

Oral herpes simplex – folksjukdom med okända komplikationer

Haifa Saleh och Marita Hilliges

Orala infektioner orsakade av herpes simplex-virus typ 1 (HSV 1) drabbar en stor del av befolkningen. Förutom de klassiska återkommande herpetiska munsåren tar denna artikel upp några mindre kända följder av eller komplikationer till infektionen. HSV 1 har föreslagits vara inblandad i den symtombild som ibland uppkommer under perioden för mjölk tandseruption, ha negativ inverkan på läkning efter kirurgiska ingrepp i oral vävnad, vara en möjlig orsak till uppkomst av dry socket, orsaka lokal denervering, vara inblandad i patogenesen av återkommande magsår, potentiella risken för ett flertal andra patologiska tillstånd i slemhinnor och hud, och vara inblandad i uppkomsten av oral cancer. I artikeln beskrivs även kortfattat den kroniska orala herpesinfektionens patogenes och behandling.

Hippokrates var den förste som beskrev en av de äldsta sjukdomar som drabbat människan, herpesinfektionen, som återkommande sår i och runt munnen. Herpes kommer av det grekiska ordet herpein (krypa) som var en beteckning som användes av de grekiska läkarna för de sjukdomar som drabbade hud och slemhinnor. Det var inte förrän långt in på detta sekel som det upptäcktes att barn drabbades av primära intraorala herpesinfektioner, primär gingivostomatit. Sedan dess har andra infektioner orsakade av herpesvirus rapporterats i litteraturen, som herpetisk encefalit och herpetisk keratokonjunktivit.

Nästan alla är drabbade

Tack vare de senaste 20 årens stora framsteg inom immunohistokemin och molekylärbiologin har intresset för infektioner orsakade av herpesviruset ökat och med det förståelse för virusinfektionens patogenes, diagnos, behandling och prevention. Herpesinfektionen är vanligare än man kanske tror; 30–60 % av alla barn under 10 år och 80–90 % av alla vuxna över 50 år har infekterats av herpes simplex-virus typ 1 (HSV 1), den vanligaste herpesformen i munhålan [1].

En gång infekterad – alltid infekterad

Har man väl haft en oral HSV-infektion har man antikroppstitrar i serum resten av livet, delvis beroende på virusets förmåga att ligga latent i trigeminusgangliet (ganglion semilunare). En herpesinfektion utvecklas på följande sätt:

En *primär infektion* (första stadiet) med det invasiva DNA-viruset herpes simplex sker genom direkt kontakt via hud och saliv. Efter en inkubationstid på 3–12 dagar insjuknar individen. Oftast har den primära infektionen ett mycket mildt förlopp, men i 10–15 % av fallen fås en kraftig herpetisk gingivostomatit och faryngit, dvs hela mun-

Författare

Haifa Saleh är forskarstuderande och Marita Hilliges tf universitetslektor vid enheten för preklinisk oral vetenskap, Odontologiska institutionen, Karolinska institutet, Hud- dinge.

Accepterad för publicering 11 maj 1998

slemhinnan och slemhinnan i svalget drabbas. Insjuknandet börjar oftast med feber, ont i halsen, huvudvärk och förstörade och ömma regionala lymfkörtlar [2, 3]. Viruslet fäster vid epitelcellen, går in i den och börjar replikera. De infekterade epitelcellerna degenererar och slås samman till flerkärniga celler. Inflammationsexsudatet och de döende infekterade epitelcellerna ger upphov till intraepiteliala blåsbildningar där varje blåsa innehåller virus, celldebris och inflammationsceller (fig 1). Dessa smärtsamma, erytematösa blåsbildningar återfinns efterhand på flertalet ställen i munslemhinnan och kan även sprida sig till läppar och ansikte. Blåsorna rupturerar och bildar erytematösa sår som vanligtvis läker ut efter 10–14 dagar. Den primära gingivostomatiten medför ofta stora ätsvårigheter, och det är inte ovanligt att det utvecklas malnutrition med dehydrering. Dessutom kan den inflammerade munslemhinnan och huden bli sekundärt infekterade av bakterier [2–4].

