارسایی‌های ارگانی نیز ایمن است. واجد شرایط بودن: عدم حساسیت، باردار نبودن، وضعیت ایمنی مناسب.

الگوریتم ۶- پیشگیری از عفونت‌های ناشی از HSV در بیماران تحت SOT

دوزهای ذکر شده در مورد $50 \leq \text{GFR}$ است (۱).



D; Donor, R; Recipient, SOT; Solid Organ Transplantation

* در بیمارانی که سابقه پروفیلاکسی اولیه با CMV داشته‌اند و هم‌اکنون روی رژیم اختصاصی CMV نیستند و درعین حال از نظر HSV سرپوزینبو هستند، طی دوره‌های افزایش ایمونوساپرشن، به پروفیلاکسی اختصاصی HSV نیاز دارند.

** پروفیلاکسی اختصاصی ضد VZV در افراد سرונگاتیو از نظر HSV توصیه نمی‌شود، اگرچه برخی پزشکان، دوره‌های کوتاه‌مدت درمان ضد ویروسی را ترجیح می‌دهند.

منابع

- 1- Zuckerman RA, Limaye AP. Varicella Zoster Virus (VZV) and Herpes Simplex Virus (HSV) in Solid Organ Transplant Patients. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 55-66.
- 2- Wilck MB, Zuckerman RA, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes Simplex Virus in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 121-127.
- 3- Goodman JL. Possible transmission of herpes simplex virus by organ transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 609-613.
- 4- Basse G, Mengelle C, Kamar N, et al. Disseminated herpes simplex type-2 (HSV-2) infection after solid-organ transplantation. *Infection* 2008; 36: 62-64.
- 5- Dummer JS, Armstrong J, Somers J, et al. Transmission of infection with herpes simplex virus by renal transplantation. *J Infect Dis* 1987; 155: 202-206.
- 6- Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 1991; 163: 1001-1007.
- 7- Nichols WG, Boeckh M, Carter RA, Wald A, Corey L. Transferred herpes simplex virus immunity after stem-cell transplantation: Clinical implications. *J Infect Dis* 2003; 187: 801-808.
- 8- Singh N, Limaye AP. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell Principles and practice of infectious diseases*. Saunders Elsevier; 2015. pp. 3440-52.
- 9- Buell C, Koo J. Long-term safety of mycophenolate mofetil and cyclosporine: A review. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 741-748.
- 10- Smyth RL, Higenbottam TW, Scott JP, et al. Herpes simplex virus infection in heart-lung transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 735-739.
- 11- Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: Incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004; 4: 108-115.
- 12- Pergam SA, Limaye AP and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella Zoster Virus in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 138-146.
- 13- American Academy of Pediatrics. Herpes Simplex. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 363-373.
- 14- Guess S, Stone DU, Chodosh J. Evidence-based treatment of herpes simplex virus keratitis: A systematic review. *Ocul Surf* 2007; 5: 240-250.
- 15- Perkins N, Nisbet M, Thomas M. Topical imiquimod treatment of aciclovir-resistant herpes simplex disease: Case series and literature review. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 292-295.
- 16- Lascaux AS, Caumes E, Deback C, et al. Successful treatment of aciclovir and foscarnet resistant Herpes simplex virus lesions with topical imiquimod in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Med Virol* 2012; 84: 194-197.
- 17- American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book 2012: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012; pages 774-789; 841-847.
- 18- Tyring S, Belanger R, Bezwoda W, Ljungman P, Boon R, Saltzman RL. A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest* 2001; 19: 13-22.
- 19- Arora A, Mendoza N, Brantley J, Yates B, Dix L, Tyring S. Doubleblind study comparing 2 dosages

- of valacyclovir hydrochloride for the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompromised patients 18 years of age and older. *J Infect Dis* 2008; 197:1289-1295.
- 20- Otsuki K, Kenmochi T, Maruyama M, et al. A case of Ramsay Hunt syndrome in living-kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 2012; 44: 307-308.
- 21- Humar A. Reactivation of viruses in solid organ transplant patients receiving cytomegalovirus prophylaxis. *Transplantation* 2006; 82:S9-S14.
- 22- Arness T, Pedersen R, Dierkhising R, Kremers W, Patel R. Varicella zoster virus-associated disease in adult kidney transplant recipients: Incidence and risk-factor analysis. *Transpl Infect Dis* 2008;10: 260-268.
- 23- Pergam SA, Forsberg CW, Boeckh MJ, et al. Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011; 13: 15-23.
- 24- Fiddian P, Sabin CA, Griffiths PD. Valacyclovir provides optimum acyclovir exposure for prevention of cytomegalovirus and related outcomes after organ transplantation. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1): S110-S115.
- 25- Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of longterm suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: Impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis* 2007; 196: 266-270.
- 26- Fadrowski JJ, Furth SL. Varicella zoster virus: Vaccination and implications in children with renal failure. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 291-298.
- 27- Furth SL, Fivush BA. Varicella vaccination in pediatric kidney transplant candidates. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 97-100.
- 28- Kano H, Mizuta K, Sakakihara Y, et al. Efficacy and safety of immunization for pre- and post- liver transplant children. *Transplantation* 2002; 74: 543-550.
- 29- Høglund M, Ljungman P, Weller S. Comparable aciclovir exposures produced by oral valaciclovir and intravenous aciclovir in immunocompromised cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:855-861.
- 30- Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: A household contact study. *JAMA* 2004; 292: 704-708.
- 31- Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350: 11-20.
- 32- Mansoori SD. (2008). Viral infections in solid organ transplantation. In: *The 1st International Congress of Infection in Transplantation and Cancer*, JUNE 10-12, (pp. 34-5). Tehran: Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Shaheed Beheshti Medical University.
- 33- Alimagham M. (2008). Screening and prevention of infection in transplantation. In: *The 1st International Congress of Infection in Transplantation and Cancer*, JUNE 10-12, (pp. 74-7). Tehran: Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Shaheed Beheshti Medical University.
- 34- Yadegarynia D. (2008). Chickenpox in a young man with kidney transplantation. In: *The 1st International Congress of Infection in Transplantation and Cancer*, JUNE 10-12, (pp. 134). Tehran: Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Shaheed Beheshti Medical University.
- 35- Pourrezagholi F. (2008). Severe facial herpes zoster in a young woman with kidney transplantation. In: *The 1st International Congress of Infection in Transplantation and Cancer*, JUNE 10-12, (pp. 136). Tehran: Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Shaheed Beheshti Medical University.

