

HERPESUL GENITAL - ACTUALITĂȚI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI TERAPEUTICE

Victoria Aramă*

REZUMAT

Herpesul genital tinde să devină o problemă de sănătate publică datorită: creșterii dramatice a incidenței sale pe plan mondial; procentul mare de forme subclinice și asimetrice; implicațiilor dramatice asupra nou-născutului infectat de la mamă în timpul nașterii; creșterii implicării HSV 1 în localizările genitale.

Recent s-a descris noțiunea de excreție virală asimptomatică care face ca herpesul genital să nu mai fie privit ca o afecțiune intermitentă, ci ca o infecție cronică ce poate fi transmisă și în absența semnelor clinice.

Actualmente se descriu 6 forme clinice de herpes genital: herpes genital primar, herpes genital non-primar, recurența genitală simptomatică, primul episod de herpes genital, herpes genital atipic și herpes genital asimptomatic.

Recent s-a introdus "tratamentul antiviral supresiv" de lungă durată, pentru pacienții cu peste 6 recurențe pe an, care împiedică apariția recurențelor simptomatice și scade masiv excreția virală asimptomatică.

Cuvinte cheie: Herpes simplex virus 2 (HSV 2); primoinfecție HSV 2, recurența HSV 2; excreție asimptomatică HSV 2; acyclovir; valacyclovir.

Herpesul genital tinde să devină o problemă de sănătate publică din cauza creșterii spectaculoase a incidenței sale pe plan mondial, a procesului mare de forme subclinice sau asimptomatice, precum și a implicațiilor dramatice asupra nou-născutului contaminat de la mamă în timpul nașterii.

Etiologie. Fiziopatologie

Virusul herpes simplex (HSV) are două tipuri antigenice (HSV₁ și HSV₂) foarte asemănătoare morfologic și antigenic. Ele sunt virusuri dermatrope și neurotrope, HSV₁ având însă un neurotropism mai accentuat. Ca toate herpesvirusurile, HSV 1 și 2 produc infecții latente a căror fiziopatologie este prezentată în **figura 1**.

Până nu de mult herpesul genital era considerat o afecțiune intermitentă, manifestată prin recurențe simptomatice mai mult sau mai puțin frecvente, în timpul cărora pacientul este contagios. Recent s-a demonstrat existența unei *excreții virale asimptomatice* în absența oricărei manifestări clinice, ceea ce face ca pacientul să fie contagios și în afara recurențelor clinic manifestate. Aceasta ar putea explica extinderea dramatică și continuă a infecției cu HSV 2 în lume, în ciuda măsurilor profilactice.

Noul concept de excreție virală asimptomatică a antrenat modificări importante în definirea, epidemiologia, tratamentul

ABSTRACT

The genital herpes - clinico-epidemiological and therapeutic actualities

Genital herpes is becoming a public health problem because of the dramatic increase of its incidence worldwide, of the large percent of subclinical and asymptomatic forms, of its dramatic impact on the newborn infected from the mother during delivery and because of the increase of HSV 1 implication in genital lesions.

Recently it was described the notion of asymptomatic shedding which enables us to consider genital herpes more like a chronic infection which can be transmitted without clinical signs, rather than an intermittent affection.

Currently there are described 6 clinical forms of genital herpes: primary genital herpes, non-primary genital herpes, symptomatic genital recurrence, first episode of genital herpes, atypical genital herpes, atypical genital herpes and asymptomatic genital herpes.

Recently appeared the "long term suppressive antiviral treatment", for patients with more than 6 recurrences a year. This treatment prevents the recurrences and massively decreases the asymptomatic viral shedding.

Key words: Herpes simplex virus 2 (HSV 2); HSV 2 primoinfection; HSV 2 recurrence; asymptomatic HSV 2 shedding; acyclovir, valacyclovir.

și profilaxia herpesului genital. Astfel:

- Herpesul genital nu mai trebuie privit ca o afecțiune intermitentă ce poate fi transmisă prin contact sexual numai în timpul recurențelor clinic manifestate, ci ca o infecție cronică ce poate fi transmisă și în absența semnelor clinice.
- Evitarea contactelor sexuale în timpul recurențelor simptomatice nu asigură o protecție totală a partenerilor sexuali.
- Tratamentul antiviral cu acyclovir al fiecărei recurențe simptomatice nu împiedică excreția virală asimptomatică și contagiozitatea bolnavului. Tratamentul antiviral "supresiv", de lungă durată (1-3 ani) reduce cu peste 90% excreția virală asimptomatică și implicit contagiozitatea.