Den *latenta infektionen* (andra stadiet) uppstår nu genom att herpesviruset, som har affinitet till celler med neuroektodermalt ursprung, tar sig in i de nervändslut som finns i slemhinnan och vandrar i axonet upp till trigeminusgangliet. I gangliet kommer HSV att etablera en tyst infektion i nervcellerna [2]. En *reaktivering av virus* (tredje sta-

diet) från nervcellerna med återkommande orala symtom sker hos ungefär 50 % av patienterna. Detta kan ske till följd av olika fysiologiska eller psykosociala belastningar som solljus, UV-ljus, värme, stress, trötthet, förkylning, hormonella förändringar, immunsuppression, strålning mot huvud/halsregionen eller trauma i form av kirurgiska ingrepp (t ex tandextraktioner) [3]. Viruslet vandrar då ner längs nerven och invaderar på nytt epitelet. De nya blåsorna föregås av prodromalsymtom då man känner att det svider, bränner eller kliar i det blivande blåsområdet. De återkommande intraepiteliala herpesblåsorna är lokaliserade till läppar, gom och gingiva. Dessa områden drabbas på grund av att det är endast de som har nerver ända ut i epitelet.

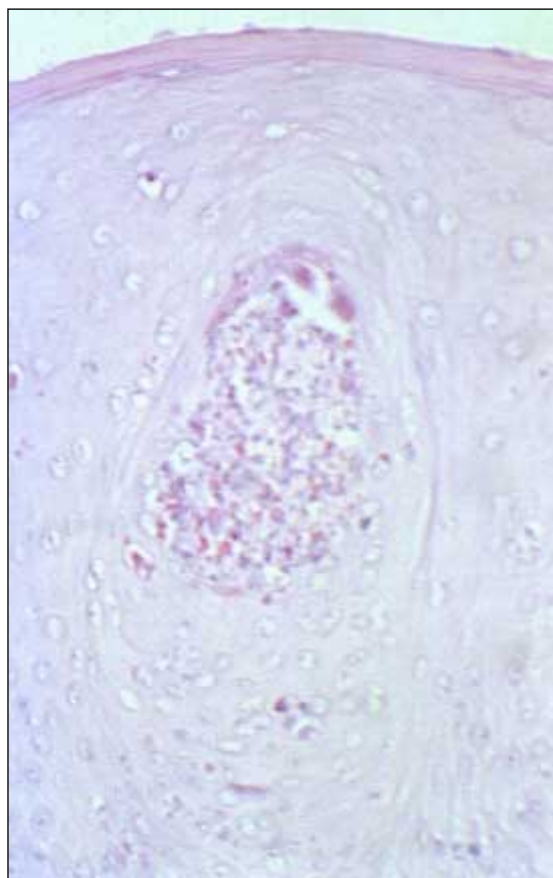
Hos immunkompetenta patienter går infektionen över efter ungefär en vecka [1]. Immunkomprometterade patienter däremot tenderar att få större, mer smärtsamma blåsor och svårsläta sår som även uppkommer på mer ovanliga lokalisationer, som tungan, farynx och esofagus. Svåra komplikationer kan också uppstå genom att HSV kan spridas till olika inre organ och exempelvis ge upphov till meningit och encefalit, ibland med dödlig utgång. Eftersom immunkomprometterade patienter, som HIV- och aidspatienter, svarar långsamt på traditionell behandling och risken för systematisk spridning är stor, är det för dessa grupper livsviktigt att diagnosen ställs tidigt [5, 6].

Herpes simplex – inte bara munsår

Många undersökningar har gjorts med avseende på herpesvirusets verkan i olika medicinska och odontologiska sammanhang. Följande är exempel på vad som diskuterats.

Tanderuption och HSV. En del forskare hävdar att den symtombild som ibland uppkommer under perioden för mjölkttanderuption hos barn i själva verket är en herpesinfektion. Barnen kan drabbas av feber, ätsvårigheter, irritation och sömnsvårigheter. Under denna period börjar de antikroppar som barnet fått via mamman att minska och barnet blir därför mer infektionskänsligt [7].

Dry socket med försämrad läkning är en smärtsam komplikation till tandextraktion, av neuralgisk karaktär. Patienter som drabbas av denna komplikation har en akut ökning av antikroppar mot HSV 1 i serum (en reaktivering av herpesinfektionen), vilket inte ses hos patienter med normalt läkningsförlopp. Detta kan ha flera orsaker. HSV kan utöva cytotoxisk effekt på epitelcellerna som förhindras att proliferera och täcka över såret. Virusets egen förmåga att interferera med det lokala immunsvaret kan även öka risken för bakteriell infektion i såret. Dessutom ökar infektionen



Figur 1. Histologisk bild av intraepitelial blåsa orsakad av herpes simplex-virus, typ 1 (HSV 1). I blåsan ses sönderfallande epitelceller och inflammationsceller. Bilden har ställts till förfogande av bitr prof Sven Lindskog på enheten för preklinisk oral vetenskap, Odontologiska institutet, Karolinska institutet.

den fibrinolytiska aktiviteten i alveolen vilket ytterligare kan fördröja läkningen [8–10].