مروری کلی بر برخی از داروهای ضدویروسی

مروری کلی بر برخی از داروهای ضد ویروسی (جدول ۱) (۳-۱)

■ آسیکلوویر (Acyclovir)

آسیکلوویر یک آنالوگ نوکلئوزیدی است که علیه HSV1/HSV2 و VZV و به میزان ضعیف‌تر ویروس‌های EBV و CMV، فعال است.

این دارو برای فعال شدن به سه مرحله فسفریلاسیون نیاز دارد. در ابتدا توسط تیمیدین کیناز اختصاصی ویروس به مشتق مونوفسفات و سپس توسط آنزیم‌های سلولی میزبان به دی و تری فسفات تبدیل می‌شود. این دارو برای فسفریلاسیون اولیه به کیناز ویروسی نیاز دارد، بنابراین به‌طور انتخابی فعال می‌شود و آسیکلوویر تری فسفات با دو مکانیسم، سنتز DNA ویروسی را مهار می‌کند (با DNA که از روی آن نسخه‌برداری می‌شود کمپلکس غیرقابل برگشت تشکیل می‌دهد و با مهار رقابتی از اثر DNA پلی مرز ویروسی روی Deoxy GTP جلوگیری می‌کند و از طرف دیگر این دارو پس از الحاق به DNA ویروس باعث ختم ساخته شدن زنجیره DNA می‌شود). فراهم زیستی فرم خوراکی دارو ۳۰-۱۵ درصد است و تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. فرم موضعی باعث غلظت بالایی در ضایعات هرپسی می‌شود.

این دارو عمدتاً از طریق کلیه دفع می‌شود و نیمه عمر آن در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی ۳-۵،۲ ساعت و در بیماران مبتلا به آنوری ۲۰ ساعت است. هم‌چنین طی همودیالیز ۳۳-۶۰ درصد آن طی یک جلسه ۶ ساعته به راحتی حذف می‌شود، درحالی‌که حذف^۱ آن در دیالیز پریتونئال بسیار ناچیز است؛ که این نکته در بیماران دیالیزی که اندیکاسیون درمان با آسیکلوویر دارند مهم است.

آسیکلوویر در بیشتر بافت‌ها و مایعات بدن منتشر می‌شود و غلظت این دارو در CSF به ۵۰-۲۰ درصد غلظت سرمی آن می‌رسد.

تغییر در تیمیدین کیناز یا DNA پلی مرز ویروسی می‌تواند باعث پیدایش مقاومت نسبت به آسیکلوویر در HSV و VZV شود.

در کل، آسیکلوویر به خوبی تحمل می‌شود. از عوارض آن می‌توان به سردرد، تهوع و اسهال اشاره کرد که گاهی گزارش شده‌اند. انفوزیون وریدی ممکن است با نارسایی برگشت پذیر کلیه (به دلیل نفروپاتی کریستالی^۲) یا سمیت عصبی^۳ (لرزش و تشنج) همراه باشد؛ اما این مشکلات در صورت هیدراتاسیون کافی بیمار و اجتناب از انفوزیون سریع دارو نا شایع هستند. از طرفی مصرف هم‌زمان داروهای نفروتوکسیک می‌تواند خطر سمیت کلیوی را افزایش دهد.

1. Clear

2. Crystalluria-induced nephropathy

3. Neurotoxicity

■ فامسیکلوویر (Famciclovir)

فامسیکلوویر، پیش‌داروی پنسیکلوویر (Penciclovir) است که این ماده خود آنالوگ غیرحلقوی گوانوزین می‌باشد. این دارو بعد از تجویز، به سرعت به وسیله متابولیسم گذر اول به پنسیکلوویر تبدیل می‌شود که در بسیاری از خصوصیات با آسیکلوویر وجه اشتراک دارد. فامسیکلوویر علیه EBV، HSV-1/HSV2 و VZV فعال است و همانند آسیکلوویر در سلول‌های آلوده، توسط تیمیدین کیناز اختصاصی ویروس فسفریله و فعال می‌شود؛ سپس از طریق مهار رقابتی DNA پلی‌مراز ویروس، سنتز DNA را متوقف می‌کند اما برخلاف آسیکلوویر، این دارو باعث ختم زنجیره DNA نمی‌شود. تمایل پنسیکلوویر تری‌فسفات به DNA پلی‌مراز ویروسی کمتر از آسیکلوویر تری‌فسفات است، اما در بررسی آزمایشگاهی، به غلظت‌های داخل سلولی بالاتری می‌رسد و آثار داخل سلولی طولانی‌تری دارد.

فراهم زیستی پنسیکلوویر به دنبال تجویز خوراکی فامسیکلوویر ۷۷ درصد است. نیمه عمر آن ۲،۳-۳ ساعت است و عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شود. در کل تحمل خوراکی فامسیکلوویر خوب است؛ اما ممکن است سردرد، اسهال و تهوع رخ دهد.

