

INFECȚIA MUCOASEI ORALE CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX TIP 1

Ș. ȚOVARU*, MIHAELA ȚOVARU**, CRISTIAN VLĂDAN***, IOANINA PĂRLĂTESCU*

Timișoara

Rezumat

Primoinfecția herpetică în 90% din cazuri se manifestă la nivelul cavității bucale. Apare în copilărie trecând de cele mai multe ori neobservată. În ultimii ani se constată o apariție a primoinfecției herpetice în grupa adulților tineri sau chiar a persoanelor adulte. Clinic, se manifestă sub forma unei gingivo-stomatite vezicular-ulcerative acute ce interesează cel mai frecvent roșul de buză, mucoasa cheratinizată și festonul gingival. Erupția se însoțește de o alterare a stării generale și adenopatie locoregională.

Erupțiile herpetice secundare sunt de amploare redusă și interesează cel mai frecvent roșul de buză și mucoasa fixă. Rareori pot exista forme extinse care cuprind și alte zone din cavitatea bucală generând un tablou clinic nespecific.

La pacienții imunodeficienți, infecțiile cu HHV1 sunt întâlnite frecvent, prezintă un caracter acut, fără tendință de vindecare.

Cuvinte cheie: gingivostomatită herpetică primară, infecție herpetică secundară.

Summary

Primary herpetic gingivostomatitis is encountered 90% in the oral cavity.

Most of times it has a subclinical evolution during the childhood. Lately, it appears also in young adults and adults. Clinically, PHG is an acute vesiculo-ulcerative gingivostomatitis, that involves mostly the vermilion border the keratinised mucosa and the marginal gingiva. Frequently, a herpetic pharyngitis can be observed. Constantly, general signs and symptoms are found.

Secondary herpetic infections are much more localized on the keratinised gingiva and vermilion border. Rarely extended lesions with a non specific aspect can be encountered only intraorally. In immunodeficient patients, the eruptions are acute widespread without an autolimitation tendency.

Key words: primary herpetic gingivostomatitis, secondary herpetic infection.

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 135-144

Introducere

Infecțiile herpetice reprezintă cel mai frecvent grup de afecțiuni virale orale neodontogene. Dintre cele 25 de tipuri de Herpesviridae identificate, doar 8 sunt recunoscute ca având implicații patologice asupra mucoasei orale: tipul 1 (Herpes simplex 1), tipul 2 (Herpes simplex 2), tipul 3 (HHV-3, virusul varicelei-zoster), tipul 4 (virusul Epstein-Barr), tipul 5 (citomegalovirus), tipurile 6, 7 (virusurile care induc exanthum

subitum și roseola infantum) și tipul 8 (HHV-8, virusul asociat sarcomului Kaposi) [10]. Fiecare dintre aceste tipuri virale determină manifestări patologice diferite la nivelul mucoasei orale, caracteristice agentului etiologic respectiv, excepție făcând infecția cu virusurile herpes tip 1 și 2, care îmbracă caracteristici clinice foarte asemănătoare [8]. De altfel, infecțiile cu virusurile simplex sunt cele mai frecvente dintre afecțiunile herpetice, reprezentând și obiectul principal al observațiilor studiului de față.

* Catedra de Patologie Orală, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F. „Carol Davila”, București.

** Catedra de Dermatologie, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F. „Carol Davila”, București.

*** Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”.

Definiție; epidemiologie

Primoinfecția herpetică este definită ca infecția cu virus herpetic la un individ seronegativ [5]. Infecția cu HSV-1 este endemică, anticorpii specifici pentru virusul herpes simplex tip 1 fiind detectabili la peste 90 % din populația infantilă [24].

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavul cu infecție latentă sau manifestă, virusul fiind conținut în leziuni (vezicule), salivă, produse de secreție biologică și, uneori, sânge (în formele sistemice, la indivizii cu imunitate prăbușită). Călea de transmitere este uzual directă sau rar prin obiecte contaminate, iar receptivitatea la infecție este practic generală.

Primoinfecția cu herpes simplex tip 1 are loc la nivelul mucoasei orale și tegumentelor periorale în peste 85% din cazuri [5], în general sub forma unei gingivostomatite ulcerative acute. Infecția survine foarte timpuriu în viață, fie că este sesizată, fie că nu, fiind frecvente situațiile în care erupțiile sunt foarte atenuate ca amploare clinică.

În perioada 1996-2005, gingivostomatitele herpetice au fost cele mai frecvente infecții virale acute (84,61%) diagnosticate în Serviciul de Patologie Orală din București. Primoinfecția survine cel mai frecvent la copil sau adultul tânăr, în timp ce recăderile pot apărea la orice vârstă, incidența tinzând să crească liniar cu vârsta. Receptivitatea fiind universală, nu există predilecție a infecției raportată la rasă, zonă geografică sau anotimp (Bale JF Jr, 1999). Dacă în cazul primoinfecției nu există predominanța unui sex, în infecția herpetică secundară sexul feminin este mai frecvent afectat.

