A herpes simplex vírusinfekció korspecifikus előfordulása a klinikai megjelenés tükrében

Age-specific incidence of herpes simplex infection in the light of clinical appearance

CSERNUS ADRIÁNA EVELIN DR.*, RÓZSA ANNAMÁRIA DR.*, GYULAI ROLLAND DR.
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A herpes simplex vírus (HSV) fertőzés gyermek- és felnőttkorban egyaránt rendkívül gyakori infekció. A HSV két szerotípusa; a HSV-1 főként orolabiális-, a HSV-2 az anogenitális régióban okoz tüneteket. Az elmúlt évtizedekben a két szerotípus anatómiai területéhez tartozó predilekciós jelentősége évről évre átalakulóban van. A genitális fertőzésekben egyre nagyobb a HSV-1 aránya, emellett a HSV-1 elsődleges akvirálása az elmúlt években a gyermekkorú időszak helyett egyre inkább a fiatal felnőttkor felé tolódik. A fertőzés terjesztésében a tünetmentes fertőződés és fertőzőképesség döntő jelentőségű. A HSV infekció során kialakuló vesiculák maradványaként leggyakrabban erodált, pörkkel fedett léziókat látunk, amelyek az érintett régiókban különféle differenciál diagnosztikai problémát jelenthetnek. A diagnózis mielőbbi felállítása és a súlyos esetek adekvát terápiájának megkezdése, csakúgy mint a recidiváló tünetek szuppresszív kezelése kiemelt fontosságú. Nagy intenzitással folynak klinikai vizsgálatok új, hatékonyabb antivirális készítmények kifejlesztésére, a HSV elleni vakcináció megoldást jelentene a látens fertőzések prevenciójában, a transzmisszió és reaktiváció megakadályozásában. A szerzők a HSV jellemzőit, korspecifikus klinikai megjelenési formáit, differenciál diagnosztikai problémáit és adekvát kezelési stratégiáit mutatják be közleményükben.

Kulcsszavak:

HSV-1 – HSV-2 – tünetmentes vírusürítés –
klinikai formák – terápia

SUMMARY

Herpes simplex virus (HSV) infection is extremely common in both children and adults. HSV has two serotypes, HSV-1 primarily causes orolabial while HSV-2 anogenital symptoms. In recent decades there has been a change in the predilection to affected anatomical regions in both serotypes, participation of HSV-1 serotype in genital infections is increasing.

The primary acquisition of HSV-1 has increasingly shifted from early childhood to young adulthood over the past years. Asymptomatic infection and virulence factors are crucial in the spread of the virus. Cutaneous symptoms, erosions and crusted lesions after vesicular stage present various differential diagnostic problems in the involved regions. Early diagnosis and timely adequate therapy in serious cases are essential as well as suppressive treatment of recurrent symptoms. Several clinical trials are underway to develop more effective antivirals. Vaccination against HSV would be a key to prevent latent infections, transmission and reactivation. The authors present characteristics of HSV, age-specific clinical manifestations, differential diagnostic problems and adequate treatment strategies.

Key words:

HSV-1– HSV-2 – asymptomatic viral shedding – clinical symptoms – therapy

Rövidítések:

HSV - herpes simplex vírus,
DNS - deoxiribonukleinsav,
PCR - polymerase chain reaction,
ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay,
UV - ultraviola sugárzás,
GH - gingivostomatitis herpetica,
EM - erythema multiforme,

HAEM - herpes asszociált erythema multiforme,
TEN - toxicus epidermális nekrolízis,
HIV - Humán Immundeficiencia Vírus,
AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome,
SY - syphilis,
AD - atópiás dermatitis,
IFN - interferon,
TSLP - thymic stromal lymphopoietin

Levelező szerző: Csernus Adriána Evelin dr., Rózsa Annamária dr.
e-mail cím: csernus.adriana@pte.hu, rozsa.annamaria@pte.hu

* a megjelölt szerzők a kéziratot megosztott első szerzőként jegyzik

A humán herpesvírus 1 és 2 (herpes simplex vírus 1 és 2; HSV-1, HSV-2) a herpesviridae család alfa-herpesvírus alcsoportjába tartozik. Ubiquiter jellegű vírusok, azaz a populáció nagy része fertőződik velük. A vírus a hám- és az idegsejteket fertőzi meg. HSV-1 és HSV-2 70%-ban mutat genetikai azonosságot (1). A vírus core tartalmazza a kettősszalú DNS genomot, amelyet a 162 kapszomerből és 6 vírusproteinből álló ikozahedrális szimmetria szerint rendeződött kapszid vesz körül. A HSV genom kb. 152 kB, amely legalább 84 különböző struktúrális és nem struktúrális fehérjét kódol (2). A kapszidon kívül helyezkedik el a vírusburok (envelop), amit 16 membránprotein alkot, amelyek közül 12 glikoprotein. A glikoproteinek segítik elő a vírus bejutását a gazdasejtbe. A burokkal rendelkező virionok mérete 150-200 nm átmérőjű, a burok nélküli partikuláké kb. 100 nm (1). A herpesvírusok az envelop glikoproteinjei révén kapcsolódnak a sejtek specifikus receptorjaihoz, majd a sejtek membránjával fúziót alkotva hatolnak be a sejtbe. A citoplazmában a kapszid leválik a core-ról, a DNS szabaddá válik és behatol a sejtmagba, majd megkezdődik a vírusgenom expressziója, fehérjék szintézise (nagyon korai, korai és késői fehérjék) és a vírus DNS replikációja. A vírus DNS szintéziséhez szükséges enzimeket, pl. timidin-kinázt, DNS-polimerázt a vírus DNS kódolja, így az antivirális terápia céljára felhasználhatók. A vírus DNS és kapszid összerendeződése a magban, az envelop felvétele a magmembránon való keresztülhaladással történik, majd a kész virionok elhagyják a gazdasejtet, amely elpusztul. A HSV fertőzött sejtekben citopátiás hatás alakul ki intranukleáris zárványokkal, a fertőzött sejtek gyakran többmagvú óriássejteket alkotnak.

