

# Oralne manifestacije HSV infekcija

Danica Vidović-Juras, dr. stom., prof. dr. sc. Ana Cekić-Arambašin

Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Herpes simplex virus (HSV) čest je uzročnik ulcerativnih mukokutanih bolesti orofacijalne regije kod inače zdravih, ali i imunokompromitiranih osoba. Iako su mnoge HSV infekcije usta i lica subkliničke, od velikog je značenja poznavanje dviju glavnih kliničkih manifestacija, primarnog herpetičnog gingivostomatitisa i sekundarnog, rekurentnog herpetičnog stomatitisa. Tipična klinička slika i detaljna anamneza omogućuju u većini slučajeva, svakom stomatologu ili liječniku, prepoznavanje i uspješno liječenje bolesti

Orofacijalne lezije povezane s humanim HSV-ima mogu nastati kao posljedica infekcije HSV-om tipa 1 i HSV-om tipa 2. HSV tip 1 je obično odgovoran za lezije usta i lica. HSV tip 2 može uzrokovati oralne infekcije, ali češće uzrokuje genitalne promjene. HSV se prenosi kontaktom s tjelesnim tekućinama ili inficiranim sekretima, najčešće slinom ili sadržajem vezikula, od oboljele osobe koja ima aktivnu HSV primarnu ili sekundarnu leziju. Tekućina vezikula sadrži mnogo viriona, koji su vrlo kontagiozni. Prema relevantnoj literaturi, HSV se primarno može prenijeti i s asimptomatičnih nositelja kojima je HSV prisutan u slini i drugim sekretima. HSV 2 prenosi se uglavnom tijekom orogenitalnog kontakta. Virusom se može inficirati i preko predmeta u okolini oboljelog, na kojima preživljava i do nekoliko sati.

Prevalencija HSV infekcija je u općoj populaciji visoka, a veća je u nižim socioekonomskih grupama. Iako se statistički podaci razlikuju, rezultati istraživanja pokazuju da približno 20% djece do 5 godina i 80-90% odraslih u populaciji imaju detektibilna antitijela na HSV, dakle bili su inficirani virusom. Djeca mlada od 6 mjeseci rijetko obolijevaju jer su zaštićena placentarno prenesenim antitijelima majke. Nakon šestog mjeseca života incidencija HSV 1 infekcija raste i najveća je između druge i pete godine života. Incidencija primarne HSV 2 infekcije ne raste do doba početka seksualnih aktivnosti; 40-60% ljudi virusom se zarazi u pubertetu. U skupini odraslih klinički nalaz HSV infekcija je učestaliji kod imunokompromitiranih osoba.

Prvi kontakt ljudi koji ranije nisu bili izloženi HSV 1 i HSV 2 može uzrokovati infektivnu vezikulobuloznu bolest primarni herpetični gingivostomatitis (PHGS). Primarna infekcija je kod 95-99% oboljelih asimptomatska ili praćena subkliničkim simptomima, zbog čega ostane neprepoznata. Nakon primarne infekcije, sa subkliničkom ili kliničkom slikom, virus putuje kroz senzoričke živce inficiranog područja i ulazi u pripadajući ganglij, gdje ostaje doživotno. Virus se može reaktivirati i uzrokovati lezije kože i sluznice u približno istom području gdje je prvi put ušao u tijelo. Te manifestacije definirane su kao rekurentne.

**Primarni herpetični gingivostomatitis** (SLIKA 1) najčešća je akutna virusna infekcija oralne sluznice i najčešći oblik primoinfekcije HSV-om 1. Akutni imunološki odgovor na primarnu HSV infekciju obično nastaje nakon inkubacije od 1 do 26, a obično 6 do 8 dana. Najčešće obolijevaju djeca između druge i pete godine života.