Patogeneză

Membrii familiei Herpesviridaelor sunt virusuri ADN cu nucleocapsidă icosaedrică. Prezintă un înveliș de natură lipidică, foarte puțin rezistent, virusul matur fiind vulnerabil la contactul cu mediul extern, pentru infectare fiind deci necesar contactul direct al mucoasei orale cu mucoasa bolnavă. Peretele celulei virale prezintă glicoproteine de suprafață și enzime cu rol în replicarea virală (ADN - polimeraza, timidinkinaza, ribonucleotid-reductaza, serin-proteinaza) [2]. Genomul virusului Herpes simplex 1 codează

11 glicoproteine de suprafață, responsabile de aderență (glicoproteinele gB, gC, gD și gH), fixarea membranei celulei virale de cea a celulei gazdă (glicoproteina gB) sau în evitarea mecanismelor imune (gC, gE, gI).

Virusurile herpetice prezintă tropism pentru celulele epiteliale și pentru limfocite, fenomen determinat de existența unor receptori specifici pe suprafața celulelor care vor fi infectate. Virusul ajuns în cavitatea orală prin intermediul salivei infectate, pătrunde în epiteliul mucoasei orale și invadează celulele din stratul bazal, proces care necesită interacțiunea dintre glicoproteinele specifice de membrană virale (gB, gC, gD, gH, gL) și receptorii celulei gazdă. Fenomenul inițial constă în cuplarea glicoproteinei gC și proteoglicanii membranei celulei epiteliale, realizându-se astfel fixarea virusului pe suprafața celulei. După fixare, virusul interacționează cu receptorii de suprafață, așa numiții "HVEM" („herpesvirus entry mediators”), molecule care au afinitate pentru factorii de creștere neuronală, respectiv TNF.

Nucleocapsida virală se deplasează de-a lungul sistemului microtubular citoplasmatic, până la nivelul porilor nucleului celulei epiteliale. ADN-ul viral pătrunzând în genom, împreună cu proteine specifice (TIF - alfa), în timp ce capsida rămâne în citoplasmă.

Răspunsul imun în infecția cu herpes simplex

a) Primoinfecția

Mecanismele imune declanșate în primoinfecția herpetică sunt atât umorale, cât și celulare.

Răspunsul imun celular este reprezentat, în stadiul inițial al infecției, prin acțiunea primei bariere imune, constituite de citokine și celulele natural killer sau macrofage. Antigenele virale sunt captate de macrofage și de alte celule prezentatoare de antigen, prelucrate și prezentate limfocitelor T-helper (CD4+). Acestea inițiază secreția de citokine (interferonul gama), activarea macrofagelor și a celulelor natural killer și stimularea recrutării de celule T citotoxice, care distrug celulele epiteliale infectate. Particulele virale din celulele infectate pot difuza la alte celule fără a pătrunde în spațiul extracelular,

unde ar veni în contact cu anticorpilor. Acest fenomen demonstrează că răspunsul imun mediat celular este vital în controlul infecției virale herpetice.

Răspunsul imun umoral se realizează prin anticorpilor dirijați împotriva glicoproteinelor de suprafață. Acest tip de răspuns necesită un timp mai lung pentru declanșare, apariția anticorpilor antivirali având loc la 4-7 zile de la contactul infectant, ceea ce explică menținerea leziunilor clinice 2-3 săptămâni. Primii anticorpi formați sunt de tip IgM, ulterior apărând cei IgG, care prezintă afinitate pentru receptori specifici ai macrofagelor și ai neutrofilelor.

Remarcabilă este posibilitatea ca virusul herpetic să poată "evada" de sub supravegherea răspunsului imun, prin fixarea de imunoglobulina IgG, prin intermediul receptorilor Fc, respectiv al complementului.

b.) Latența

Asemenea celorlalți membri ai familiei Herpesviridae, virusurile simplex sunt caracterizate prin persistența și latența infecției.

În paralel cu infectarea celulelor epiteliale, virusul herpetic pătrunde și în terminațiile nervoase senzitive locale, migrând pe calea axonilor spre corpul neuronal, unde intră în stare de latență. Mecanismul exact al latenței virusului este incomplet elucidat, fiind luate în considerație două alternative: fie o "latență" autentică (nu există replicare, virusul fiind integrat în cromozomi sau plasat episomal), fie o "persistență" (sau "latență dinamică") - caracterizată printr-un control strâns al replicării virale (pe care o menține la un nivel redus) și prin lipsa efectului citopatic asupra celulei nervoase. Astfel, nucleocapsida virală, lipsită de înveliș, se deplasează spre nucleul neuronal, se desface și eliberează genomul viral, care se convertește din forma lineară în forma circulară; faza următoare a ciclului de viață se oprește însă aici, fără să se mai producă exprimarea genelor virale. În aceste condiții, sistemul imun nu mai poate decela între un neuron neinfecat și unul cu infecție latentă.

În perioada de latență, replicarea virusului herpetic este blocată la nivelul exprimării genelor IE (essential immediate-early gene) (ICP0, ICP4, ICP22, ICP27, and ICP47), proteine responsabile de reactivarea infecției (în special ICP0). În

absența acestora, replicarea virală este blocată de intervenția interferonului [2].