A primer fertőzés a vírust ürítő egyénnel történő direkt kontaktus révén jön létre, általában cseppfertőzéssel,

közvetlen kontaktussal nyál útján, vagy a hólyagos, erodált, pörkkel fedett tünetek kontaminációja révén, valamint sok esetben a tünetmentes egyén által terjed. A fertőzöttek csak 1%-ában alakulnak ki klinikai tünetek, 99%-ban klinikailag tünetmentesen zajlik a fertőzés (3). A sejtekbe behatolt vírus lokálisan szaporodik, majd az itt lévő érzőideg végződéseken és a neuronok axonjain keresztül az érző idegrendszer ganglionjaiba vándorol, ahol a genom a sejtekben megtelepszik és latenciát alakít ki, ami egész életen át jelen van. A vírusgenom azonban bizonyos stimulusokra reaktiválódik, az axonokon keresztül a primer fertőzés helyére vándorol és ott szaporodik. Ilyen trigger faktor többek között a fizikai és emocionális stressz, UV sugárzás, láz, menstruáció, terhesség, immunszuppresszív állapot. A HSV fertőzést követően humorális és celluláris immunitás is kialakul, azonban ez nem akadályozza meg a reaktivációt. A rekuráló fertőzések rendszerint enyhébb tünetekkel zajlanak (4).

A tavalyi évben egy európai adatokat összesítő közleményben ismertetett adatok szerint a HSV-1 vírussal történő elsődleges fertőződés időpontja az elmúlt évtizedekben kitolódott. Korábban az emberi szervezet első találkozása a vírussal 6 hónapos kor és 5 éves kor közé volt tehető, döntően orális úton, 80%-ban tünetmentes formában (5). Az újabb európai metaanalitikus vizsgálatok alapján a HSV-1 szeroprevalencia az európai régióban csökkenő tendenciát mutat, szemben a genitális úton történő fertőződéssel, amely évente 1%-kal nő. A gyermekek 2/3-a a szexuálisan aktív életkort fertőződés nélkül éri el, ezáltal az elsődleges HSV-1 akvirálása fiatal felnőttkorban genitális úton következik be egyre nagyobb arányban (6).

A továbbiakban az egyes korcsoportokban (gyermek- és felnőttkori) jellegzetes HSV infekció különféle megjelenési formáit részletezzük (1. táblázat).

GYERMEKKOR	FELNŐTTKOR	VÍRUS	DIFFERENCIÁL DIAGNÓZIS
neonatólis herpes		HSV-1, HSV-2	
gingivostomatitis herpetica		HSV-1 (HSV-2)	aphta, mononucleosis, kéz-láb-száj betegség, herpangina (coxsackie, echovirus), rekuráló aphthosis szindróma
herpeses pelenka dermatitis		HSV-1	gluteális dermatitis, intertrigo
herpes labialis		HSV-1 (HSV-2)	ulcus durum
cutan herpes simplex		HSV-1	herpes zoster
herpetic whitlow		HSV-1 60%, HSV-2 40%	paronychia, bakteriális felon
herpes gladiatorum		HSV-1	tinea corporis gladiatorum, impetigo
	herpes genitalis	HSV-2, HSV-1	SY, trauma, erosiv balanitis, M. Behcet, M. Crohn, Stevens-Johnson szindróma, bullosus fix gyógyszerexanthema, tumor, erodált lichen sclerosus et atrophicus, ulcus molle, ulcus vulvae acutum

1. táblázat

A HSV infekció gyakoribb klinikai megjelenési formái és differenciál diagnosztikája

Neonatólis herpes simplex infekció

Az intrauterin magzati, valamint a peri-, illetve postnatális korban fellépő herpes simplex fertőzésekről néhány évvel ezelőtt jelent meg hazai közlemény, melyről bővebben a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében olvashatunk (7).

Gingivostomatitis herpetica (GH)

A herpes simplex vírussal történő elsődleges fertőződés reprezentatív megnyilvánulási formájának két korszakos megoszlási csúcsa határozható meg; az első kisgyermekkorban (fél év - 5 éves életkor között), a második a korai 20-as években jellemző (1. ábra). Az első fertőződés az esetek 13-30%-ában jár GH tünetekkel gyermekkorban, általában hevesebb megfázásszerű tünetek kíséretében (5). A tüneteket a szülők sokszor a fogzás jelének tartják.

1. ábra

Gingivostomatitis herpetica

Periorális vesiculák, valamint fájdalmas, vérzékeny sárgászöld pseudomembránnal fedett nyálkahártya eróziók, fekélyek jelentkeznek a szájüreg hátsó részén, amelyek idővel előre felé terjednek, az ínyt is érintik, amely folyamat felismerésének korai diagnosztikai és terápiás jelentősége lehet (5). Regionális lymphadenitis jellemző. Jellegzetes nem specifikus kísérőtünet lehet a fájdalmas nyelés, étvágytalanság, fejfájás és lázas állapot. Felnőttkorban a primer infekció általában súlyosabb tünetekkel jár, a gyógyulás hosszabb ideig tart (8). Immunszuppresszált esetekben felnőttkorban másodlagosan is előfordulhat, a közelmúltban súlyos COVID-19 fertőzés mellett írtak le HSV reaktiválódásával járó esetet (9). Bár a kórkép jellemzően spontán gyógyhajlamot mutat 10 nap - 2 héten belül, gyermekeknél a szájnyálkahártya tünetek kapcsán fellépő táplálási nehézségek, súlyos dehidrált állapot kórházi ellátást igényelhet.