## Klinička slika

Generalizirani prodromalni simptomi prethode 1-2 dana erupciji oralnih lezija. Bolest počinje naglo s povišenjem temperature, uz opću slabost, glavobolju, mialgiju, mučninu, povraćanje, znojenje, pečenje i žarenje usta. Visoka temperatura, katkad i do 40°C, traje 1-2 dana, a nakon izbijanja lezija u ustima ostaje ispod 38°C. Inicijalno marginalna gingiva generalizirano postaje intenzivno eritematozna, edematозна, hiperplastična i bolna. Interdentalne papile su već uslijed dodira i minimalnih trauma podložne krvarenju, zbog kapi-

larne fragilnosti i povećane permeabilnosti. Na gingivi je ponekad moguće uočiti nekoliko erozija, koje su lokalizirane, ne konfluiraju, posebno na mjestima mehaničke iritacije (karijes, ispuni, zubni kamenac). Prisutan je zadržavanje iz usta i hipersalivacija. Inamaciju marginalne i pričvrstne gingive prati brza erupcija nakupina vezikula po cijelim ustima, a ponekad i perioralnoj koži. Vezikule se mogu pojaviti na bilo kojem dijelu sluznice usta, ali se češće pojavljuju na tvrdom nepcu i dorzumu jezika. Imaju tanku stjenku te brzo rupturiraju i ostavljaju bolne okrugle erozije. Nove vezikule pojavljuju se kontinuirano 3-5 dana, rupturiraju i formiraju konfluirajuće erozije ili ulceracije pokrivena bijelo-žutom pseudomembranom, koje okružuje eritematozni halo. Pregledom ždrijela uočava se upala, a bolest uvijek prati bilateralna bolna limfadenopatija submandibularnih i cervikalnih limfnih čvorova.

Klinička slika je teža što je dijete mlađe. Ako su lezije opsežne, izrazito su bolne te otežavaju ili onemogućavaju uzimanje hrane i pića, što može ubrzo dovesti do dehidracije i poremećaja acidobazne i elektrolitske ravnoteže te zahtijeva hitnu hospitalizaciju. Ponekad primarna infekcija HSV može uzrokovati lezije usana i kože lica bez intraoralnih lezija. U adolescenciji primarna infekcija HSV-om može se klinički manifestirati kao eksudativni ulcerozni tonzilofaringitis.

## Dijagnoza

PHGS se temelji na kliničkoj slici i laboratorijska dijagnostika je rijetko potrebna. Negativna anamneza PHGS, rekurentnih herpetičnih infekcija i pozitivna anamneza bliskog kontakta s pacijentom s primarnim ili rekurentnim herpesom također pomažu u donošenju dijagnoze. Dijagnoza PHGS je jednostavna kada pacijent razvije tipičnu kliničku sliku generaliziranih simptoma nakon čega nastaje erupcija oralnih lezija. Važan dijagnostički kriterij ove bolesti je pojava akutnog generaliziranog marginalnog gingivitisa. Drugi pacijenti, naročito odrasli, mogu razviti manje tipičnu kliničku sliku. U tom slučaju može se koristiti laboratorijska dijagnostika. Korisni laboratorijski testovi su nalaz leukocita i diferencijalna krvna slika, što pomaže u potvrdi virusne etiologije, citološki pregled brisa s dna vezikule, izolacija virusa u kulturi, detekcija imunofluorescentnih antitijela iz vezikula, serološko određivanje titra antitijela (IgM, IgG, IgA) i PCR. U normalnim slučajevima laboratorijska dijagnostika se ne radi jer bolest prođe dok se dobiju nalazi. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti herpanginu, bolest usta, šake i stopala, herpetiformne aftozne ulceracije, streptokokni stomatitis, akutni ulceronekrotični gingivitis, eritemu multiforme i *pemfigus vulgaris*.

## Terapija

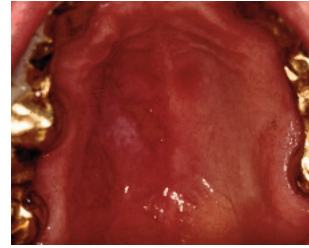
U većini slučajeva terapija je simptomatska. U rijetkim slučajevima, kod izrazitih simptoma, indicirano je liječenje aciklovirom, sistemski i lokalno. Aciklovir djeluje inhibitory na DNA replikaciju HSV inficiranih stanica. Djelotvoran je u liječenju primarnog oralnog HSV kod djece kada se terapija ordinira unutar prva 72 sata. Koristi



Slika 1. Primarni herpetični gingivostomatitis



Slika 2. Oralne rekurentne lezije na usnama



Slika 3. Oralne rekurentne lezije na tvrdom nepcu

se sistemski 5 mg /kg svakih 8 sati 5 dana. Preporuča se i lokalna primjena istog lijeka, aplikacijom svaka dva sata, odmah nakon izbijanja vezikula, najmanje šest puta dnevno, iako su studije o učinkovitosti kontradiktorne. Aciklovir smanjuje broj dana s povišenom temperaturom, boli, lezijama i virusnog širenja. Učinkovit je antiherpetični lijek i spašava život kod potencijalno letalnog herpetičnog encefalitisa ili diseminiranih infekcija. Novi dostupni antiherpesni lijekovi su valaciklovir i famciklovir. Kod aciklovir rezistentnih infekcija moguće je primijeniti foskarnet.