Singurele componente ale genomului viral care rămân active în faza de infecție latentă sunt niște molecule de ARN numite LAT (latency-associated transcripts) [21]. Aceste molecule nu au acțiuni de codificare proteică, rolul lor în latență fiind incomplet elucidat, existând două ipoteze: efect de inhibare a apoptozei neuronilor infectați, respectiv supresarea exprimării genelor virale. Acest din urmă mecanism este rezultatul interacțiunii între gena ICP0 și LAT, care prezintă locusuri complementare ("cheie-broască"), astfel încât ARN-ul LAT se unește cu ARN-ul mesager al genei ICP0. Plecând de la acest fenomen, se presupune că reactivarea infecției herpetice ar putea fi determinată de un proces complex de activare a ARN-ului mesager al genei ICP0 și de inhibare a exprimării genei LAT [15].

c) Infecția secundară

În infecția secundară herpetică, răspunsul specific imun intervine mult mai rapid, datorită memoriei stabilite din faza de primoinfecție. Virusul este preluat de celulele prezentatoare de antigen și expus pe complexul major de histocompatibilitate II (MHC II), stimulând limfocitele de memorie T-helper CD4+, care stimulează interferonul gama [17]. Celulele prezentatoare de antigen coordonează răspunsul celulelor T-helper, alături de alte surse de sinteză a citokinelor, TNF-alfa este prima citokină care intervine în răspunsul imun din infecția secundară herpetică, un alt mediator precoce fiind interferonul beta, sintetizat de fibroblaști și având funcție de inhibare a replicării virale [34].

Leziunile tisulare se produc predominant prin citotoxicitate limfocitară și în mică măsură prin efect direct citopat. Limfocitele T CD4+ și CD8+ posedă funcții antivirale complexe, incluzând citotoxicitatea directă, inhibarea factorilor de creștere virali, secreția de limfokine specifice.

Efectul citotoxic este modulat de limfocitele T CD4+ prin secreția interferonului gama, citokină cu efect de inhibare a supresiei MHC I prin intermediul TAP (transporter associated with antigen presentation), suținând astfel limfocitele T CD8+ să-și exercite efectul citotoxic [34].

Morfopatologie

Aspectul microscopic este dominat de modificările de tip citopatic a celulelor epiteliale.

La nivelul celulelor se observă modificări de formă a nucleului (polilobulat) și de morfologie: aspect omogen hiperchromatic, cu condensări ale cromatinei [31].

Frecvent apar celule gigante, multinucleate, cu mase eozinofilice intranucleare, înconjurate de halou clar (incluziunile lui Lipschutz sau incluziunile Cowdry tip A), aspect tipic în cadrul afecțiunii. Alteori pot fi observate celule epiteliale balonizate, cu nucleul împins excentric.

Edemul intercelular produce vezicule intraepiteliale (suprabazale), care conțin exudat seros și celule epiteliale alterate, precum și celule inflamatorii. În corion este prezent un infiltrat celular dens, în principal PMN. Prin spargerea veziculelor rezultă ulcerații, la nivelul cărora se pot decela limfocite în profunzime și PMN spre suprafață. Celulele tipice, gigante, se pot observa la marginea leziunii [31].

Clinică

Gingivostomatita herpetică primară (GHP)

Primoinfecția cu HHV-1 se manifestă la nivelul mucoasei orale sub forma gingivostomatitei primare herpetică. De altfel, în 90% din cazuri, infecția herpetică primară se manifestă la nivelul cavității bucale.[5] Infecția primară cu herpes simplex se produce de obicei la vârsta copilăriei sau în adolescență, fiind în majoritate a cazurilor oligo sau asimptomatică. Foarte rar,

infecția cu HHV-1 poate surveni la nou-născut având evoluție spre exitus, prin visceralizare, dar mult mai frecvent apare în cazul infecției cu HHV-2 [13]. În prezent se constată o tendință de creștere a vârstei la care apare gingivostomatita herpetică primară la adulți tineri sau chiar adulți. (Țovaru, date nepublicate).

Starea generală a bolnavilor poate fi alterată, cu febră, adinamie, inapetență, cefalee, simptome asemănătoare gripei, adenopatie locoregională. Aceste manifestări preced erupția orală cu 2-10 zile. Existența acestor fenomene permite diferențierea primoinfecției herpetică de aftoză, afecțiune care nu se însoțește de manifestări generale.

Preeruptiv, cu câteva ore înainte de erupție, pot apărea acuze subiective, cum ar fi senzația de prurit local, arsură sau usturime.

Stadiul eruptiv debutează prin apariția unei macule eritematoase, pe fondul căreia apar leziunile elementare tipice - vezicule cu conținut lichidian limpede. Veziculele sunt grupate, cu aspect tipic "în buchet", se sparg rapid, dând naștere la ulcerații policiclice, plate cu halou congestiv. Erupția poate apărea oriunde în cavitatea orală - zonele de elecție fiind joncțiunea cutaneo-mucoasă, roșul de buză sau mucoasa fixă - gingie fixă sau mucoasa bolții palatine (fig. 1, 2, 3), mai rar pe limbă, orofaringe sau tegumentul perioral. Uneori, GHP poate debuta printr-o faringită nespecifică ca simptomatologie, care precede cu 3,4 zile erupția bucală. Deseori, GHP poate avea o simptomatologie foarte estompată, atât la nivel general, cât și local, pe mucoasa orală putând fi observate doar 3-5 mici ulcerații superficiale, cu localizare variabilă (fig. 4). Alteori, erupția poate căpăta un aspect acut, cu leziuni foarte numeroase, extinse pe arii multiple



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

ale mucoasei orale, dureroase, cu deficit funcțional important [32]

Uneori, gingivostomatita herpetică primară poate simula o aftoză acută, cu atât mai derutantă cu cât erupția apare pe zonele de elecție ale aftelor miliare, de exemplu fața ventrală a limbii.