Herpeses pelenka dermatitis

Gyermekkorban a genitális régióban ritkán előforduló herpes fertőzés szociális, etikai, jogi problémát vet

fel. A fertőzés legtöbbször szülői heteroinokuláció következménye lehet, ennek ellenére a szexuális abúzus lehetőségét minden esetben ki kell zárni (10). Egyéb etiológiájú pelenka dermatitisektől kell elkülöníteni.

Herpes labialis (HL)

Az első fertőzést követően a herpes vírus különböző gyakorisággal reaktiválódhat. Az élet folyamán 20-50%-ban intermittáló módon kiújul, leggyakrabban ajakherpesz formájában (11, 12). Átlagosan 2 alkalommal jelentkezik évente, 5-10%-ban akár több mint tizenkétszer (13). Az esetek döntő többségében HSV-1 azonosítható a száj-, szem-, arci herpeszes fertőzések hátterében. Klinikai megjelenésére az ajkon kialakuló, erythemás alapon apró, csoportos, intraepidermális vesiculák jellemzők, amelyek erodálódnak, pörkképződés alakul ki. A tünetek megjelenését prodromális - égő, bizsergő, viszkető - érzet előzi meg. A tünetek 5-10 nap után spontán regediálódnak. Lokálisan vagy szisztémásan alkalmazott antivirális terápia a lefolyás lerövidítésében hatásos, lehetőség szerint az első 1-2 napban, de akár már a prodromális szakban megkezdve. A HL és GH kezelési ajánlásait a 2. táblázat tartalmazza (14). Hazánkban aciclovir és famciclovir van forgalomban.

Cutan herpes simplex

HSV fertőzés bárhol előfordulhat a bőrfelszínen. Gyakrabban érintett az ornyílás, ornyálkahártya, arc, szemhéjak, fülkagyló, ritkán előfordul súlyos esetekben a pharynx, oesophagus is (2. ábra). Az extraorolabiális,

2. ábra

Cutan herpes simplex.

	formula	adagolás	adhatóság (életkor)	indikáció
Lokális				
aciclovir	5% krém kenőcs	naponta 5x naponta 6x	≥12 év ≥18 év	rekurráló HL: 4 napig első GH, lokalizált HSV: 7 napig
penciclovir	1% krém	nappal 2 óránként	≥12 év	rekurráló HL: 4 napig
docosanól	10% krém	naponta 5x	≥12 év	HL: gyógyulásig
Orális				
aciclovir	200mg, 400mg, 800mg, 200mg/5ml susp.	5x200mg 2x400mg	≥2 év	első GH: 10 napig, rekurráló GH: 5 napig szuppresszív terápia, rekurráló GH: 12 hó-ig, majd újraértékelés
famciclovir	125mg, 250mg, 500mg	1500mg: 1x 2x1000mg/nap 2x250mg/nap	≥18 év	rekurráló HL rekurráló GH: 1 napig szuppresszív terápia; rekurráló GH: 12 hó-ig
valaciclovir	500mg, 1g	2x1g/nap 2x500mg/nap 1x500mg-1g /nap 2x2g, 1 napig	≥12 év	első GH: 10 napig rekurráló GH: 3 napig szuppresszív terápia: GH HL

2. táblázat
GH és HL kezelési ajánlásai (14)

extragenitális formák viszonylag ritkák (10%), emiatt gyakran fel sem merül a diagnózis, nem kerül felismerésre a kórkép (11, 14).

Herpetic whitlow - herpeszes körömágygyulladás

A HSV fertőzés sajátos formája. Az esetek 65%-a félrediagnosticsztizált (12). Primer fertőződés kapcsán gyermekkorban általában szimptomatikus (pl. ajakherpesz), vagy akár tünetmentes szülői infekció révén heteroinokulációval terjed. Csecsemő- és kisgyermekkorban gyakori hajlamosító tényező az ujjaszopás (3. ábra). Felnőttkorban az elsődleges fertőződés gyakoribb egészségügyi dolgozók - orvosok, fogorvosok, nővérek körében a herpeszes egyén kontaminációja révén

3. ábra
Herpetic whitlow

- azonban megjelenhet fennálló herpes labialis, herpes genitalis mellett autoinokuláció útján az ujjon fennálló mikrohámsérüléseken keresztül (11, 13). Bőrtünetek az expozíciót követően 2-20 nappal jelennek meg gyulladt alapon csoportos hólyagok formájában, amelyek bullává konfluálnak, később pustulák, pörkkel fedett erosiók alakulhatnak ki az érintett területen. A folyamat érintheti a körömágyat is, az ujj rendkívül fájdalmas, gyulladt, oedemás. A tünetek spontán regrediálnak, a bakteriális szuperinfekciót tanácsos megelőzni, prevenciójában az egészségügyi dolgozók kesztyűviselésének fontossága, kézhigiéne kiemelendő (8). 30-50%-ban recidiválhat (13).

Herpes gladiatorum

Küzdősportolók, birkózók, rugby játékosok körében elsődleges fertőződés kapcsán fordul elő. A sportolók mintegy egyharmada érintett. Elsősorban közös sporteszköz használat (pl. boxkesztyű) predisponál a fertőzésre. Ritkán a klasszikus hólyagos tünetek hiányoznak, a klinikai kép tinea corporisra emlékeztet. Kezelésében per os alkalmazandó aciclovir, valaciclovir és famciclovir hatásos. Közös törölköző és sporteszközök használata kerülendő (14).