■ والاسیکلوویر (Valacyclovir)

والاسیکلوویر پیش‌داروی آسیکلوویر است و بعد از تجویز خوراکی، به سرعت از طریق روده و اثر عبور اول کبدی^۱ به آسیکلوویر تبدیل می‌شود. فراهم زیستی آن حدوداً ۳ برابر آسیکلوویر است (۵۵±۹٪) و نیمه عمر آن ۳،۳ تا ۲،۵ ساعت است.

والاسیکلوویر نیز به خوبی تحمل می‌شود، اگرچه مواردی از تهوع، اسهال و سردرد گزارش شده است. ندرتاً ممکن است بی‌قراری، گیجی، سردرد، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی، آنمی و نوتروپنی رخ دهد و در دوزهای بالا گیجی، توهم و تشنج گزارش شده است. در بیماران مبتلا به نقص ایمنی، مواردی از Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) و (HUS) Hemolytic Uremic Syndrome گزارش شده است.

■ پنسیکلوویر (Penciclovir)

پنسیکلوویر، آنالوگ گوانوزین و متابولیت فعال فامسیکلوویر است که به صورت موضعی به کار می‌رود. مکانیسم عمل آن مشابه آسیکلوویر است، اما غلظت و نیمه عمر داخل سلولی آن بالاتر است. کلاً قدرت آن کمتر از آسیکلوویر است چون باعث ختم زنجیره DNA ویروسی نمی‌شود و فراهم زیستی خوراکی آن کم است؛ به همین دلیل به صورت موضعی در دسترس است.

■ دوکوزانول (Docosanol)

دوکوزانول، از الحاق پوشش HSV به غشاء پلاسمایی سلول میزبان جلوگیری می‌کند؛ به همین دلیل مانع از ورود ویروس به درون سلول‌ها و تکثیر آن می‌شود. این دارو به فرم موضعی و به‌صورت OTC در دسترس می‌باشد.

■ تری فلوریدین (Trifluridine)

تری فلوریدین (تری فلورو تیمیدین) یک نوکلئوزید پیریمیدین فلورینه است که سنتز DNA ویروسی را مهار می‌کند و علیه HSV-1/HSV-2 و برخی از آدنو ویروس‌ها فعال است. این دارو در داخل سلول توسط آنزیم‌های سلولی فسفریله و فعال می‌شود؛ سپس با تیمیدین تری فسفات برای اتصال به DNA پلی مرز ویروسی رقابت می‌کند. از آنجاکه تری فلوریدین تری فسفات هم به DNA ویروس و هم DNA سلول میزبان متصل می‌شود، نمی‌توان از آن به‌صورت سیستمیک استفاده کرد. استفاده از محلول ۱٪ این دارو یکی از درمان‌های پذیرفته شده برای کراتوکنژنکتیویت اولیه و کراتیت اپی‌تلیایی عودکننده ناشی از HSV-1 و HSV-2 است و به دلیل سمیت چشمی نباید بیش از ۲۱ روز استفاده شود.

در دوره بارداری جزء رده C است. برند اصلی آن به‌صورت (Viroptic) Ophthalmic Solution 1% است و در ایران با برند Virocid به‌صورت 1% Ophthalmic Drop موجود است.

■ فوسکارنت (Foscarnet)

فوسکارنت یک آنالوگ پیروفسفات غیر آلی است که به‌صورت انتخابی و بدون نیاز به فسفریلاسیون جهت فعال شدن، DNA پلی‌مرز ویروسی را مهار می‌کند. این دارو علیه تمام هرپس ویروس‌ها فعال است و خصوصاً در موارد مقاومت به آسیکلوویر کاربرد دارد. به دلیل پایین بودن فراهم زیستی دارو به فرم خوراکی، تنها به‌صورت فرمولاسیون وریدی موجود است؛ البته فرمولاسیون موضعی آن در حال مطالعه است.

عارضه مهم آن، نفروتوکسیسیته است که تجویز مقدار کافی سالین قبل از انفوزیون دارو و همچنین انفوزیون آرام و اجتناب از تجویز هم‌زمان سایر داروهای نفروتوکسیک، به پیشگیری از این عارضه کمک می‌کند.

■ سیدوفوویر (Cidofovir)

سیدوفوویر، آنالوگ نوکلئوزید سیتوزین است که باعث مهار DNA پلی‌مرز ویروسی و ختم زنجیره DNA می‌شود و تفاوت آن با آسیکلوویر و پنسیکلوویر این است که برای فعال شدن به تیمیدین کنیاز ویروسی نیاز ندارد. این دارو علیه HSV-1، CMV، VZV و HSV-2 فعال است؛

همچنین در بررسی آزمایشگاهی علیه بعضی ویروس‌های DNA شامل Monkeypox, Variola و Vaccinia هم مؤثر بوده است.

نیمه‌عمر آن ۲,۶ ساعت و دفع آن کلیوی است.

عارضه جانبی مهم این دارو، نفروتوکسیسیته است که در صورت هیدراتاسیون کافی بیمار قبل از انفوزیون و همچنین انفوزیون آرام قابل پیشگیری است.