Localizarea infecției la nivelul tegumentelor periorale este de regulă la nivelul jonțiunii cutaneo-mucoase, comisural, îmbrăcând aspecte diverse: forma clasică, de vezicule dispuse "în buchet", macule eritematoase sau erupții cutanate asemănătoare zonei zoster, cu amendamentul că, în acest caz, leziunile nu respectă dermatomele. În evoluție, veziculele se sparg rezultând ulceratii mici, care se acoperă ulterior cu cruste [32].

Evoluția naturală a primoinfecției herpetice este favorabilă, cu vindecarea ulceratiilor fără cicatrici, în 10-14 zile.

Alte forme clinice ale primoinfecției cu HSV-1

Pe lângă gingivostomatită, virusul herpes simplex poate determina și alte manifestări: primo-infecția herpetică genitală, sicozismul herpetic, herpesul cutanat pur, keratita/conjunctivita herpetică, panarițiul herpetic [28].

Sicozismul herpetic apare prin infectarea foliculilor piloși faciali, prin autoinoculare de la o leziune de vecinătate. Aspectul este de erupție veziculară sau pustuloasă, localizată la nivelul tegumentului cu păr perioral [27].

Primoinfecția herpetică genitală este dată în special de HSV2, dar HSV1 este implicat în 20-30% din cazuri. În copilărie, HSV1 poate determina primo-infecție herpetică genitală prin



Fig. 4

autoinoculare de la GHP, în această situație leziunile sunt contemporane.

Herpesul cutanat este o formă particulară de infecție virală apărută mai rar. [5].

Keratoconjunctivita herpetică reprezintă expresia primoinfecției herpetice la nivelul ochiului, fiind una din cele mai frecvente cauze ale cecității în țările dezvoltate [30]. Afecțiunea se manifestă prin vezicule apărute pe suprafața corneei, însoțite de edem, eritem, durere intensă, fotofobie și lăcrimare.

Panarițiul herpetic apare la două categorii principale de indivizi. Prima dintre acestea este reprezentată de copii cu gingivostomatită herpetică, care și autoinoculează virusul prin obiceiul de sugere a degetului, iar a doua categorie este reprezentată de personalul medical, prin contact direct cu zonele mucocutate infectate [31].

Erupția herpetică secundară

Reacutizările apar la peste o treime din subiecții care au suferit primoinfecția [32].

Printre factorii declanșatori se pot enumera: traumatisme locale, tratamente dentare recente, stress emoțional, expunere la radiații solare (pentru leziuni ale roșului de buză), ciclul menstrual, unele alimente.

Manifestările din infecția secundară sunt mai restrânse, interesând cel mai frecvent mucoasa orală keratinizată - gingia fixă (fig. 5) mucoasa palatinală, roșul de buză și mai rar fața dorsală a limbii, spre deosebire de infecția primară care poate interesa orice zonă a cavității bucale. Veziculele se rup ușor, astfel că de obicei surprindem doar ulceratiile rezultate. Uneori,



Fig. 5



Fig. 7

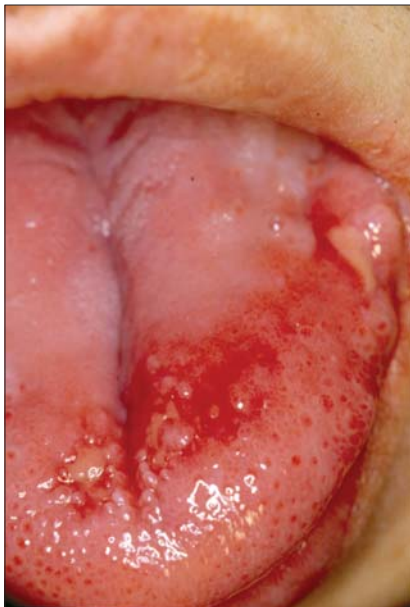


Fig. 7

erupția se poate rezuma doar la apariția a 2-3 ulcerații reduse, superficiale, dureroase, dispuse pe mucoasa fixă (gingie, palat). Manifestările generale sunt mult mai atenuate, comparativ cu primoinfecția. Durata erupției este variabilă, de la 5 la 12 zile [32], uneori chiar mai puțin. Acest fapt face ca diagnosticul clinic să "scape" datorită dispariției leziunilor veziculare [32]. Sunt însă cazuri când infecția herpetică secundară poate fi extinsă și cu localizări atipici simulând o infecție primară (fig. 6). Prezența anticorpilor circulanți anti HV1 departajează diagnosticul.

Tendința naturală de evoluție este favorabilă, cu creșterea intervalurilor de timp la care apar noi episoade eruptive.

