

Klinička slika kožnih i genitalnih promjena uzrokovanih herpes simplex virusnim infekcijama

prim. Mirjana Gotovac-Mustać¹, Vesna Magdić-Jelavić, dr. med.², Anka Dorić, dr. med.¹

¹Poliklinika VirogenaPlus, Zagreb

²Ordinacija za kožne i spolne bolesti, Velika Gorica

Mukokutane herpes simplex infekcije značajan su javnozdravstveni problem zbog svoje ubikvitarnosti, visoke kontagioznosti, sklonosti opetovanom vraćanju, neurotropizma, opasnosti od vertikalnog i horizontalnog prijenosa infekcija s majke na dijete uz pojavu neonatalnih infekcija s ozbiljnim komplikacijama i visokom smrtnošću novorođenčadi. Ne postoje specifični antivirusni lijekovi kojima se virus može eradicirati, ali se može umanjiti težina i trajanje simptoma te učestalost rekurentnih epizoda. Genitalni herpes uz HPV genitalne infekcije jedna je od najučestalijih spolno prenosivih bolesti. Postavljanje pravilne i rane dijagnoze od velikog je značaja za bolesnike kojima se tako uvodi liječenje i olakšavaju tegobe, smanjuje se opasnost od nastanka neonatalnog herpesa i identificiraju se oni koji su pod većim rizikom za dobivanje HIV infekcije

Herpetične erupcije na usnicama (*Herpes labialis*) opisao je već rimski liječnik Herodot (AD 100). Genitalne promjene uzrokovane virusom Herpes simplex nisu opisane sve do 1736. godine, a prva knjiga o toj temi (*Les Herpes Genitiaux*) objavljena je 1886. godine.

Tijekom gotovo cijelog 20. stoljeća nije postojao osobit interes kliničara za genitalni herpes, sve do 1982. godine, kada se zahvaljujući intenzivnom farmaceutskom istraživanju pronašao novi antivirusni lijek, aciklovir. Od tada se znatno izmijenio pristup liječenju genitalnog herpesa.

Epidemiološki podaci

Točne epidemiološke statistike o učestalosti herpes infekcija u svijetu i kod nas su nepoznate jer se klinički manifestne infekcije najčešće ne prijavljuju, a većina se subkliničkih infekcija ne prepoznaje.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije procjenjuje se da je 50% svjetske populacije zaraženo herpes simplex virusima tip 1 i tip 2 (HSV-1, HSV-2) ili s oba tipa virusa. Prema podacima američkog Centra za kontrolu bolesti (CDC), 80% zaraženih asimptomatski su prenositelji, a polovica svih zaraženih inficirani su od spolnog partnera.

Prevalencija virusa HSV-1 općenito je niža od HSV-2. U Njemačkoj HSV-1 je prisutan u 49% populacije dobi 6-16 godina. U mladih žena (dobi 15-25 godina) u Finskoj, Njemačkoj, Italiji i Španjolskoj prevalencija je 46-85%. U SAD-u 66% populacije u dobi višoj od 12 godina ima HSV-1. Oko 60% zaraženih ima blage ili atipične simptome i nesvjesni su zaraze virusom. Osobe s neprepoznatim herpesom najčešći su prenositelji. Oko 20% ljudi ima česte povratne infekcije - više od 10 recidiva godišnje

U Europi je najviša prevalencija HSV-2 na Grenlandu - od 57% dobi 20-24 g., do 74% u osoba u dobi 25-40 g. U Španjolskoj je relativno niska, 2-6%. U Skandinaviji je prevalencija u žena 15-35% (u dobi 25-34 g.) HSV-2 seroprevalencija u SAD-u porasla je s 30% u kasnim 70-im, te je danas svaki peti odrasli Amerikanac inficiran HSV-2. Prevalencija je danas najviša u Africi i Latinskoj Americi, niža je u južnoj nego u sjevernoj Europi i Sjevernoj Americi, a najniža

u Aziji. Incidencija genitalnog herpesa najčešća je kod mlade spolno aktivne populacije.

Zašto se genitalni herpes širi?