کنترل اندیکاسیون‌های داروهای ضدویروسی
• سابقه حساسیت به دارو یا اجزاء آن • بیماری کلیوی: در موارد استفاده از داروهای سیستمیک؛ نیاز به Dose-Adjustment است. (جدول ۲)

■ عوارض جانبی: جداول ۳ و ۴

■ تداخلات دارویی: جدول ۵

جدول ۱- نام ژنریک، تجاری و اشکال دارویی داروهای ضد ویروسی

نام دارو (ژنریک)	نام تجاری (تولیدکننده)	در دسترس بودن محصول ژنریک در ایران	در دسترس بودن محصول با نام تجاری ثبت شده (Brand) در ایران	اشکال دارویی	مصرف در بارداری ^۱
Acyclovir	Zovirax (gsk)	بلی	بلی (تقریباً توسط بیش از ده شرکت دارویی تولید می‌شود)	Capsule 200mg/Tablet 400mg, 800mg Suspension 200mg/5ml Injection solution (50mg/ ml), Vial(500mg,1000mg) Ointment/cream 5%	B
Famciclovir	Famvir (Novartis)	خیر	خیر	Tablet (125mg,250mg,500mg)	B
Valacyclovir	Valtrex (gsk)	بلی	بلی (عبیدی) Virabex Valbiovir (باختر بیوشیمی)	Tablet (500mg/1000mg)	B
Penciclovir	Denavir (Novartis)	خیر	خیر	Cream 0.1%	B
Docosanol	Abreva (gsk)	خیر	خیر	Cream 10%	NA ^۲
Foscarnet	Foscavir (Astra Zenica)	خیر	خیر	Injectable solution (2.4 gr/100ml)	C
Cidofovir	Vistide (GILEAD)	خیر	خیر	Injectable solution (75mg/ml)	C

۱. طبق کتاب درمانولوژی بولونیا، آسیکلوویر موضعی جزو گروه B و نوع سیستمیک جزو گروه C طبقه‌بندی شده است؛ اما طبق کتاب عفونی Mandell و همچنین Medscape هر دو فرم، جزو گروه B هستند. قابل ذکر است در مورد فامسیکلوویر و والاسیکلوویر مطالعات انسانی کافی وجود ندارد.

جدول ۲- تنظیم و کاهش دوز آسیکلوویر، والاسیکلوویر و فامسیکلوویر در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی (۱)

اندیکاسیون	آسیکلوویر	والاسیکلوویر	فامسیکلوویر
	Cr Cl Adjusted (ml/min) Dose	Cr Cl Adjusted (ml/min) Dose	Cr Cl Adjusted (ml/min) Dose
Primary genital herpes	<10 200mg/BD/ PO	10-29 1 gr/qd/ PO <10 500mg/qd/ PO	20-39 125mg/BD/ PO <20 125mg/qd/ PO
Recurrent genital herpes		<30 500mg/qd/ PO	40-59 500mg/BD/1day 20-39 500mg/once <20 250mg/once
Chronic suppression of herpes		<30 500mg/q48h or qd	20-39 125mg/BD <20 125mg/qd
Herpes zoster	10-25 800mg/TDS/ PO <10 800mg/BD/ PO	30-49 1gr/BD/ PO 10-29 1gr/qd/ PO <10 500mg/qd/ PO	40-59 500mg/BD/PO 20-39 500mg/qd/PO <20 250mg/qd/ PO
Recurrent orolabial herpes (2g/BD/1day)		30-49 1gr/BD/1day 10-29 500mg/BD/1day <10 500mg/once	40-59 750mg/once 20-39 500mg/once <20 250mg/once
Immunocompromised patients with mucocutaneous herpes for acyclovir, also herpes encephalitis and disseminated zoster			20-39 500mg/qd/ PO <20 250mg/qd/ PO

** در بیماران تحت همودیالیز باید داروها را بعد از دیالیز تجویز کرد.

جدول ۳- عوارض جانبی داروهای ضد ویروسی موضعی (۱)

نام دارو	عوارض جانبی گزارش شده
آسیکلوویر (Acyclovir)	سوزش و ناراحتی در محل استفاده کمتر: خارش، اریتم، ادم یا تحریک مخاط (وقتی روی ضایعات تناسلی به کار رود)
پنسیکلوویر (Penciclovir)	سوزش و ناراحتی در محل استفاده کمتر: اریتم و کاهش حس پوست (خصوصاً نسبت به لمس)، گاهی سردرد و اختلال چشایی
دوکوزانول (Docosanol)	سوزش، خارش، خشکی، اریتم، ادم و آکنه
تری فلوریدین (Trifluridine)	سوزش گذرا، ادم پلک کمتر: کراتوپاتی نقطه‌ای سطحی کراتوپاتی اپیتلیال ادم استرومال، پر خونی ملتحمه افزایش فشار چشم، واکنش افزایش حساسیت

جدول ۴- عوارض جانبی داروهای ضد ویروسی سیستمیک (۱)

نام دارو	عوارض جانبی گزارش شده
آسیکلوویر و والاسیکلوویر	• پوستی: راش موریلی فرم، استیون جانسون، واکنش در محل تزریق، کهیر و آنژیوادم
	• گوارش: تهوع، استفراغ، اسهال، دل درد
	• هماتولوژیک: آنمی آپلاستیک، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی
	• عصبی: سردرد، سرگیجه، لتارژی، گیجی، افسردگی، تشنج، انسفالوپاتی، کما (خصوصاً در افراد مسن، عوارض نورولوژیک بیشتر است)
	• قلبی - عروقی: افزایش فشار خون، تاکی کاردی، آنافیلاکسی
	• سایر عوارض: آرترالژی، میالژی، تنگی نفس، دیس منوره
	• نفروپاتی (Reversible Crystalluria-Induced Nephropathy): ناشی از درمان وریدی با آسیکلوویر خصوصاً در موارد با اختلال کلیوی زمینه‌ای یا دهیدراتاسیون
فامسیکلوویر	• TTP و HUS در بیماران مبتلا به نقص ایمنی تحت درمان با والاسیکلوویر
	خارش، پarestزی، سردرد، خستگی، تهوع و استفراغ، اسهال و نفخ
فوسکارنت	نفروتوکسیسیته، آنمی، زخم پنیس، ترومبو فلیبیت، تشنج، ناراحتی گوارشی، تغییر در سطح سرمی کلسیم، فسفات و منیزیم
سیدوفوویر	نفروتوکسیسیته، Iritis، ناراحتی گوارشی، اسیدوز متابولیک، نوتروپنی