Infecția herpetică la bolnavii HIV +

Gingivostomatita herpetică reprezintă una dintre cele mai frecvente manifestări orale în HIV, afectând 5,30% [22] dintre bolnavii cu imunodepresie dobândită, făcând parte din grupul infecțiilor oportuniste alături de candidoza și leucoplazia păroasă.

Substratul patogenetic al erupțiilor herpetice la pacienții imunodeprimați nu este cunoscut, existând variate ipoteze în această situație. Un fapt interesant îl reprezintă prezența la nivelul leziunilor herpetice a citomegalovirusului, în 28% din cazuri [6], dar rolul acestei coinfecții nu este suficient documentat și în consecință rămâne neclar.

Erupțiile herpetice sunt caracteristice fazei a IV-a a infecției HIV (stadiul de boală manifestă), incidența infecției fiind proporțională cu titrul celulelor CD4+. Astfel, pe un studiu realizat pe 454 de pacienți, Glick și colaboratorii au constatat existența ulcerațiilor date de herpes simplex la 87% dintre subiecți, la valori ale CD4+ sub 100 celule/mm³.

Aspectul clinic al gingivostomatitei herpetice la imunodeprimați este atipic, cu leziuni cu caracter acut, întinse, cu dimensiuni medii de 1.8 cm [6] (fig. 7), uneori cu caracter necrotic, asociate frecvent cu alte tipuri de leziuni și cu evoluție în pusee pe fondul eruptiv existent.

Erupția herpetică din HIV nu respectă sediul obișnuit al erupției întâlnit la imunocompetenți (mucoasa fixă și roșul de buză).

Astfel, localizările ulcerațiilor herpetice la bolnavii HIV sunt reprezentate de mucoasă labială / jugală (27%), fața dorsală a limbii (25%) și rar gingia [6]. Ulcerațiile au caracter distructiv,

trenante, cu tendință redusă de vindecare spontană.

Observarea unui aspect clinic atipic al unei erupții herpetice, care durează de peste o lună, la un pacient aparent sănătos, este sugestivă pentru existența unei imunodeficiențe la bolnavul în cauză.

Infecția herpetică ca factor de risc oncogen

Expunerea la infecția herpetică fiind universală, anticorpii anti-HSV sunt evidențiabili și la bolnavii cu tumori orale maligne, deși nu s-a identificat expunerea de antigene virale de către celulele tumorale. Nu există date care să confirme prezența ADN-ului viral în țesuturile neoplazice, existând doar decelarea transcripturilor ARN prin hibridizare in situ [26]. Mecanismul celular prin care virusul herpetic intervine în transformarea malignă nu este cunoscut, neexistând dovezi asupra capacității acestuia de inducere a codării unei oncogene și, mai mult, regiunea genomului viral capabilă să inducă transcripția (*mtr-2*) nu rămâne inclusă în celulele epiteliale [26].

Date experimentale obținute prin experimente pe animale aduc dovezi asupra posibilei asocieri patogene a infecției cu HSV tip 1 și unele substanțe chimice. Astfel, la animale infectate cu virus herpes simplex tip 1 și expuse după remisiunea clinică a erupției la 7,12-dimetilbenzantracen s-a observat existența virusului în stare de latență la nivelul ganglionului trigeminal la 95% din animalele expuse la DMBA, față de doar 10% la animalele din lotul martor [29]. În această situație s-a evidențiat supraexprimarea oncogenei *erb-B*, precum și existența unor modificări histologice sugestive la nivelul mucoasei orale [34].

Observații similare au fost făcute și în cazul asocierii infecției herpetice cu tutunul, numărul tumorilor apărute la animale de experiență fiind semnificativ mai mare comparativ cu loturile expuse doar la unul din cei doi factori [34], fenomen relaționabil cu constatările făcute pe subiecți umani, unde se decelează mai frecvent virusul herpes simplex tip 1 la fumători față de nefumători [13].

Numeroase studii indică apariția aberațiilor cromozomiale în celulele infectate cu HSV-1, element caracteristic mutagenzei (Hampar, Stich, O'Neil). Shillitoe susține că un rol important pentru inducerea transformărilor

cromozomiale l-ar putea avea exprimarea unei proteine virale – MUT [23]. Regiunea genomului care codează proteina MUT nu este cunoscută cu exactitate, deși se pare că ar corespunde celei care codează proteina UL26, responsabilă de codificarea unei alte proteine virale – p40, a cărei funcții ar putea fi relaționată cu modificarea răspunsului imun [23].

Diagnostic paraclinic

Examenul virusologic este utilizat pentru confirmarea diagnosticului, deși, de cele mai multe ori aspectul clinic este concludent. La ora actuală se folosesc următoarele metode de decelare a prezenței virusului Herpes simplex tip 1:

1) Examenul direct al produsului de recoltare patologic (lichidul din vezicule), cu evidențierea virusului sau antigenelor sale prin examen microscopic clasic pe frotiuri colorate HE - care evidențiază celulele celule gigante, cu incluziuni intranucleare, sau prin imunofluorescență cu anticorpi monoclonali [11].

2) Evidențierea efectului citopatic pe culturi de celule fibroblaste [7].

3) Evidențierea anticorpilor specifici prin teste imunoenzimatică, în principal imunofluorescență indirectă [9].