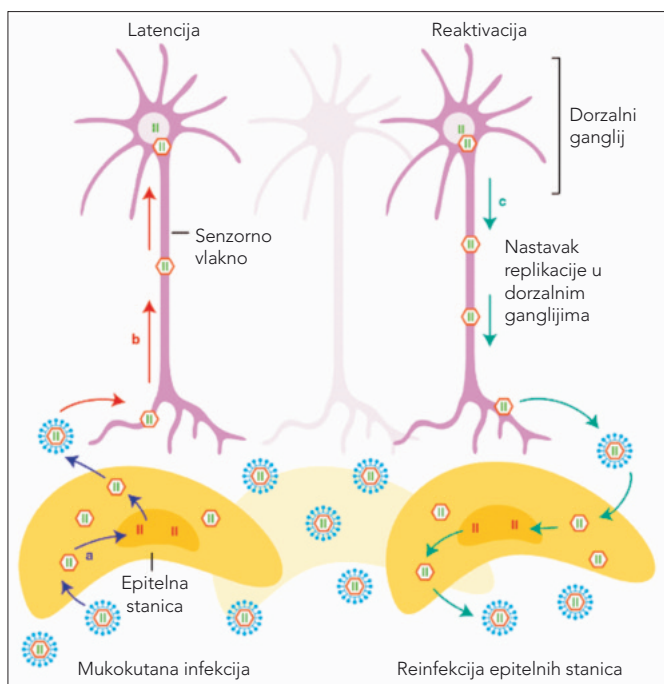
Većina HSV-2 seropozitivnih osoba (čak 9 od 10) nije svjesna vlastite infektivnosti i/ili imaju simptome koji nisu prepoznati kao genitalni herpes. Procjenjuje se da samo jedan od pet seropozitivnih ima postavljenu dijagnozu genitalnog herpesa. Prijašnja infekcija s HSV-1 povećava vjerojatnost da će novostečena infekcija s HSV-2 biti asimptomatska.

U sjevernoj Europi, Japanu i SAD-u zapažen je trend porasta genitalnih infekcija uzrokovanih HSV-2. Istovremeno postoji trend smanjenja infekcija virusom HSV-1 u djetinjstvu, što se tumači poboljšanjem socioekonomskog standarda. U SAD-u je svaka peta odrasla osoba zaražena s HSV-2. Populacija visokog rizika su prostitutke kod kojih je utvrđena prevalencija infekcije genitalnog herpesa 60-90%, a kod homoseksualnih muškaraca čak 80-95%.

Klinička slika herpes infekcija

Herpes infekciju uzrokuju dva različita tipa virusa. Pripadaju porodici humanih herpes virusa, potporodici alfaherpsevirinae. Oba se mogu prenijeti spolnim putem. HSV-1 je obično udružen s oralnim infekcijama, dok je HSV-2 udružen s genitalnim infekcijama. Oba tipa stvaraju istu kliničku sliku. Genitalne infekcije nastaju izravnim kontaktom genitalne kože i sluznica kod spolnih odnosa. Spolni odnos (uključujući oralno-genitalni) predstavlja predominantni način transmisije jer se virus inaktivira na sobnoj temperaturi. Virus ulazi kroz sitne pukotine u epitelne stanice gdje se umnožava i uništava ih te nastaju vidljive promjene - bolni mjehurići (shema 1). Virus putuje senzornim živcima do ganglija, gdje ostaje različito dugo vremena u latentnom stanju. Faktori koji određuju promjenu stanja latencije u produktivnu infekciju nisu u potpunosti istraženi. Inkubacija obično iznosi 2-14 dana, a trajanje primarne infekcije oko 21 dan. Rekurentne epizode traju od 2 do 10 dana. Razni čimbenici kao što su stres, ultraljubičasto zračenje, promjena klime i okoliša, imunodeficitarna stanja mogu uzrokovati recidiv herpe-

Shema 1. Životni ciklus herpes simplex virusa



Izvor: Expert Reviews in Molecular Medicine, Vol. 5, 2003

tične infekcije i dovesti do manifestne kliničke slike. Čak u 40-60% slučajeva se razlog recidiva ne otkrije.

Razlikuje se primarna HSV infekcija, koja nastaje u ljudi koji nemaju protutijela i sekundarna HSV infekcija u onih koji imaju protutijela (SLIKE 1 i 2).

Primarna infekcija

Primarna infekcija može biti udružena s općim simptomima sličnim gripi: glavobolja, slabost, temperatura, lokalna limfadenopatija.

Na mjestu ulaska virusa prisutna je bolnost, parestezije i žarenje. Na eritematnoj koži i sluznici nalaze se grupirane vezikule koje prelaze u pustule, erozije i ulceracije i kruste.

Inkubacija traje 5-7 dana. Promjene traju oko dva tjedna, ne ostavljaju rezidue. Obično su lokalizirane bilateralno, najčešće na graničnom području kože i sluznice.