جدول ۵- تداخلات دارویی (۱)

تداخلات دارویی در مصرف داروهای ضدویروسی سیستمیک	
داروی تداخل کننده	نتیجه تداخل دارویی
آمفوتریسین (Amphotericin)	• افزایش سطح سرمی آسیکلوویر
سایمتیدین و پروبنسید (Cimetidine, Probenicid)	• کاهش میزان تبدیل والاسیکلوویر به آسیکلوویر • افزایش سطح سرمی آسیکلوویر و والاسیکلوویر
دیگوکسین (Digoxin)	• فامسیکلوویر، سطح دیگوکسین را افزایش می دهد.
Glyburide with Metformin	• ممکن است آسیکلوویر یا والاسیکلوویر باعث اسیدوز لاکتیک در بیماران مبتلا به کاهش عملکرد کلیه شوند.
اینترفرون (Interferon)	• ممکن است باعث تشدید نورو توکسیسیته آسیکلوویر شود.
Intrathecal Methotrexate	• ممکن است باعث تشدید نورو توکسیسیته آسیکلوویر شود.
داورهای نفروتوکسیک مثل سیس پلاتین	• آسیکلوویر باعث افزایش ریسک نفروتوکسیسیته می شود.
تئوفیلین (Theophylline)	• کاهش متابولیسم و افزایش سطح سرمی تئوفیلین توسط آسیکلوویر • افزایش سطح سرمی آسیکلوویر و والاسیکلوویر توسط تئوفیلین
زیدوودین (Zidovudine)	• افزایش سطح سرمی آسیکلوویر و والاسیکلوویر

منابع

- 1- Leshner Jr JL, McConnell RC. Antimicrobial Drugs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Text book of dermatology. MOSBY ELSEVIER; 2012. pp. 2105-29.
- 2- Aoki FY. Antivirals against Herpes Viruses. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell Principles and practice of infectious diseases. Saunders Elsevier; 2015. pp. 546-62.
- ۳- کاتزونگ. بر تمن جی، مسترز. سوزان بی، ترور. آنتونی جی. فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ ۲۰۱۲. مترجمین: صادقی مکی رهام، رضاییان محمد. تهران: تیمورزاده-نشر طبیب، ۱۳۹۲. ص. ۱۰۳۸-۱۰۰۲.



تصویر ۱- ژنژیوواستوماتیت هرپسی- اروزئون‌های ناشی از عفونت هرپسی
با حاشیه دالبردار کاراکتریستیک (Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۲- ژنژیوواستوماتیت هرپسی همراه با درگیری لب‌ها و پوست دور دهان
(Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology 2016)



تصویر ۳- عفونت هرپسی اورولبلیال راجعه
(Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۵- درگیری پلک ناشی از HSV
(Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۴- عفونت هرپسی اورولبلیال راجعه
(Bologna Text book of Dermatology 2012)



تصویر ۶- ضایعات وزیکولار در ناحیه تناسلی ناشی از HSV
(Andrews' Diseases of the Skin 2016, Bologna Text book of Dermatology 2012)



تصویر ۷- ضایعات وزیکولر گروهی ناشی از HSV روی شافت پنیس
(Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۸- ضایعات وزیکولار گروهی روی باسن در عفونت راجعه هرپسی
(Bologna Text book of dermatology 2012)



تصویر ۹- عقربک هرپسی، وزیکول‌های عمقی در دیستال انگشت
(Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology 2016, Bologna Text book of Dermatology 2012)



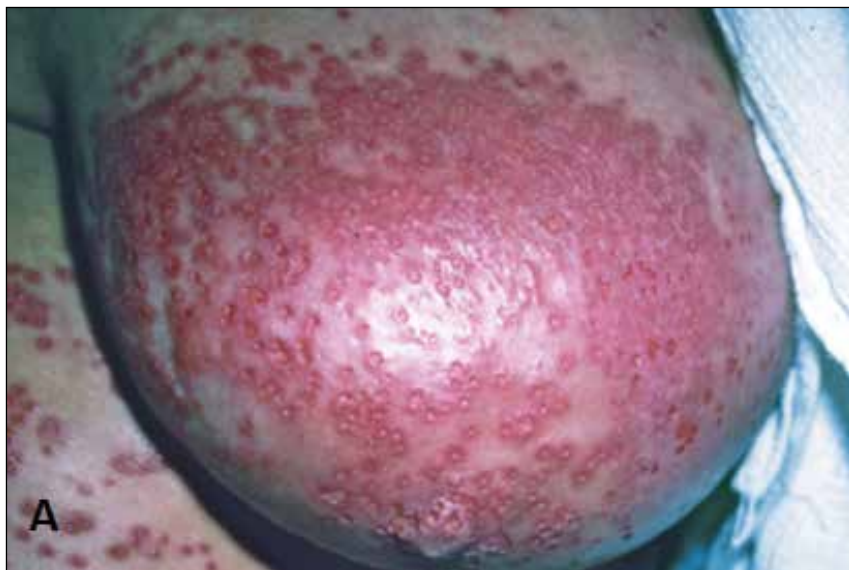
تصویر ۱۰- هرپس گلا دیاتوروم، ضایعات وزیکولار روی صورت و گردن و گوش
(Andrews' Diseases of the Skin 2016)