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al gingivostomatitei primare herpetice se face cu:

- *Erupția hepetică secundară*: vârsta pacientului este evocatoare, erupția apare pe zone limitate ale mucoasei orale, semne generale de cele mai multe ori absente.

- *Aftoza acută*, ca afecțiune autoimună strict a mucoasei bucale, prezintă o serie întregă de particularități clinice: erupție ulcerativă neprecedată de vezicule; aspectul ulcerației este tipic, cu halou eritematos, foarte dureroasă, cu tulburări funcționale importante, care nu se localizează niciodată pe roșul de buză, foarte rar pe mucoasa fixă. Lipsesc semnele generale, examenul virusologic negativ.

- *Gingivostomatita ulcero-necrotică*: ulcerații cu aspect necrotic, aspectul tipic al papilelor interdentare „decapitate”; ulcerațiile nu sunt precedate de vezicule și nu interesează nici mucoasa labială și nici roșul de buză. Starea

generală este alterată și anamnestice se pot decela factori favorizanți (lipsa de igienă, fumatul, toxicomani, stres, malnutriție).

- *Eritemul polimorf*: ulcerații mai mari, frecvent cu aspect hemoragic, care se acoperă cu cruste, localizate doar pe mucoasa nekeratinizată, de cele mai multe ori simetrice în zonele anterioare ale cavității orale. Pot exista leziuni cutanate cu aspect tipic „în cocardă”. Starea generală poate fi moderat alterată.

- *Toxidermiile buloase*: anamneza sugestivă, cu evidențierea cauzei reacției de hipersensibilizare; la examenul clinic se observă bule sparte și ulcerații sângerânde.

- *Herpangina*: leziuni vezicular-ulcerative, asemănătoare, dar mai limitate, doar în zona istmului faringian: vâl, pilieri; serologic se identifică virusuri Coxsackie.

- *Zona Zoster*: clinic asemănătoare, cu leziuni foarte dureroase localizate strict unilateral, pe teritoriul unui nerv senzitiv (nerv infraorbital, mentonier, palatin, dentari superiori, linguali, etc), cu durată de evoluție mai lungă și semne prodromale mai intense.

- *Mononucleoza infecțioasă*: alături de ulcerațiile orale apare adenopatia generalizată și hepatosplenomegalia, alterarea stării generale; durata evoluției este mai lungă (2-3 săptămâni).

- *Puseele de neutropenie ciclică*: erupție ulcerativă acută, cu debut predominant în zonele posterioare ale cavității orale, cu stare generală alterată.

- *Agranulocitoza*: ulcerații de tip necrotic sau asemănătoare aftelor, nespecifice, asociate cu un tablou hematologic foarte semnificativ.

Diagnosticul diferențial al leziunilor herpetice secundare se face cu: gingivostomatita herpetică primară, aftele, eritemul polimorf, toxidermiile buloase, ulcerații traumatice, ulcerațiile prin arsură chimică, zoster, maladiile buloase autoimune (semnul Nikolsky este pozitiv).

Tratament

Tratamentul etiologic al infecției herpetice se bazează în principal pe utilizarea analogilor nucleozidici cu acțiune de inhibare a replicării virale [18]. Principalele substanțe sunt acicloguanozina (Acyclovir), Famcyclovirul și Valacyclovirul.

Acyclovirul inhibă timidin kinaza și inactivează ADN polimeraza virală, două enzime sintetizate în celulele epiteliale infectate cu herpes simplex. Acyclovirul reduce simptomatologia dureroasă și accelerează vindecarea leziunilor.

Acțiunea analogilor nucleozidici are loc doar în prezența timidin kinazei, enzimă care este exprimată doar în timpul replicării, în consecință neavând efect în faza de latență a virusului [16], respectiv în scăderea ratei de recidivă a leziunilor.

Principalele indicații ale Acyclovirului pe cale sistemică sunt: primoinfecția herpetică la copii cu teren tarat, cu risc de dezvoltare a unor complicații grave (keratită, encefalită herpetică), infecția secundară la indivizi imunocompetenți, în faza prodromal, respectiv infecția secundară la pacienți imunodeprimați. Dozele recomandate sunt arătate în Tabelul 1.

Tabel 1. Dozele recomandate pentru tratamentul gingivostomatitei herpetice (după Neville BW. Oral and Maxillofacial Pathology 2002)

Acyclovir oral (Zovirax):
- GS herpetică primară: 200 mg x 5 /zi x 10 zile (HIV: 400 mg x 5 /zi x 10 zile)
- Infecția herpetică secundară: 200 mg x 5/zi x 5 zile
- profilaxia recurențelor: 400 mg la 12 ore
- copii peste 2 ani : 80 mg/kg Acyclovir, topic 5% (Zovirax):
- aplicații locale la 3-4 ore x 7 zile Valacyclovir (Valtrex)
- GS herpetică primară: 1000 mg /zi x 7-10 zile
- Infecția herpetică secundară: 500 mg/zi x 5 zile
- profilaxie: 1000 mg/zi Famcyclovir (Famvir)
- GS herpetică primară: 500 mg la 8 ore x 7 zile
- HIV: 500 mg la 12 ore x 7 zile
Penciclovir, topic (Denavir)
- aplicații locale la 2 ore x 4 zile

Valacyclovirul și Famcyclovirul prezintă o rată de absorbție și biodisponibilitate superioare Acyclovirului. La șoareci, Famcyclovirul reduce latența virusului după primoinfecție, într-o mai mare măsură comparativ cu Valacyclovirul. Valacyclovirul este convertit aproape complet în Acyclovir după absorbție, iar Famcyclovirul este transformat în Penciclovir, un analog nucleozidic cu mod de acțiune similar Acyclovirului.