Blaži oblici PHGS liječe se samo simptomatski, što uključuje analgetike, antipiretike, vitamine i dosta tekućine za adekvatnu rehidraciju i balans elektrolita. Ako pacijent ne može jesti i piti, mogu se ordinirati topikalni anestetici prije obroka. Djeca koja ne piju zbog izrazite boli usta moraju se liječiti hospitalno.

Sprječavanjem sekundarne infekcije oralnim antisepticima skraćujemo bolest. Antibiotici širokog spektra koriste se sistemski samo u slučajevima sekundarne bakterijske infekcije, koju karakterizira promjena kliničke slike oralnih lezija, kao i perzistencija ili ponovno pojavljivanje visoke temperature i regionalnog limfadenitisa.

Terapija bi u budućnosti mogla uključivati prevenciju od infekcije upotrebom genski onesposobljene HSV vaccine.

### Proгноza

PHGS je samolimitirajuća bolest kod inače zdrave djece i spontano regredira za 8-14 dana. Povišena temperatura nestane za 3-4 dana, a lezije zacijele za 10 do 14 dana ne ostavljajući ožiljke.

### Komplikacije

Infekcije novorođenčadi mogu rezultirati viremijom i diseminiranom infekcijom mozga, jetre, nadbubrežnih žlijezda i pluća. Kod djece se kao komplikacije mogu očekivati meningitis i encefalitis. U slučaju simptoma koji ukazuju na ove bolesti potrebna je hitna hospitalizacija. U rijetkim slučajevima, zbog dehidracije i komplikacija koje ona izaziva, bolest može završiti letalno. Posebno tešku kliničku sliku bolesti praćenu komplikacijama, prilikom primoinfekcije, ali i recidiva, mogu razviti odrasli imunokompromitirani pacijenti s AIDS-om, leukemijom i pod imunosupresivnom terapijom. Opća slabost može potrajati dugo, te se odrasli ne mogu potpuno oporaviti nekoliko tjedana. Neuobičajeno prolongirana snažna infekcija, recidivi ili nedjelotvornost aciklovira (200-400 mg/dan *per os* 7 dana) upućuje na imunodeficienciju, a herpetične ulceracije koje perzistiraju dulje od mjesec dana upućuju na AIDS ili leukemiju.

### Rekurentni herpetični stomatitis

Trigerirajući čimbenici kao što su emocionalni stres, tjelesni napor, ultraljubičasto zračenje, ekstremna hladnoća, trauma iglom pri lokalnoj anesteziji, ekstrakcija zuba, druge infekcije ili imunosupresija mogu inducirati ponovnu aktivaciju virusa, koji se nakon primoinfekcije nalazi regionalnim ganglijima u latentnom obliku. Reaktivacija HSV može uzrokovati rekurentu herpetičnu infekciju. Reaktivacija virusa i klinička rekurentna manifestacija pojavljuju se u otprilike 40% nosilaca latentnog virusa. Rekurentnost je varijabilna, do nekoliko puta godišnje, a ovisi o sposobnosti imunološkog sustava da eliminiira reaktivirani HSV. Reaktivacija inducira migraciju virusa iz ganglija u periferne epitelne stanice gdje se virus replicira i nastanu rekurentne lezije koje su blažeg kliničkog tijeka. Rekurentne infekcije

HSV-om mogu nastati osim zbog endogene reaktivacije latentnog virusa i kao posljedica reinfekcije istim ili različitim tipom HSV-a.