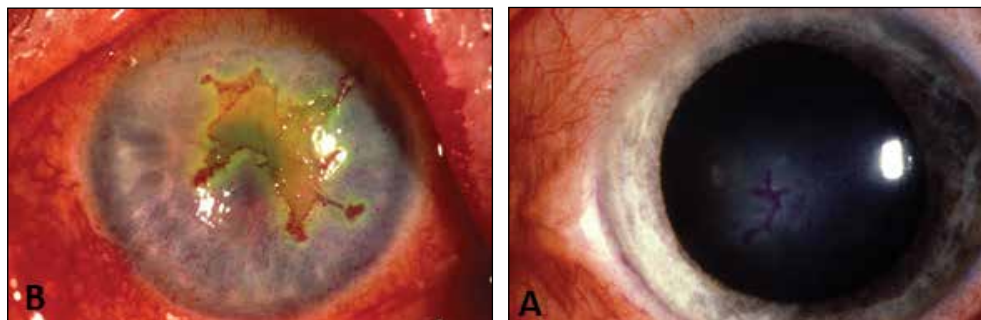
تصویر ۱۱- فولیکولیت هرپسی
(Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۱۲- اریتم مولتی فرم، ضایعه تارگت شکل تیپیک روی صورت و در ناحیه پالمار
(Andrews' Diseases of the Skin 2016, Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology 2016)



تصویر ۱۳- اگزما هرپتیکوم در (A) یک زن مبتلا به درماتیت آتوپیک و همچنین (B, C) دو کودک تب‌دار با سابقه درماتیت آتوپیک به‌صورت اروزین‌های منگنه‌ای شکل و کراست هموراژیک
Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology 2016, Grossman Cutaneous manifestations of infection in
(immunocompromised host 2012)



تصویر ۱۴- (A) زخم دندریتیک (رنگ آمیزی با رزینگال) و (B) زخم جغرافیایی قرنیه ناشی از HSV

Wang JC, Herpes Simplex Keratitis Clinical Presentation.)

(emedicine.medscape.com/article/1194268)



تصویر ۱۵- ضایعات اروزو مزمن همراه با کراست هموراژیک ناشی از HSV روی لبها

و بینی در بیمار مبتلا به لوپوس سیستمیک و تحت درمان با استروئید سیستمیک

(Nasiri, Abdollahimajd & Ebadi, MD)



تصویر ۱۶- عفونت هرپسی مزمن در دو بیمار مبتلا به نقص ایمنی زمینه‌ای
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



تصویر ۱۷- ضایعات مزمن ناشی از HSV در یک بیمار مبتلا به کانسر پروستات؛
درگیری گوشه دهان، زبان و کام نرم مشهود است.
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



تصویر ۱۸- فیشر خطی روی سطح پشتی زبان ناشی از HSV
 در یک بیمار مبتلا به ایدز (Herpetic Geometric Glossitis)
 (Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



تصویر ۱۹- عفونت مزمن ناشی از هرپس در بیمار مبتلا به ایدز به صورت
 پاپول‌های سفید- زرد مشابه عفونت کاندیدیایی (Bologna Text book of dermatology 2012)



تصویر ۲۰- زخمهای مزمن ناشی از HSV در ناحیه پری آنال و روی باسن در بیمار مبتلا به لوپوس سیستمیک
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



تصویر ۲۱- پلاک اگزوفیتیک بزرگ ناشی از هرپس مزمن در بیمار مبتلا به ایدز که مشابه SCC شده است
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



تصویر ۲۲- بیمار مبتلا به ایدز با ضایعه مزمن مشابه زگیل در ناحیه اینگوینال با تشخیص هریس مزمن
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



تصویر ۲۳- فیشرهای خطی و عمقی در ناحیه زیر شکم و ناحیه ولو ناشی از HSV (knife-cut sign)
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



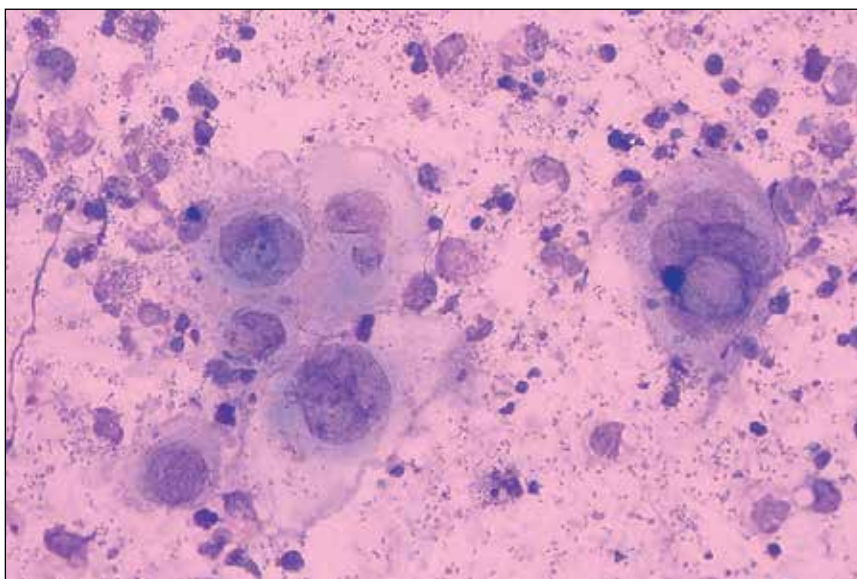
تصویر ۲۴- عفونت هرپسی مزمن انگشت در بیمار مبتلا به ایدز
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



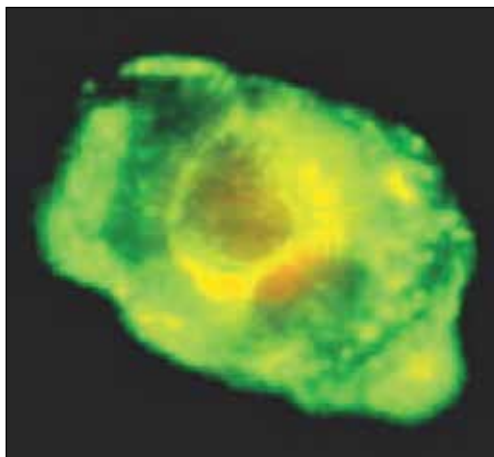
تصویر ۲۵- هرپس منتشر همراه با ضایعات جلدی
در یک بیمار مبتلا به پمفیگوس فولیاسه تحت درمان با سیکلوسپورین
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