În formele de infecție herpetică rezistente la Acyclovir se recomandă utilizarea analogilor pirofaosfaților, de tip Foscarnet. Acestea inhibă ADN polimeraza virală, iar activarea lor nu este dependentă de timidin kinază (spre deosebire de

analogii nucleozidici). Formele topice nu prezintă eficacitate clinică.

La pacienții imunodeprimați, în formele rezistente la Acyclovir, se utilizează Foscarnetul intravenos. În imunodepresii tratamentul infecției cu herpes simplex este foarte dificil, indiferent de natura bolii de bază (transplantați, chimioterapie, HIV). La acești pacienți recăderile infecției herpetice apar mult mai frecvent, iar rezistența la Acyclovir este un fenomen des întâlnit. Rezistența medicamentoasă este indusă în principal prin apariția unor forme de virus mutante, incapabile să exprime timidin kinaza. Alte cauze incriminate sunt alterarea aderenței de substrat specifică a timidin kinazei sau alterarea ADN polimerazei virale.

Apariția mutațiilor sub tratament cu analogi nucleozidici nu constituie o problemă majoră, întrucât formele modificate prezintă virulență mai atenuată [3]. În aceste condiții, severitatea leziunilor care apar la bolnavii HIV se datorează reducerii capacității imune și nu virulenței herpes virusului.

Există studii în direcția utilizării în tratamentul infecției herpetice prin substanțe cu rol imunomodulator sau imunostimulant - interleukina 2, timozina [12]. Acestea stimulează maturarea și funcționarea limfocitelor T. Încercările de punere la punct a unui vaccin eficace pentru profilaxia infecției herpetice nu au dat, până la ora actuală, rezultate satisfăcătoare [4].

Concluzii

Gingivostomatita herpetică este cea mai frecventă afecțiune infecțioasă a mucoasei orale, peste 90% din populația mondială fiind purtătoare de anticorpi anti-Herpes simplex tip 1, peste 1/3 dintre aceștia prezentând episoade de infecție secundară, a căror frecvență scade pe parcursul timpului.

Primoinfecția herpetică este oligosimptomatică la majoritatea bolnavilor, iar recurențele prezintă manifestări variabile, uneori rezumându-se la leziuni reduse, localizate pe mucoasa fixă, asemănătoare aftelor sau infecției herpetice secundare.

Aspectul clinic tipic este reprezentat de o erupție veziculară, grupată "în buchet", care se transformă în mici ulceratii cu contur policiclic, care dau prin confluare aspect de "hartă".

Leziunile sunt localizate de elecție pe mucoasa fixă (gingie, palat) și pe roșul de buză.

La pacienții imunodeprimați erupția herpetică îmbracă aspecte severe, cu risc de dezvoltare a unor complicații cu potențial letal. Leziunile ulcerative sunt atipice ca aspect și localizare, îmbrăcând un caracter clinic acut și au tendință redusă de vindecare.

Eficiența tratamentului antiviral este încă redusă, existând și posibilitatea instalării toleranței la Acyclovir. Antiviralele de generația a doua (Foscarnet) sunt rezervate cazurilor severe, la imunodeprimați. Totodată, un vaccin eficient împotriva infecției nua fost pus la punct până în prezent.

Spre deosebire de virusul herpes simplex tip 2, al cărui efect în transformarea malignă a epiteliului colului uterin este binecunoscut, rolul ca factor de risc carcinogen al infecției cu tipul 1 la nivelul mucoasei orale este controversat, existând posibilitatea acțiunii în asociere cu tutunul sau alte substanțe.

Intrat în redacție: 15 august 2007

Bibliografie

1. Christophers, J., J. Clayton, and J. Craske. 1998 – Survey of Resistance of Herpes Simplex Virus to Acyclovir in Northwest England. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42:868-872.
2. Cunningham, A. L. and Z. Mikloska. 2001 – The Holy Grail: Immune Control of Human Herpes Simplex Virus Infection and Disease. *HERPES* 8:6-10.
3. Field, H. J. 2001 – Herpes Simplex Virus Antiviral Drug Resistance-Current Trends and Future Prospects. *Journal of Clinical Virology* 21:261-269.
4. Fitzpatrick T, Eisen A, Klaus W – *Dermatology in General Medicine*. vol.II; The 5th edition; New York, N.Y., McGraw-Hill, 1999: 2415-2424.
5. Flaitz CM, Nichols CM, Hicks MJ – Herpesviridae-associated persistent mucocutaneous ulcers in acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81:433-41.
6. Griffiths, P. D. and A. Volpi. 1997 – Progress with Diagnostic Tests and Vaccines for Alpha-Herpesviruses. *International Herpes Management Forum* 1-68.
7. Koenig, M., K.S. Reynolds, W. Aldous, and M. Hickman. 2001 – Comparison of Light-Cycler PCR, Enzyme Immunoassay, and Tissue Culture for