U 99% djece primarna se infekcija događa neprimjetno, a u 1% izražava se kao gingivostomatitis herpetika, vulvovaginitis herpetika, ili kao primarni herpes simplex ili ekcema herpeticatum.

Gingivostomatitis herpeticus je akutna bolest dojenčadi i male djece izazvana s HSV-1. Nakon inkubacije od 3-7 dana razvije se uz opće simptome slika ulceroznog stomatitisa s brojnim aftama na usnama. Traje dva tjedna.

Vulvovaginitis herpeticus pojavljuje se u djevojčica i mladih žena. Prisutni su opći simptomi uz pojavu bolnog otoka i crvenila vulve i erupciju vezikula.

Ekcema herpeticatum je akutna teška bolest koja nastaje nakon inokulacije virusa na oštećenoj koži (atopijski dermatitis).

Herpes simplex neonatorum predstavlja najteži oblik primarne infekcije s HSV u novorođenčadi, osobito nedonoščadi. Smrtnost doseže 60%, dok 20% ima trajna cerebralna oštećenja.

Za vrijeme primarne infekcije virus ulazi u živce, dolazi do senzornih ganglija i ostaje u latentnoj fazi. Endogene i egzogene provokacije ponovno ga aktiviraju i on dolazi do stanica kože i sluznica i dovodi do recidiva bolesti.

Simptomi

Samo 40% bolesnika s genitalnom HSV-2 infekcijom ima simptome. Osobiti problem predstavlja asimptomatska nazočnost virusa



Slika 1. Primarna genitalna herpes simplex infekcija vulve



Slika 2. Rekurentna epizoda genitalnog herpesa. Infekcija kože muškog spolovila

na genitalnoj sluznici, koje ima glavnu ulogu u širenju infekcije jer zaraženi nisu svjesni vlastite infektivnosti. Asimptomatsko izlučivanje virusa može nastati u slučaju da su promjene na anatomske lokalizaciji koja se ne vidi (grlić maternice), ili se promjene genitalne regije krivo dijagnosticiraju (kao gljivična infekcija, ozljeda i sl.), ili pak promjene uistinu nisu prisutne. Znakovi i simptomi HSV infekcije mogu se očitovati pojavom crvenila, grupiranih vezikula i erozija, kao disurija, uretralni ili vaginalni iscjedak ili bolna limfadenopatija. U vrijeme prvotne infekcije simptomi ovise o imunitetu domaćina. Od ukupnog broja inficiranih samo se 20% pravilno dijagnosticira. Sljedećih 20% su bolesnici bez ikakvih simptoma, a 60% imaju neprepoznate promjene uzrokovane HSV (pukotine na koži vulve ili oko čmara, crvenilo na bedrima, bolove pri mokrenju, iscjedak iz mokraćne cijevi ili vaginalni iscjedak, bolove u donjim ekstremitetima i donjem dijelu leđa, cistitis). Glavobolja, fotofobija i ukočenost vrata, bolovi u nogama mogu biti jedini simptomi infekcije. Stoga se zaključuje da pacijenti koji dolaze liječniku zbog primarnog ili rekurentnog herpesa predstavljaju samo vrh sante leđa inficiranih HS virusom. Osobe koje su prije stekle infekciju na usnicama (HSV tip 1 u 95% slučajeva) već imaju protutijela na virus u krvi te će genitalna infekcija s HSV-2 biti znatno blažeg tijeka.

Recidiv genitalnog herpesa

Označava ponovnu pojavu herpesa nakon provokirajućih čimbenika. Smatra se da se radi o ponovnoj endogenoj infekciji s HSV. Klinička slika bolesti kod recidivirajućeg genitalnog herpesa je slična, no manje izražena u usporedbi s primarnom infekcijom. Općih simptoma nema, limfadenopatije nema, promjene su asimetrične. Polovica bolesnika ima prodrome u vidu bolova, "mravinjanja" u predjelu kukova ili bedara oko dva dana prije izbijanja mjehurića. Recidivi su znatno češći kod infekcija virusom tipa 2 nego tipom 1. Prosječno trajanje recidiva je oko 10 dana. Broj recidiva varira od 3 do više od 10 godišnje, a češći su u muškaraca.