Herpes genitalis

A genitális herpesz fertőzést HSV-1 és HSV-2 is okozhatja, klinikai megjelenésükben nincs különbség. A HSV-2 infekció elsősorban szexuális úton terjed. Az elmúlt évtizedekben csökkent a HSV-1 szeroprevalencia

mind a gyermekek, mind a felnőttek körében, ebből következhet a magasabb számú primer HSV-2 fertőzés, és/vagy arányosan magasabb primer genitális HSV-1 fertőzés az orogenitális kontaktusok következtében. Vizsgálatok támasztják alá, hogy HSV-1 okozta genitális herpesz gyakorisága nőtt a fiatal felnőttek körében, habár a HSV-1 kevésbé valószínű, hogy rekurrenciához vezet a genitális traktusban, mint a HSV-2 (6, 15). Primer HSV-2 fertőzés többnyire aszimptomatikusan zajlik, a betegek harmada észlel csupán tünetet a fertőződés időpontjában. HSV-1 vagy HSV-2 kiújuló infekció akár 40%-ban jelentkezhet, de immunuszuppresszív állapotban ez gyakoribb és súlyosabb lefolyású lehet (15). A fertőzöttek jelentős részénél tünetmentes vírusürítés igazolható, amely az irodalmi adatok alapján gyakoribb a HSV-2-vel történt fertőződést követő első évben (16).

Primer herpes genitalis

Típusos tünetek (macula, papula, vesicula, pustula, erosio) a szexuális aktivitást követően 4-7 nappal

4. ábra
Herpes genitalis

jelentkeznek, a gyógyulás akár 3 hétig is eltarthat (4. ábra). A külső genitáliákon kívül megjelenhetnek perianálisan, a gluteális régióban, combok felső részén is léziók (17). Bőrtüneteket égés, viszketés, fájdalom, dysuria, lymphadenopathia, láz, cervicitis és proctitis is kísérheti. Nőknél gyakoribb a súlyosabb lefolyás és a szövődmények (septicus meningitis, vizeletretenció) előfordulása (15). HSV-1 vagy HSV-2 IgG pozitivitás esetén a keresztreakciónak köszönhetően a kezdődő genitális fertőzés enyhébb tünetekkel zajlik. Klinikai megjelenésben gyakori az atípusos forma, amely differenciál diagnosztikai probléma lehet egyéb genitális dermatosisok elkülönítésében (18).

Rekurráló genitális herpes és tünetmentes vírusürítés

Látens HSV fertőzés reaktivációja tünetes rekurráló fertőzés vagy tünetmentes vírusürítésként jelentkezhet. A primer HSV-2 fertőzésnél magas a kiújulási arány, míg HSV-1 infekciónál ez kb. 20% az első évben (15). A kiújulási epizódot megelőzhetik prodromális tünetek, a tünetek enyhe lefolyásúak, 8-10 nap alatt maguktól meggyógyulnak. A transzmissziós kockázat a prodromás szakban, rekurráló fertőzésnél és az aszimptomatikus vírusürítésnél is magas, javasolt ebben az időszakban a szexuális élet mellőzése, illetve későbbiekben is tartós óvszer használat, amely csökkenti a fertőződés esélyét (19). Az infekciót követő első évben, vagy a gyakori tünetes recidiváló fertőzésnél a tünetmentes vírusürítés gyakoribb HSV-2 típusnál. A betegek harmada számol be >6 kiújulásról évente (20). A szisztémás antivirális gyógyszerek tünetes- és tünetmentes epizódban is csökkentik a vírusürítést.

A herpes genitalis laboratóriumi diagnosztikája

Herpes genitalis klinikai gyanújánál minden esetben javasolt a vírus direkt kimutatása, primer epizódnál HSV-1/HSV-2 típusok meghatározása. Gold standard módszer a HSV-DNS detektálása real-time PCR vizsgálattal, amely szenzitívebb és specifikusabb módszer a vírusizolálásnál (31). A sejt kultúrában történő HSV-vírusizolálás terápia rezisztencia (aciclovir rezisztencia) meghatározásához szükséges. A tünetmentes betegek tesztelése nem javasolt.

Típus specifikus HSV szerológia

Szerológiai vizsgálatot tünetmentes pácienseknél nem javasolt végezni. A tünetek megjelenésekor a HSV IgG hiány primer fertőzésre utal, a szerokonverzió típusosan 90 nap után jön létre. HSV-1 antitest pozitivitás esetén nem lehet elkülöníteni, hogy oropharyngeális vagy genitális fertőzésről van-e szó, a rekurráló HSV-1 genitális herpesz ritkábban fordul elő. Rutinszerűen javasolt a tünetmentes terhes nők tesztelése, amennyiben partnerének nemi herpesze zajlott (16). A glikoprotein gG1 és gG2 ellenes antitestek detektálása Western blot módszerrel gold standard eljárás, amely >97% szenzitivitást és >98% specificitást mutat (18). ELISA módszer egyszerűen kivitelezhető, objektív, automatizálható, alkalmas egyszerre sok minta vizsgálatára, olcsó. Rutinszerű IgM detektálás nem javasolt, egyes vizsgálatok pedig feltételezik, hogy a betegek 12-30%-a elveszíti a HSV típus specifikus IgG antitestjeit a HSV típustól és az alkalmazott teszttől függően (21).