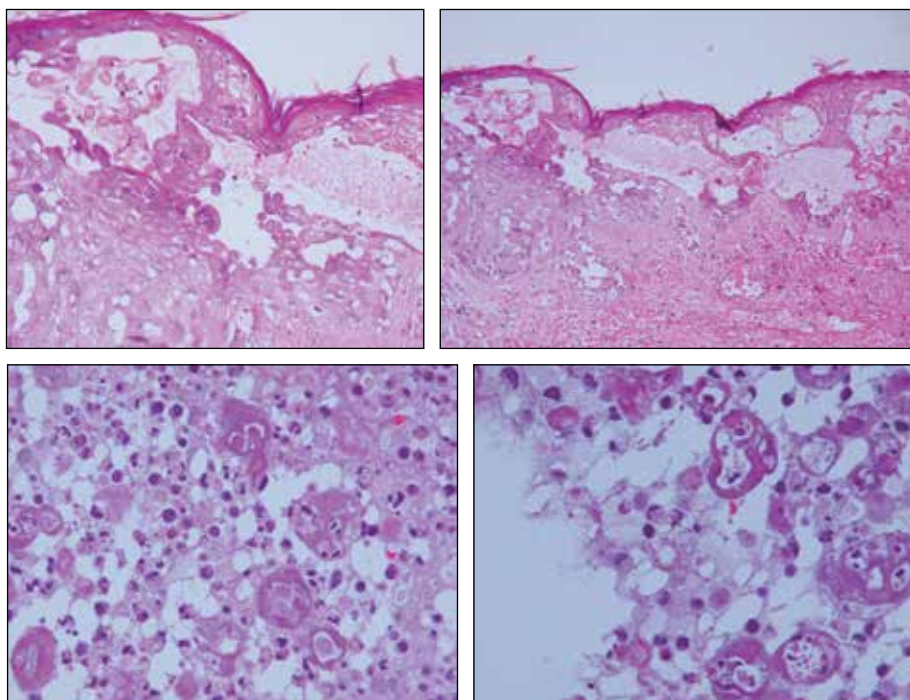
تصویر ۲۶- هرپس نوزادی با درگیری پوست و چشم
(Bologna Text book of dermatology 2012, Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology 2016)



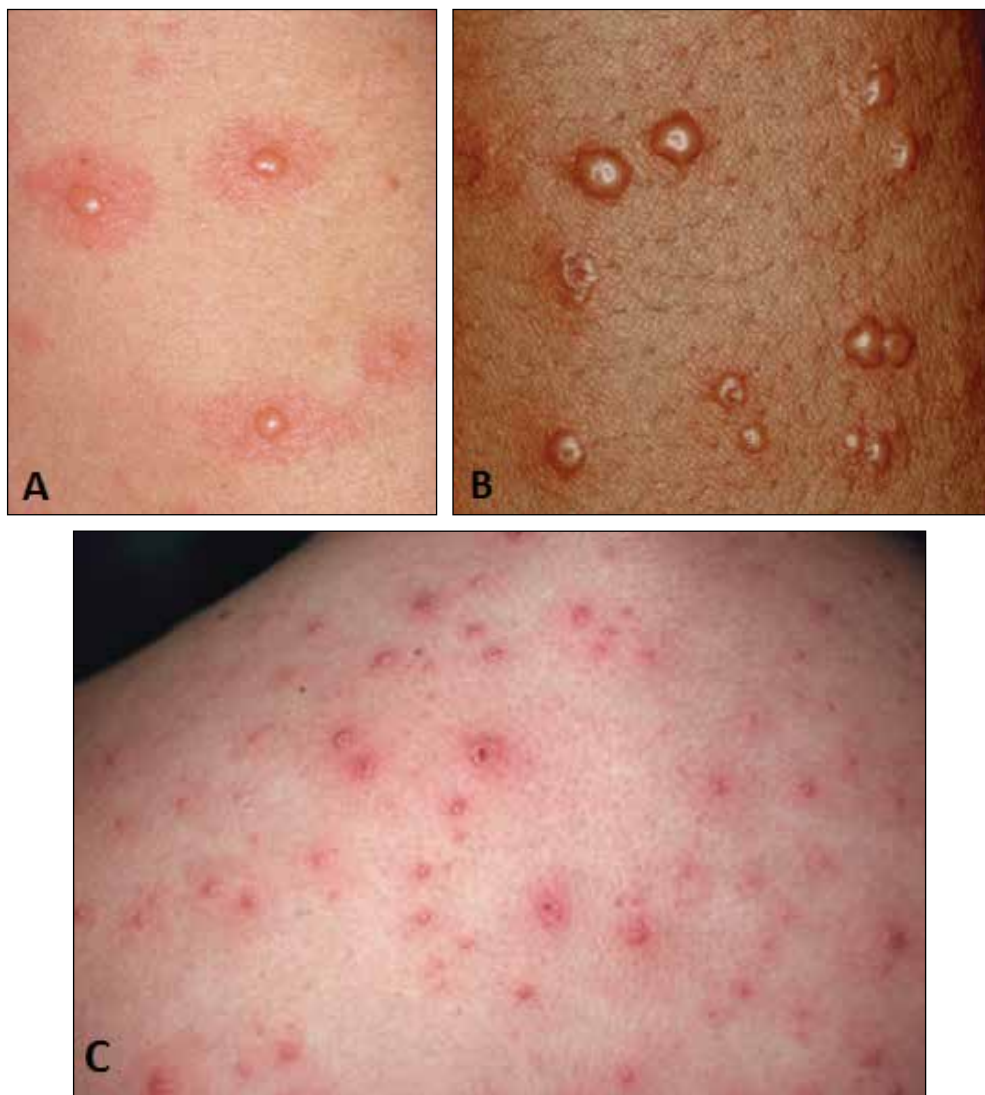
تصویر ۲۷- اسمیر تزانک، به سلول‌های اپیتلیال چند هسته‌ای و غول آسا
در بیمار مبتلا به عفونت HSV توجه کنید (Bologna Text book of dermatology 2012)