Nerver slås ut. När herpesviruset reaktiveras i en nervcell kommer denna nervcell att dö. Viruspartiklarna hittar nya friska nervändslut i området att ta sig in i, och på så sätt kan infektionen långsamt slå ut alla nerver i detta område. Förutom sensoriska försämringar kan man lokalt räkna med effekter som försämrad reglering av tillväxt, läkning och förändrade inflammatoriska och immunologiska svar [11].

Magsår. Trigeminalgangliet är det ganglion som oftast drabbas av HSV 1, men det har även visat sig att vagusgangliet, vars nerver bl a försörjer mag-tarmkanalen, kan infekteras om patienten sväljer ner virus. Biopsier från humana magsår kan innehålla proteinfragment av HSV. Man misstänker att en latent infektion i dessa nerver kan manifesteras sig i gastrointestinala störningar och återkommande sår i magslemhinnan [12].

Kan HSV vara inblandat i andra patologiska tillstånd? Utbrott av lupus erythematosus och erythema multiforme föregås ofta av en HSV-reakivering. Huruvida viruset är den sammanlänkande faktorn eller patientens immunstatus återstår att visa. Eftersom HSV även har affinitet till basalmembran har det föreslagits att viruset kan potentiera risken för uppkomst av benign slemhinneepemfigoid. Dessutom har återkommande herpesinfektioner och återkommande aftösa sår flera saker gemensamt, bl a föregås de båda av prodromalsymtom och dessutom drabbas ofta samma individer av bägge tillstånden [13–16].

HSV och cancer. Många forskare hävdar att HSV kan ha en s k "hit and run" – mekanism i uppkomsten av oral cancer. Vissa funktioner hos både lymfocyter och granulocyter rubbas vid en HSV-infektion så att en långvarig suppression av dessa celler uppstår, och risken för maligna förändringar kan då öka. Förutom att man lyckats isolera DNA-fragment av herpesviruset i biopsier från skivepitelcarcinom har man även funnit sådana fragment i vissa misstänkt premaligna förändringar [4, 6, 17].

Behandling av orala herpes simplex-infektioner

På senare år har våra möjligheter att behandla virusinfektioner ökat. Dagens antivirala medel är virostatiska och förhindrar specifika steg i den virala replikationen. Det finns ännu inga läkemedel som påverkar infektionen i den latent perioden då ingen virusreplikation förekommer. Acyclovir som ges systemiskt intravenöst eller peroralt har visat sig vara effektivt både i de aktiva faserna av herpesinfektioner och profylaktiskt för att förhindra nya utbrott. Lokal applikation av acyclo-

virsalvor kan förkorta perioden med blåsor och sår. Dessa salvor bör appliceras tidigt eftersom replikationen är som störst då. Dessutom är det möjligt att tidig, frekvent användning av antivirala medel kan minska frekvensen av nya lesioner genom att förhindra att nya oinfekterade nerver i området infekteras. Det bör dock påpekas att patienter med systemisk, antiviral behandling under mycket lång tid har rapporterats kunna utveckla acyclovir-resistenta herpesvirus. Patienter med primär gingivostomatit kan dessutom behöva smärtlindrande behandling för att tillgodose vätskebehovet och eventuellt antibiotika för att minska risken för sekundär bakteriell infektion [17–20].

Även om mycket fortfarande ej är klarlagt vad gäller herpesvirusets totala patologiska verkan på den infekterade patienten så står det dock klart att herpesinfektionen definitivt har stor odontologisk och medicinsk betydelse för både patienten och den behandlande terapeuten. Hos immunkomprometterade patienter kan det vara livsavgörande med en korrekt, tidig diagnos på grund av risken för systemisk spridning och organinvolvering. Det kan även vara viktigt med en tidig diagnos hos patienter med premaligna förändringar, så att alla riskfaktorer kan vägas in i bedömningen. Herpesinfektionens negativa inverkan på läkning och den stora förekomsten av dry sockets hos herpespatienter gör att dessa profylaktiskt kanske borde behandlas med något antiviralt medel före eventuella kirurgiska ingrepp.