Primer herpes genitalis kezelése

A szövődmények kivédése céljából javasolt az orális antivirális terápia elkezdése 5 napon belüli tünetek, illetve újonnan megjelenő léziók esetén. A helyileg alkalmazott készítmények kevésbé hatékonyak. Parenterális terápia

	aciclovir	famciclovir	valaciclovir
Primer herpes genitalis	3x400mg/nap vagy 5x200mg/nap 5-10 napig	3x250mg/nap 5-10 napig	2x500mg/nap 5-10 napig
Rekurráló herpes genitalis epizódikus kezelés	3x800mg/nap 2 napig	2x1g 1 napig	2x500mg 3 napig
	3x400mg/nap vagy 5x200mg/nap 3-5 napig	2x125mg/nap 3-5 napig	2x500mg/nap 3-5 napig
Szuppresszív kezelés	2x400mg/nap	2x250g/nap vagy 2x500mg/nap	1x500mg/nap vagy 1x1g/nap
	3x400mg/nap vagy 4x200mg/nap		2x250mg/nap vagy 2x500mg/nap
HIV pozitív	5x400mg/nap 7-10 napig	3x250-500mg/nap 10 napig	2x500-1000mg/nap 10 napig
HIV pozitív epizódikus kezelés	5x800mg/nap 7 napig	3x500mg/nap 7 napig	2x1000mg/nap 7 napig
HIV pozitív szuppresszív kezelés	2-3x400mg/nap	2x500mg/nap	2x500mg/nap
HIV pozitív fulmináns fertőzés	5-10mg/kg 8 óránként legalább 2-7 napig		

3.táblázat
Antivirális kezelés dózisa herpes genitalisban (18)

szövődményes formákban, per os intolerancia esetén szükséges. Az alkalmazott antivirális gyógyszerek dózisait a 3. táblázat foglalja össze (18).

Rekurráló herpes genitalis kezelése

Az orális antivirális kezelés a fertőzés időtartamát átlagban 1-2 nappal lerövidíti, valamint enyhíti a lefolyást is. A terápiát prodromás szakban, vagy a tünetek megjelenésétől számítva 1 napon belül kell elkezdeni. Elsőként a rövid távú kezelés javasolt, alternatívaként 3-5 napos kezelési idő is alkalmazható (18).

Szuppresszív kezelés

Szuppresszív kezelés bevezetése indokolt, ha a recidivák száma $\geq 6/\text{év}$ (18). Szuppresszív kezelésben használt antivirális szerek közül legtöbb hosszú távú tapasztalat az aciclovir hatóanyaggal van. Az elhúzódó kezelés nem okoz toxicitást vagy szervi károsodást, bizonyos vesebetegségek esetén javasolt a dózis csökkentése. Jó általános állapotú betegeknél rutin laborvizsgálat végzése sem szükséges. A recidiva megelőző kezelésnél az optimális napi dózis 800mg. Klinikai vizsgálatok alátámasztották, hogy a napi 4x200mg aciclovir alkalmazása hatékonyabb a napi 2x400mg-os dózisonál (22). A napi kétszeri valaciclovir adagolás ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint a napi kétszeri aciclovir dózis (18). Napi egyszeri dózisu aciclovir azonban nem elegendő a recidiva kivédésére. Valaciclovir és famciclovir szuppresszív hatékonyságában nincs különbség (23). Szuppresszív kezelést 12 hónapig javasolt adni, amennyiben a folyamatos kezelés mellett az éves kiújulás <2 , át lehet térni az epizódikus terápiára, amennyiben >2 , javasolt a kezelés folytatása (16). A terápia felfüggesztését évente mérlegeljük.

HIV pozitív betegek HSV fertőzése

A HSV okozta barrier károsodás miatt a HIV transzmisszió valószínűsége nagyobb. HIV fertőzésben az antivirális szerek rezisztenciája gyakori, szuppresszív antivirális kezelésnek nincs hatása a HIV akvirálására és transzmissziós rizikóra (18). Az immungyengeség megváltoztatja a HSV fertőzés természetes lefolyását, az antivirális kezelés ellenére a betegek tünetes állapotban maradnak, a recidivák gyorsan követik egymást. Kezeletlen HIV infekcióban, súlyos immunszuppresszív állapotban multiplex, konfluáló mucocutan anogenitális léziók jellemzőek, szövődményként fulmináns hepatitis, pneumonia, neurológiai érintettség, disszeminált fertőzés fordulhat elő, ilyenkor intravénás aciclovir terápia indokolt (18). Nem gyógyuló, torpid, nekrotikus, mély, fájdalmas, periorális vagy genitoanális fekélyek "indikátorbetegség"-ként előrehaladott HIV infekció fennállására hívják fel a figyelmet.

HIV pozitív betegek herpes genitalis lézióiból 5-7%-ban izoláltak aciclovir rezisztens törzset. Amennyiben a gátláshoz $>1-3 \text{ mg/l}$ koncentrációjú hatóanyag szükséges aciclovir rezisztencia áll fenn (24). Klinikailag rezisztencia merül fel, amennyiben az adekvát kezelés mellett perzisztálnak a léziók, vagy kiújulás jelentkezik (25). A rezisztencia a timidin-kináz enzim mutációjához köthető. A csökkent enzimműködés, vagy a teljes enzimhiány miatt elmarad az aciclovir kezdő foszforilációja, amely az aciclovir aktív formáját eredményezi (24). Az aciclovir rezisztens törzs rezisztens valaciclovirra, ganciclovirra és többségében famciclovirra is. Aciclovir rezisztencia esetén lokális kezelésként alkalmazható 1% foscarnet krém, 1% cidofovir gél vagy imiquimod heti 3x, amennyiben a helyi terápia nem jön szóba, parenterálisan foscarnet és cidofovir adható (18).

Komplikációk:	HSV típus	Differenciál diagnózis
herpes impetiginosus	HSV-1, HSV-2	impetigo contagiosa
ekzema herpeticum	HSV-1, (HSV-2)	varicella
herpes simplex keratitis	HSV-1	blepharo-conjunctivitis, Behçet-kór
Súlyos formák:		
herpes meningo-encephalitis	HSV-1, (HSV-2)	
Pospischill-Feyrter féle aphthoid	HSV-1	

4. táblázat

A herpes simplex vírusinfekció kapcsán fellépő ritka komplikációk, szövődményes formák.