تصویر ۲۸- Direct Fluorescent Antibody Assay. که نشان دهنده یک کراتینوسیت آلوده به HSV همراه با فلورسانس سبز است. (Bologna Text book of dermatology 2012)



تصویر ۲۹- هیستوپاتولوژی عفونت HSV
(Abdollahimajd & Asadi, MD)



تصویر ۳۰- آبله مرغان: (A) وزیکول روی ماکول اریتماتو (B) چند وزیکول با ناف مرکزی (C) ضایعات جلدی در مراحل مختلف به صورت ماکول، پاپول و وزیکول
(Bolognia Text book of dermatology 2012, Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۳۱- ضایعات دهانی در بیمار مبتلا به آبله مرغان
(Bologna Text book of dermatology 2012)



تصویر ۳۲- آبله مرغان در یک بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین پیشرفته به صورت
ضایعات هموراژیک و زخمی با شدت بیشتر (Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۳۳- اسکار آبله‌مرغان در کودکی که دچار عفونت ثانویه روی ضایعات شده است
(Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology 2016)



تصویر ۳۴- اسکار پوستی درماتومال در سندرم آبله‌مرغان مادرزادی
(Ramachandra S. Fetal varicella syndrome)

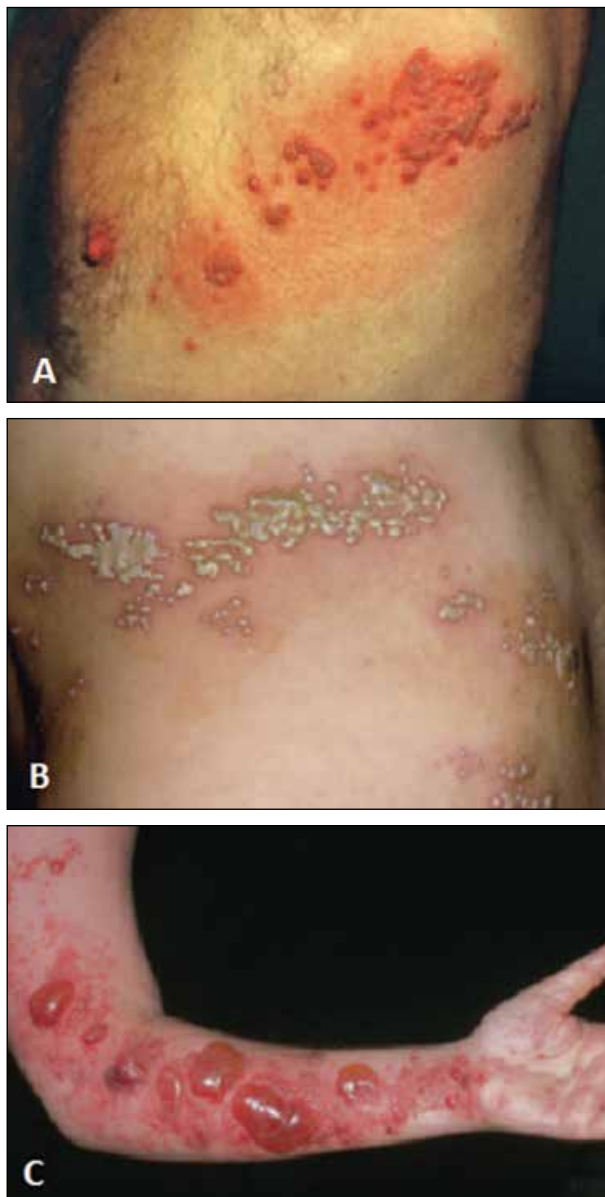


تصویر ۳۵- (A, B) ضایعات تبییک آبله‌مرغان در سه ماهه اول بارداری

(Fatemi A & Abdollahimajd, MD) (C)

آبله‌مرغان نوزادی به صورت وزیکول، اروزئون و پاپول‌های اریتماتوی منتشر

(Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology 2016)



تصویر ۳۶- هرپس زوستر، ضایعات وزیکولار گروهی روی زمینه اریتماتو (A)
ناحیه توراسیک (B) ناحیه لومبار. (C) ضایعات تاولی درماتومال
(Bologna Text book of dermatology 2012, Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۳۷- هرپس زوستر، ضایعات وزیکولر گروهی در ناحیه پالمار و چند ضایعه وزیکولار روی زمینه اریتماتو در ناحیه بازو و ساعد (Abdollahimajd F, MD)



تصویر ۳۸- هرپس زوستر همراه با درگیری دهان (Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۳۹- هرپس زوستر با درگیری درماتوم V_1
(Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۴۰- زوستر منتشر در بیمار تحت درمان طولانی مدت با استروئید سیستمیک
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



تصویر ۴۱- ضایعات وروکو به دنبال زوستر در بیمار مبتلا به ایدز
(Andrews' Diseases of the Skin 2016)



تصویر ۴۲- عفونت HSV مزمن در بیمار تحت پیوند کلیه
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



تصویر ۴۳- عفونت HSV همراه با کراست هموراژیک در بیمار تحت پیوند قلب
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)



تصویر ۴۴- زوستر منتشر همراه با نارسایی کبد در بیمار با سابقه پیوند ریه
(Grossman Cutaneous manifestations of infection in immunocompromised host 2012)