English summary

Oral herpes simplex infection – an endemic disease with several unknown complications

Oral infections caused by herpes simplex virus type 1 are very common. The present paper describes, in addition to the well-known recurrent labial herpes lesions, some of the less known effects or complications of herpes infections. HSV 1 has been suggested to: be involved in the symptoms that sometimes coincide with the teething period in infants, cause delayed healing after oral surgery, be a possible cause of dry socket after tooth extraction, denervate the infected area, be involved in the pathogenesis of recurrent gastric ulcers, be a potential risk factor for several other pathological conditions in the oral mucosa and skin, and be involved in oral cancer development. The article also briefly describes the pathogenesis and treatment of chronic oral herpes simplex infections.

Litteratur

1. Spuance SL. The natural history of recurrent oral-facial herpes simplex virus infection. *Semin Dermatol* 1992; 11: 200–6.
2. Nathwani D, Wood M. Herpesvirus infection in childhood: 1. *Br J Hosp Med* 1993; 50: 233–41.
3. Miller CS. Herpes simplex virus and human papillomavirus infection of the oral cavity. *Semin Dermatol* 1994; 13: 108–17.
4. Yamamoto T, Osaki T, Yoneda K, Ueta E. Immunological investigation of adult patients with primary herpes simplex virus-1 infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 263–7.
5. Jones AC, Migliorati CA, Baughman RA. The simultaneous occurrence of oral herpes simplex, cytomegalovirus, and histoplasmosis in an HIV-infected patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 334–9.
6. Ongradi J, Varnai G, Bendinelli M et al. Carriage, transfer and interaction of oral viruses and bacteria. *Acta Microbiol Hung* 1993; 40: 201–16.
7. King DL, Steinhauer W, Garcia-Godoy F, Elkins CJ. Herpetic gingivostomatitis and teething difficulties in infants. *Pediatr Dent* 1994; 14: 82–5.
8. Hedner E, Vahlne A, Hirsch JM. Primary herpes simplex virus (type 1) infection delays healing of oral excisional and extraction wound in rat. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 471–6.
9. Hedner E, Vahlne A, Kahnberg KE, Hirsch JM. Reactivated herpes simplex infection as a possible cause of dry socket after tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 370–8.
10. Hedner E, Vahlne A, Bergström T, Hirsch JM. Recrudescence of herpes simplex virus type 1 in latently infected rats after trauma to oral tissues. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 214–20.
11. Rawls WE. Herpes simplex virus. In: *Virology*. Fields BN, editor. New York: Raven Press, 1985, pp 531–4.
12. Gesser RM, Valyi-Nagy T, Altschuler SM, Fraser NW. Oral-oesophageal inoculation of mice with herpes simplex virus type 1 causes latent infection of the vageal sensory ganglia (nodose ganglia). *J Gen Virol* 1994; 75: 2379–86.
13. Farthing PM, Maragou P, Coates M et al. Characteristics of the oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 9–13.
14. Ström BL, Reidenberg MM, West S et al. Shingles, allergies, family medical history, oral contraceptives, and other potential risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 632–42.
15. Yura Y, Iga H, Kondo Y et al. Heparane sulfate as a mediator of herpes simplex virus binding to basement membrane. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 494–9.
16. Cox M, Maitland N, Scully C. Human herpes virus simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal, potentially malignant and malignant oral mucosa. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1993; 29B: 215–9.
17. De Clercq E. Antivirals for the treatment of herpesvirus infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 121–32. Suppl.
18. Sasadeusz JJ, Sacks SL. Systemic antivirals in herpesvirus infections. *Dermatol Clin* 1993; 11: 171–85.
19. Laufer DS, Starr SE. Resistance to antivirals. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 583–99.
20. Crawford PJM, Davenport E, Gregg T et al. The child and pain. Dental profile: setting standards in dental care for children. Special publication for dentists from the dental practice board, UK 1997; Sept: 10–4. Special edition.

Adress

M Hilliges, Preklinisk oral vetenskap, Odontologiska institutionen, Karolinska institutet, Box 4064, 141 04 Huddinge. E-post: marita.hilliges@ofa.ki.se.