Herpes genitalis és terhesség

Primer genitális herpesz akvirálása az első és második trimeszterben antivirális kezelést igényel per os vagy intravénás aciclovir formájában standard dózisban. A 36. héttől javasolt 3x400mg aciclovir adása terminusban jelentkező léziók megelőzésére, a szülés normál vaginális úton történhet (18). Szülés előtt 6 héttel, illetve a harmadik trimeszterben történő primer fertőzés során javasolt császármetszés végzése, napi 3x400mg aciclovir adása terminusig. Amennyiben a vaginális szülés elkerülhetetlen intravénás aciclovir adása indokolt az anyának intrapartum, későbbiekben az újszülöttnak is (26). Első és második trimeszterben recidiváló fertőzés esetén nem javasolt antivirális terápia alkalmazása, míg a harmadik trimeszterben a 36. héttől napi 3x400mg aciclovir kivédheti a terminusban megjelenő tüneteket. HIV pozitív anya esetén a 32. héttől szuppresszív kezelés indokolt (18).

5. ábra
Ekzema herpeticum

Szövődményes, súlyos megjelenési formák

Általában újszülöttekben, immunszuppresszált egyéneknél, HIV fertőzöttekben, vagy egyéb alapbetegség során fellépő HSV infekció révén alakulnak ki (4. táblázat). Gyakoribb a komplikáció, egyéb szervi érintettség (hepatitis, pneumonia) generalizált bőrtünetekkel, vagy akár anélkül. Elhúzódó szájnyálkahártya fekélyek jelenhetnek meg, amelynek extrém ritka, súlyos formája a progresszív széli terjedést mutató, parenterális antivirális terápiát igénylő Pospischill-Feyrter féle aphthoid (27, 28).

Staphylococcus aureus vagy Streptococcus pyogenes szuperinfekciója kapcsán herpesz impetiginosus alakulhat ki, amely hegesedéssel gyógyul.

Ekzema herpeticum (EH)/herpes simplex disseminatus/pustulosis varicelliformis Kaposi

A krónikus bőrbetegségek - leggyakrabban atópiás dermatitis (AD) - talaján kialakuló súlyos, disszeminált HSV-1 infekció az esetek többségében gyermekkorban, fiatal felnőttkorban jelentkezik. Etiológiája nem teljesen tisztázott, valószínűsíthetően a csökkent barrier

6. ábra
Ekzema herpeticum

funkció, és a bőr csökkent immunvédekezése hajlamosít a fertőzésre. Az átlag populációban az AD magas prevalenciája, valamint a gyakori HSV expozíció ellenére az EH esetek ritkák, az atópiás esetek mintegy 3%-ában fordul elő, amely további egyéni és környezeti faktorok lehetséges szerepét feltételezi létrejöttében. Többek között az IRF2 gén polimorfizmusai, az IFN-gamma receptor downregulációja, a TSLP bizonyos genetikai variánsai szignifikánsan nagyobb rizikót jelentenek az EH kialakulására (29, 14, 30, 31). Az atópiás fellángolások során a mikrobiom diverzitása csökken, *Staphylococcus aureus* predominancia van jelen, amelynek alfa toxinja segíti a HSV bejutását a keratinocitákba, ezáltal elősegíti a vírus replikációját. További rizikófaktor még a magas össz-IgE szint, fennálló allergia, asztma (30). Auto-, vagy heteroinokuláció útján terjed. Klinikai megjelenésére hirtelen, kiterjedten jelentkező monomorf, centrálisan umbilikált vesiculák, pustulák, majd pörkkel fedett erosiok jellemzők, főként fej-nyaki lokalizációban, törzsön, jellemzően az aktív dermatitiszes tüneteknek megfelelően (5. és 6. ábra). A bőrtünetek mellett általános tünetek, lázas állapot, lymphadenopathia jellemzők. A diagnózis pontos felállítása és a terápia azonnali megkezdése kiemelt fontosságú. Az EH a tünetek felismerésével könnyen és gyorsan kezelhető kórkép, az antivirális terápia késlekedése azonban súlyos, életet veszélyeztető szövődményekhez, halálhoz is vezethet. Mortalitási rátája 10%. Terápiája során a mielőbb megkezdett per os aciclovir, súlyos esetekben parenterálisan adagolva javasolt, valamint a szuperinfekció mértékétől függően szisztémás antibiotikum adása is szóba jön. A fennálló aktív dermatitiszes tünetek kezelése során alkalmazott lokális kortikoszteroid terápia nem vezet progresszióhoz (30).

Amennyiben a folyamat perioculárisan terjed, szemészeti vizsgálat szükséges. Szövődményes esetben **herpes keratitis** alakulhat ki cornea érintettséggel, hegesedéssel, amely vaksághoz vezethet. A rekuráló keratoconjunctivitis vezetők oka a szem HSV infekciója (14).

Szövődményes formában, általában immundepléción esetén centrális idegrendszeri érintettség kapcsán **herpes meningoencephalitis** jön létre, amelynek mortalitási rátája 19%, illetve kezeletlen, fel nem ismert esetben 70% (32).