Oralne rekurentne lezije najčešće se pojavljuju na usnama (*herpes labialis*) (Slika 2), i to vermilionu i perioralnoj koži, ali se mogu pojaviti i na mastikatornim sluznicama, pričvrstnoj gingivi (*herpes gingivae*) i /ili tvrdom nepcu (*herpes palati duri*)

(Slika 3). Erupciji lezija nekoliko sati do jedan dan prethode lokalni prodromalni simptomi, kao što su pečenje, žarenje, svrbež i umjeren bol. Zahvaćeno područje postane eritematozno i na njemu izbijaju nakupine malih intraepitelijalnih vezikula. Vezikule rupturiraju unutar nekoliko sati, ostavljajući plitke ulceracije veličine 1 do 3 mm, okružene eritematoznom arealom, koje se prekriju krustama ili pseudomembranama te spontano zacjeljuju bez ožiljaka 5 do 8 dana.

Lezije recidiva oralnog herpesa, za razliku od PHGS, obično su unilateralne, subjektivne smetnje su blage i nisu praćene sustavnim simptomima. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici. Za vrijeme prodromalnog stadija rekurentne infekcije se liječe lokalno primijenjenim antivirusnim lijekovima (aciklovir, penciklovir). Sistemska antivirusna terapija kod rekurentnih infekcija preporuča se samo kod imunokompromitiranih pacijenata. Antivirusni lijekovi ne djeluju na viruse deponirane u ganglijima, reduciraju ekstenzivnost i trajanje kliničkih manifestacija, ali ne sprječavaju razvoj bolesti ili buduće recidive. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze aftozne ulceracije, primarni i sekundarni lues te streptokokni stomatitis.

### Zaključak

Budući da do danas nije otkriven lijek koji bi eradicirao HSV iz ljudskog organizma, a u nastojanju da u budućnosti udio zaražene populacije i broj primarnih i rekurentnih infekcija bude manji, liječnici i stomatolozi trebaju prilikom obrade pacijenata s oralnim i/ili drugim manifestacijama HSV infekcija raditi na prevenciji. Važno je upozoriti pacijente da kontakt sa sadržajem vezikula može dovesti do autoinokulacije oka (keratokonjunktivitis), prstiju (herpetična zanoktica) ili spolnih organa (genitalni herpes) i do prijenosa virusa na druge ljude. Zdravstveni djelatnici su upoznati da pri liječenju pacijenata postoji mogućnost transmisije, naročito u stomatološkoj ordinaciji, na druge pacijente i stomatološki tim. Unatoč tome opisani su slučajevi infekcija prstiju i oči stomatologa kada se nisu koristila zaštitna sredstva tijekom terapijskih postupaka na pacijentima. Takvi slučajevi u budućnosti se ne bi smjeli događati. **M**

### LITERATURA

- Greenberg M, Glick M. *Burkets Oral Medicine, Diagnosis and Treatment*. Hamilton: BC Decker Inc, 2003; 50-4.  
<http://hivinsite.ucsf.edu/> Pristup: 1.4.2005.  
<http://www.eastman.ucl.ac.uk/~eaom/> Pristup: 1.4.2005.  
 Laskaris G. *Color Atlas of Oral Diseases*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003; 144-8.  
 Logan HL, Lutgendorf S, Hartwig A, Lilly J, Berberich SL. Immune, stress and mood markers related to recurrent oral herpes outbreaks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86:48-54.  
 Mardešić D. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga, 2000; 522-5.  
 Mihaljević F, Fališevac J, Bezjak B, Mravunac B. *Specijalna klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 1994; 242-5.  
 Raborn GW, Grace M. Herpes simplex type orofacial infections. *Herpes* 1999; 6:1, 8-11.  
 Raborn GW, Martel AY, Lassonde M, Lewis MA, Boon R, Spruance SL. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(33):303-9.  
 Scully C, Flint SR, Porter SR. *Oral Diseases*. London: Martin Dunitz, 1996; 69.  
 Siegel MA. Diagnosis and management of recurrent herpes simplex infections. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(9):1245-9.  
 Simmons A. Clinical Manifestations and Treatment Considerations of Herpes Simplex Virus Infection. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186(suppl 1):S-71-7.  
 Stoopler ET, Pinto A, DeRossi SS, Sollecito TP. Herpes simplex and varicella-zoster infections: clinical and laboratory diagnosis. *Gen Dent* 2003; 51(3):281-6.  
 Stoopler ET. Oral herpetic infections (HSV 1-8). *Dent Clin North Am* 2005; 49(1):15-29.  
 Topić B. *Diferencijalna dijagnoza i terapija bolesti oralnih sluznica*. Sarajevo: Stomatološki fakultet Univerziteta, 2004; 115-9.  
 Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001; 357:1513-8.