Neonatalni herpes

Najveći rizik za prijenos HSV s majke na plod postoji ako se trudnica prvi put zarazi HSV-om za vrijeme trudnoće. Naime, primarna infekcija je udružena sa sistemskom viremijom i jako velikim brojem virusnih čestica u genitalnom traktu žene. Zato se preporučuje serološki probir da se utvrde seronegativne trudnice kojima su partneri HSV-2 seropozitivni. Ukoliko se trudnica u 3. tromjesečju trudnoće zarazi HS virusom postoji veliki rizik prenošenja infekcije na plod i posljedično razvoja neonatalnog herpesa. Neliječeni neonatalni herpes ima smrtnost oko 60%, a preživjeli imaju teške posljedice kao što je mentalna retardacija i sljepoća. Terapija aciklovirom smanjila je smrtnost na 10%, ali često ostaje oštećenje mozga. Učestalost neonatalnog herpesa najveća je na sjeverozapadu SAD-a, gdje iznosi 1 na 3000 poroda. Ženama koje dobiju HSV u prvom ili dru-

gom tromjesečju trudnoće savjetuje se uzimanje aciklovira zadnja četiri tjedna kako bi se izbjegao carski rez. Ako HSV infekcija nastane u trećem tromjesečju trudnoće preporuča se carski rez jer još nema dovoljnog prijenosa antitijela na plod.

Važnost dijagnoze

Postavljanje pravilne i rane dijagnoze od velikog je značaja za bolesnike kojima se tako uvodi liječenje i olakšavaju tegobe, smanjuje se opasnost od nastanka neonatalnog herpesa i identificiraju se oni koji su pod većim rizikom za dobivanje HIV infekcije. Svaka rana na spolovilu znatno povećava rizik od HIV infekcije, a dugotrajne i opsežne promjene uzrokovane s HSV upućuju na rizik od postojanja HIV koinfekcije).

Dijagnostičkim testiranjem dokazuje se virus, odnosno njegove komponente ili protutijela na virus u krvi. Testovi kojima se dokazuje virus su kultura iz lezije (dokazuje živi virus). Imunofluorescentne pretrage (IFA, IPA) i enzimski imunotest (EIA, ELISA) dokazuju virusni antigen. PCR metoda dokazuje virusnu DNA. PCR je najosjetljivija metoda za dokaz HSV-a. Rezultat se dobiva u roku jednog dana. Direktno dokazivanje HSV-a elektronskom mikroskopijom ima osjetljivost 85-95%, ali se zbog ekonomskih i tehničkih razloga vrlo rijetko prakticira.

Serološki testovi dokazuju specifična antitijela. Za vrijeme primarne infekcije prva nastaju antitijela klase IgM, zatim IgG i IgA. IgG antitijela ostaju pozitivna čitav život. IgG protutijela se mogu dokazati 8-12 tjedana nakon infekcije. Serološkim se testom međutim ne može utvrditi mjesto infekcije. Jednostavna citološka pretraga materijala s dna svježe lezije (Tzankov test) može indirektno ukazati na infekciju HSV.

Ukoliko pacijent ima genitalni ulkus potrebno je preferirati direktne metode dokazivanja – PCR – a u slučaju odsutnosti klasičnih lezija učiniti serološke testove.

U nekim zemljama dostupni su brzi testovi koji daju rezultat u roku od 10 minuta. Jedan takav serološki test odobren od FDA je POCKit-HSV-2, Diagnostics, Northern Ireland.

Diferencijalna dijagnoza

Oko 60% svih ulcerativnih procesa u genitalnoj regiji uzrokovano je herpetičnom infekcijom. Ipak treba misliti i na druge uzroke: primarni ulkus kod sifilisa, spinocelularni karcinom, ulkus mole (*Haemophilus ducreyi*), traumatski ulcerozni balanitis, fiksni medikamentozni egzantem, Mb. Behcet, *Balanitis plasmacellularis Zoon*.

Tko se treba testirati?

Osobe koje imaju klasične kliničke simptome ili nespecifične, trudnice, partneri trudnica, partneri seropozitivnih, osobe s većim brojem spolnih partnera. Rizik od infekcije najveći je ako postoje vidljive lezije, ali ne treba zanemariti niti asimptomatsko izlučivanje virusa. Virus ne prolazi preko kondoma, ali kondom ne prekriva cijelo genitalno područje.

Liječenje

Ne postoje specifični antivirusni lijekovi kojima se virus može eradicirati, ali se može umanjiti težina i trajanje simptoma te učestalost rekurentnih epizoda.