Herpes vírushoz asszociált kórkép

Erythema multiforme (EM) az esetek 15-63%-ában HSV infekció szerepel a beteg anamnézisében. EM esetek 20%-a gyermekkorban jelentkezik, előfordulása 20 év 40 év között a leggyakoribb (33). Tekintettel arra, hogy a megjelenő klinikai kép (EM) háttérben számos egyéb virális infekció és gyógyszer szerepelhet etiológiai faktorként, az adekvát kezelés meghatározásánál az anamnesztikus adatok pontos ismerete nélkülözhetetlen. A herpes asszociált EM

7. ábra

HSV asszociált erythema multiforme (HAEM) target laesioi a gluteusokon és az alsó végtagokon

(HAEM) patogenezisében a vírusinfekció által triggerelt autoreaktív T-sejtek fontos szerepet játszanak (34). Általában a HSV fertőzést, leggyakrabban ajakherpeszt követően 2-17 nappal alakulnak ki a típusos jól körülhatárolt, koncentrikus, erythemás szélű, centrálisan hólyagos, majd haemorrhagiás, nekrotikus target léziók (7. ábra), amelyeket nem specifikus tünetek, láz, fejfájás előzhet meg. A HAEM esetek nem progrediálnak extenzív, nekrolitikus mucocutan tünetekké (Stevens-Johnson szindrómába, vagy TEN-be). HSV-1, HSV-2 szerológia elvégzése megerősíti a feltételezett diagnózist,

8. ábra

HAEM szájnyálkahártya erosiok a kemény szájpadon

PCR vizsgálat HSV-DNS irányában 36-81%-ban pozitív (34). Bár a tünetek 10-20 nap alatt spontán regrediálnak, az esetek 20-25%-ában rekuráló, ciklikus megjelenési formák jellemzők, amelyek évekig fennállhatnak (átl. 10 év). A bőrtünetek főként a végtagokon alakulnak ki, valamint nyálkahártya erosiók láthatók (8. ábra), amelyek a száj- és genitális régiót is érinthetik. Egyéb érintett régió lehet a szem, orr, genitáliák, oesophagus, légutak. HAEM rekuráló esetek megelőzésére 200-800mg/nap 26 napig történő, a már fennálló, rekuráló esetekben 2x400mg/nap, 6 hónapig elhúzódó aciclovir kezelést javasolnak a terápiás protokollok (33, 34).

Terápia - klinikai vizsgálatok

Az aciclovir, valaciclovir és famciclovir aciklikus nukleozid analógok, a HSV-1 és HSV-2 timidin-kináz enzimeit gátolják, a vírus DNS szintézise blokkolódik. A foscarnet és cidofovir szintén vírus DNS-polimeráz inhibitorok, azonban függetlenek a timidin-kináz működésétől, így aciclovir rezisztencia esetén adhatók (18). Az aciclovir per os biológiai hasznosulása 15-30%, amely a dózis emelésével növelhető, a valacicloviré 54%, míg a famcicloviré kb. 77% (15). Aciclovir intravénás alkalmazása során javasolt máj- és vesefunkció ellenőrzése, vese- és ritka esetben neurotoxicitás fordulhat elő (35). Az ismert antivirális szereken kívül számos fázis II és fázis III klinikai vizsgálat zajlik új HSV ellenes gyógyszerekkel. Pritelivir, brincidofovir és valomaciclovir a vírus DNS szintézisét gátolják, jó antivirális aktivitást mutatnak HSV-1 és HSV-2 fertőzésben is (1). A pritelivir immunsuppresszív állapotban terápiarezisztens eseteknél hatékony, míg a brincidofovir eredményesnek bizonyult aciclovir rezisztens infekciónál (36, 37). Kutatások zajlanak számos fehérje molekulával, amelyek a vírus envelop és sejtmembrán fúzióját gátolják, ezzel megakadályozva a vírus gazdasejtbe való bejutását. Ezen kívül számos növény (*Bidens pilosa*, *Trypterygium hypoglaucum*) és baktérium faj (*Bifidobacterium* spp.) antivirális hatását vizsgálják (1). Többféle HSV elleni vakcina kifejlesztése van folyamatban, amelyek állatkísérletes és klinikai vizsgálat alatt állnak. A profilaktikus védőoltások célja a látens fertőzés megelőzése, a terápiás vakcinák a vírus reaktivációja és tanszmissziója ellen hatnak. A vírus számtalan olyan képességgel rendelkezik, amely kikerüli a veleszületett, humorális és a T-sejtes immunválaszokat, így rendkívül nehéz egy minden szempontból hatásos védőoltás létrehozása.

Megbeszélés

Becslések szerint világszerte a populáció 66%-nak van HSV-1 fertőzése, míg 2005-2010 között az USA-ban a 14-49 év közötti populációban a HSV-2 szeroprevalencia 16% volt (38, 39). A primer fertőzés döntően tünetmentesen zajlik, tünetes esetben típusos vesiculosus léziók láthatók mucocutan érintettséggel. A vírus az érző ganglionokban egy életen át látens állapotban van, reaktiváció során

enyhébb lefolyású, rekuráló fertőzésként jelentkezik. Kiemelendő a tünetmentes vírusürítés állapota, amely gyógyulás után még hetekig fertőzőképessé teszi a beteget. Kezelésében széles körben alkalmazott, jól bevált szer az aciclovir, azonban számos új profilaktikus és terápiás szer áll fejlesztés alatt.