- Detection of Herpes Simplex Virus. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 40:107-110.
8. Laskaris G – Oral manifestations of infectious diseases. *Dent Clin North American* 1996 Apr; 40(2): 395-423.
 9. Linde, A. 2001 – The Importance of Specific Virus Diagnosis and Monitoring for Antiviral Treatment. *Antiviral Research* 51: 81-94.
 10. Neville BW, Damm DD, Allen CM – Viral infections. In: *Oral and Maxillofacial Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2002.
 11. Nicoll, S., A. Brass, and H. A. Cubie. 2001 – Detection of Herpes Viruses in Clinical Samples Using Real-Time PCR. *Journal of Virological Methods* 96:25-31.
 12. Pielop, J., A. C. Wood, and S. Hsu. 2000 – Update on Antiviral Therapy for Herpes Simplex Virus Infection. *Dermatologic Therapy* 13:235-57.
 13. Raborn, G. W. and M. Grace – 1999. Herpes Simplex Type 1 Orofacial Infections. *Herpes* 6:8-11.
 14. Rouse, B. T. and M. Gierynska. 2001 – Immunity to Herpes Simplex Virus: a Hypothesis. *Herpes* 8:2-5.
 15. Rystedt I, Strannegard IL, Strannegard O. Recurrent viral infections in patients with past or present atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 1986; 114:575-582.
 16. Sarisky, R.T., P. Crosson, and R. Cano. 2002 – Comparison of Methods for Identifying Resistant Herpes Simplex Virus and Measuring Antiviral Susceptibility. *Journal of Clinical Virology* 23:191-200.
 17. Schindler, L., D. Kerrigan, and J. Kelly. 2001. Understanding the Immune System. National Cancer Institute. <http://newscenter.cancer.gov/sciencebehind/uis/uisframe.htm>.
 18. Schmidtke, M., U. Schnittler, B. Jahn, H. Dahse, and A. Stelzner. 2001 – A Rapid Assay for Evaluation of Antiviral Activity Against Herpes Simplex Virus Type 1. *Journal of Virological Methods* 95:133-143.
 19. Stock C, Guillen-Grima F, de Mendoza JH – Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations. *Eur J Epidemiol* 2001;17:885.
 20. Stanberry, L., A. Cunningham, G. Mertz, A. Mindel, B. Peters, M. Reitano, S. Sacks, A. Wald, S. Wassilew, and P. Woolley. 1999 – New Developments in the Epidemiology, Natural History, and Management of Genital Herpes. *Antiviral Research* 42:1-14.
 21. Stevens JG, Haarr L, Porter DD – Prominence of the herpes simplex virus latency-associated transcript in trigeminal ganglia from seropositive humans. *J Infect Dis* 1988 Jul; 158(1): 117-23.
 22. Salobrena-Ceballos A, Aguirre-Urizar JM; Bagan-Sebastian JV – Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med* 1996; 25:523-6.
 23. Steele C., Shillitoe E.J.: Viruses and Oral Cancer. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 1991 2(2): 153-175 .
 24. Scully C., Epstein J. – Viruses and chronic disorders involving the human oral mucosa *Oral Surg. Oral Med., Oral Pathol.* 1991; 72:537-44.
 25. Scully C. – Orofacial herpes simplex virus infections *Oral Surg. Oral Med., Oral Pathol.* 1989;68:701-10.
 26. Shillitoe E.J., May M., Lethanakul C. – Genome-wide analysis of gene expression in oral cancer - Early results from the Cancer Genome Anatomy Project. *Oral Oncology* 38:8-16, 2000.
 27. Regezi JA, Sciubba JJ – Vesiculobullous diseases. Oral pathology: Clinical pathologic correlations. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1993:1–33.
 28. The Merck manual, Sec.19, cap.260 – Disturbances in newborns and infants Oh JS, Paik DI, Christensen R, Akoto-Amanfu E, Kim K, Park NH.: Herpes simplex virus enhances the 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced carcinogenesis and amplification and overexpression of c-erb-B-1 proto-oncogene in hamster buccal pouch epithelium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 Oct; 68(4):428-35.
 29. Oh JS, Paik DI, Christensen R, Akoto-Amanfu E, Kim K, Park NH. – Herpes simplex virus enhances the 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced carcinogenesis and amplification and overexpression of c-erb-B-1 proto-oncogene in hamster buccal pouch epithelium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 Oct;68(4):428-35.
 30. Torres G., Schinstine M.: Herpes Simplex; www.emedicine.com/derm/topic179.html
 31. Țovaru Ș. – Patologie medicală stomatologică. Editura Cerma București 1999: 193-196.
 32. Ustacelebi, S. 2001 – Diagnosis of Herpes Simplex Virus Infections. *Journal of Clinical Virology* 21:255-259.
 33. Vahlne A., Hirsch J.M – Effect of snuff and herpes simplex virus 1 on rat oral mucosa. Possible association with development of squamous cell carcinoma, *J. Oral Pathol*, 13,52,1984.
 34. Woo SB, Lee SF – Oral recrudescence herpes simplex virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997 Feb; 83(2): 239-43.