Svi oboljeli s dijagnozom simptomatskog genitalnog herpesa trebaju se liječiti antivirusnim lijekovima (aciklovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, foskarnet). Aciklovir sprječava replikaciju virusne DNA, a glavni mu je nedostatak niska bioraspoloživost i to što se mora uzimati pet puta dnevno. Postoje i aciklovir rezistentni sojevi virusa. Lokalna terapija nema tako dobar učinak pa se sve više napušta. Važno je liječenje započeti u prvih sedam dana bolesti, po mogućnosti u prva dva dana. Liječenje recidiva može biti epizodno ili kontinuirano kako bi se prevenirali recidivi. Novost u liječenju rekurirajućeg herpesa je modulator imunog odgovora – *resiquimod*.

Intenzivno se radi na usavršavanju profilaktičkih vakcina, ali one za sada nisu komercijalno dostupne.

Terapijske opcije za prvu epizodu HSV infekcije (primarna infekcija) – 7 do 10 dana:

- Aciklovir 3-5 x 400 mg
- Valaciclovir 2 x 0.5-1g
- Famciclovir 3 x 250 mg

Terapijske opcije za ponovljene epizode (rekurentna infekcija):

- Aciklovir 3 x 400 mg / 5 dana
- Valaciclovir 2 x 500 mg / 3-5 dana
- Famciclovir 2 x 125mg / 5 dana

Supresivna terapija rekurentne HSV infekcije:

- Aciklovir 2-3 x 400 mg /dan/ 6 mjeseci
- Valaciclovir 0.5-1 g /dan/6 mjeseci
- Famciclovir 2 x 250 mg /dan/ 6 mjeseci

Prevenција

Budući da za sada nema cjepiva protiv herpesa, osnova prevencije ostaju higijensko-epidemiološke mjere: pranje ruku, zaštita kondomom, apstinencija tijekom klinički aktivne bolesti i porod trudnica s aktivnim herpesom carskim rezom.

Psihološke posljedice

Mnogi bolesnici s genitalnim herpesom osjećaju se stigmatizirano, drugi se boje osuđivanja i odbacivanja od njihovih partnera. Česti recidivi uzrokuju poteškoće na poslu i u socijalnom životu. Posebno destruktivno djeluje činjenica da pojedinac nikada ne može znati u kojem trenutku je zarazan za drugu osobu. Zato je potrebno osigurati pravovremenu dijagnozu, liječenje i savjetovanje oboljelih. Antivirusni lijekovi smanjuju frekvenciju i težinu recidiva te asimptomatsko izlučivanje virusa. Na taj način poboljšava se kvaliteta života oboljelih osoba.

Zaključak

Genitalni herpes uz HPV genitalne infekcije jedna je od najučestalijih spolno prenosivih bolesti. Problematika HSV infekcije vezana je uz opasnost od povećanog rizika za infekciju HIV-om (rizik veći do pet puta), bolne ulceracije, česte recidive, visoku kontagioznost, u akutnoj fazi bolesti i psihičke poteškoće u bolesnika. Rekurirajući herpes treba liječiti, osobito kod šest i više recidiva godišnje, jer se supresivnom antivirusnom terapijom smanjuje rizik transmisije oko 75%. **M**

LITERATURA

- Adolescent Health and Development: "The Key to the Future". World Health Organization, Geneva, 2004.
- Coyle PV, O'Neill HJ, Wyatt DE, McCaughey C, Quah S, McBride MO. Emergence of herpes simplex type 1 as the main cause of recurrent genital ulcerative disease in women in N. Ireland. *J Clin Virol.* 2003; 27(1):22-9.
- Cusini M. The importance of diagnosis genital herpes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 47: 9-16
- Fisher BK, Margesson LJ. Genital skin disorders: diagnosis and treatment. St Louis: Mosby, 1998.
- Fitzpatrick, Johnson, Wolff. Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology. 4th edition. New York, St. Louis, London, Milan, Toronto: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2001.
- Heath H, White I (ed.), The Challenge of sexuality in health care. Oxford: Blackwell, 2002.
- Smith JS, Hopkins J, Robinson NJ. Seroprevalence of HSV-2 and HSV-Infections in the United States and Europe. Abstract presented at Eurogin, April 2003.
- Thomas P, Habib TP. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy.* 4th edition. Portland: Book News Inc., 2003.
- Turner KR, Wong EH, Kent CK, Klausner JD: Serologic herpes testing in the real world. Validation of new type-specific serologic herpes simplex virus tests in a public health laboratory. *Sex Trans Dis.* 2002; 29:422-5.
- Whitley RJ. Optimizing the management of genital herpes, *The Journal of Infectious Diseases,* 2002; 186:31-55.