IRODALOM

1. *Vadlapudi A.D., Vadlapatla R.K., Mitra A.K.*: Update on emerging antivirals for the management of herpes simplex virus infections: a patenting perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* (2013) 8(1), 55-67.
2. *Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N.*: Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors. *Biochemistry (Mosc.)* (2014) 79, 1635-1653.
3. *Kinchington P.R., Leger A.J.S., Guedon J.M.G. és mtsai.*: Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave. *Herpesviridae.* (2012) 3, 5.
4. *Aschner C.B., Herold B.C.*: Alpha herpesvirus Vaccines. *Curr. Issues Mol. Biol.* (2020) 41, 469-508.
5. *Huang C.W., Hsieh C.H., Lin M.R. és mtsai.*: Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children. *BMC Infectious Diseases.* (2020) 20, 782.
6. *Yousuf W., Ibrahim H., Harfouche M. és mtsai.*: Herpes simplex virus type 1 in Europe: systematic review, meta-analyses and meta-regressions. *BMJ Global Health.* (2020) 5(7), 002388
7. *Dalmády Sz.K., Rózsa T., Csoma Zs.R.*: Kongenitális és perinatális vírusfertőzések és következményeik. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2018) 94(1), 23-30.
8. *Chauvin P.J., Ajar A.H.*: Acute Herpetic Gingivostomatitis in Adults: A Review of 13 Cases, Including Diagnosis and Management. *J Can Dent Assoc.* (2002) 68(4), 247-51.
9. *Kämmerer T., Walch J., Flaig M. és mtsai.*: COVID-19-associated herpetic gingivostomatitis. *Clinical and Experimental Dermatology.* (2021) 46(1), 162-194.
10. *Reading R., Rannan-Eliya Y.*: Evidence for sexual transmission of genital herpes in children. *Arch Dis Child.* (2007) 92(7), 608-613.
11. *Walker, Barbara Wyand R.N., C.I.C. és mtsai.*: Getting the lowdown herpetic whitlow. *Nursing 2004* (2004) 34(7), 17.
12. *Sarnoff D.S.*: Treatment of recurrent herpes labialis, therapeutic update. *Journal of drugs in dermatology.* (2014) 13(9), 1016-8.
13. *Gittler J.K., Mu E.W., Orlow J.S.*: Characterization of Herpes Simplex Virus Infections Seen in the Pediatric Dermatology Office. *Pediatr Derm.* (2017) 34(4), 446-449.
14. *Paller A., Mancini A.*: Viral Diseases of the Skin. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence.* 5th edition. (2016) 360-365.
15. *Sauerbrei A.*: Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infect Drug Resist.* (2016) 9, 129-141.
16. *Várkonyi V.*: STD-atlasz gyakorló orvosoknak. Második, átdolgozott, bővített kiadás (2006), 137-144.
17. *Gupta R., Warren T., Wald A.*: Genital herpes. *Lancet.* (2007) 370(9605), 2127-2137.
18. *Patel R., Kennedy O.J., Clarke E. és mtsai.*: 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* (2017) 28(14), 1366-1379.
19. *Casper C., Wald A.*: Condom use and the prevention of genital herpes acquisition. *Herpes.* (2002) 1, 10-14.
20. *Whitley R.J., Roizman B.*: Herpes simplex virus infections. *Lancet.* (2001) 357(9267), 1513-1518.

21. *Van Rooijen M.S., Roest W., Hansen G. és mtsai.*: False-negative type-specific glycoprotein G antibody responses in STI clinic patients with recurrent HSV-1 or HSV-2 DNA positive genital herpes, The Netherlands. *Sex Transm Infect.* (2016) 92(4), 257–260.
22. *Mindel A., Faherty A., Carney O. és mtsai.*: Dosage and safety of long-term suppressive acyclovir therapy for recurrent genital herpes. *Lancet.* (1988) 1(8591), 926–928.
23. *Geretti A.M.*: Genital herpes. *Sex Transm Infect.* (2006) 82(4), 31–34.
24. *Reyes M., Shaik N.S., Graber J.M. és mtsai.*: Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med.* (2003) 163(1), 76–80.
25. *Workowski K.A., Bolan G.A.*: Centers for Disease Control and Prevention: 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. (2015) 64(33), 1–137.
26. *Hollier L.M., Wendel G.D.*: Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* (2008) 1, CD004946.
27. *Marshall C., Khatoon N., Lynch E.*: Disseminated Herpes Simplex Virus in an Immunocompetent Patient Without Presence of Epidermal or Mucosal Lesions. *Am J Forensic Med Pathol.* (2020) Dec; Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/paf.0000000000000652.
28. *Sorge M., Dietz A., Meyer S.*: A Rare Severe Course of Aphthous Pharyngostomatitis. *Dtsch Arztebl Int.* (2019) 116(14), 252.
29. *Damour A., Gracia M., Seneschal J. és mtsai.*: Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* (2020) 59, 1–18.
30. *Ong P.Y., Leung D.Y.*: Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* (2016) 51(3), 329–337.
31. *Seegräber M., Worm M., Werfel T. és mtsai.*: Recurrent eczema herpeticum – a retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients. *JEADV* (2020) 34(5), 1074–1079.
32. *Meyding-Lamadé U., Strank C.*: Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord.* (2012) (5), 279–296.
33. *Kamala K.A., Ashok L., Annigeri R.G.*: Herpes Associated Erythema Multiforme. *Contemp Clin Dent.* (2011) 2(4), 372–375.
34. *Kishore M., Panat S.R., Aggrawal A. és mtsai.*: Herpes Associated Erythema Multiforme - A Diagnostic Dilemma. *International Journal of Scientific Study Case Report.* (2013) 1(2), 82–86.
35. *Patel J., Hayes B., Bauler L. és mtsai.*: Neurologic Acyclovir Toxicity in the Absence of Kidney Injury. *J Emerg Med.* (2019) 57(2), 35–29.
36. *Price N.B., Prichard M.N.*: Progress in the development of new therapies for herpesvirus infections. *Curr Opin Virol.* (2011) 1(6), 548–54.
37. *Prichard M.N., Kern E.R., Hartline C.B. és mtsai.*: CMX001 potentiates the efficacy of acyclovir in herpes simplex virus infections. *Antimicrob Agents Chemother.* (2011) 55(10), 4728–34.
38. *WHO*: Globally, an estimated two-thirds of the population under 50 are infected with herpes simplex virus type 1. (2015) <https://www.who.int/news/item/28-10-2015>
39. *Klatte J.M.*: What is the prevalence of herpes simplex virus (HSV) infection in the US? *Medscape Dermatology.* (2019).

Érkezett: 2021.02.15.

Közlésre elfogadva: 2021.03.19.