Fenomenul de excreție virală asimptomatică pentru HSV 1 a fost mai puțin studiat, dar pare mai puțin frecvent decât pentru HSV 2. Există o imunitate încrucișată parțială și relativă între HSV₁ și HSV₂. Astfel, un individ care posedă anticorpi anti-HSV 1 va face la primul contact cu HSV 2 o primoinfecție cu o evoluție mai blândă decât a celor fără anticorpi anti-HSV 1. HSV 1 afectează de obicei zonele extragenitale din jumătatea superioară a corpului, dar el este implicat și în 10-30% din localizările genitale. În ultimele decenii s-a remarcat o creștere a implicării HSV 1 în herpesul

Dr. Victoria Aramă - medic primar Boli Infecțioase, asistent universitar Clinica I Boli Infecțioase - Colentina, UMF "Carol Davila" București

genital ca urmare a modificării comportamentului sexual (contacte oro-genitale). Cifrele diferă de la țară la țară, în Japonia raprtându-se că peste 40% din cazurile de herpes genital sunt produse de HSV 1.

HSV₂ afectează de regulă zona genito-anală și determină infecțiile herpetice ale nou-născutului. El poate determina și leziuni extragenitale.

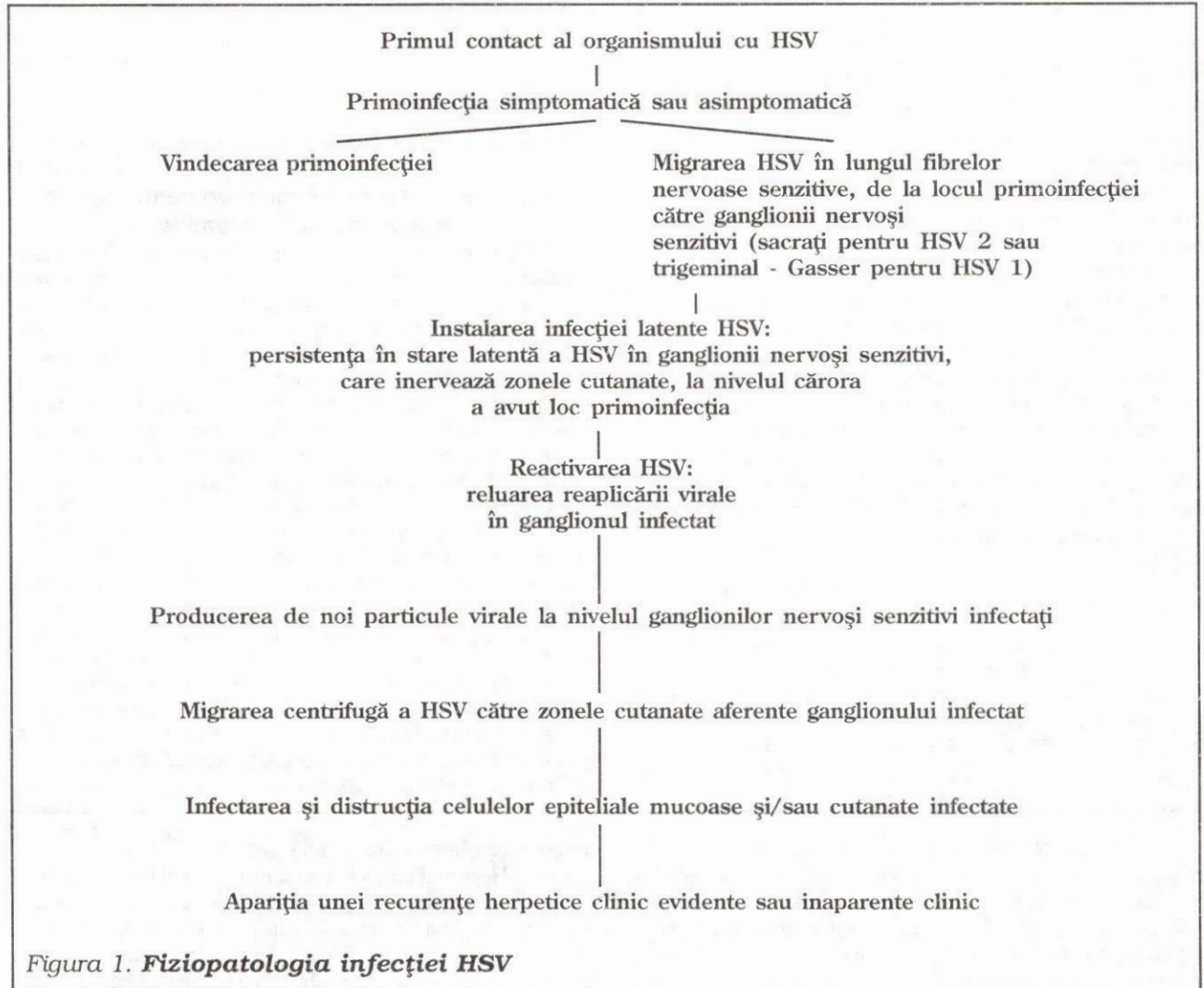


Figura 1. **Fiziopatologia infecției HSV**

Epidemiologie

Omul reprezintă singurul rezervor natural de infecție al HSV.

Prevalența infecției HSV

În țările dezvoltate prevalența infecției HSV₁ tinde să scadă, în timp ce cea a HSV 2 este într-o continuă creștere, afectând mai ales clasele sociale defavorizate.

În țările slab dezvoltate atât prevalența infecției HSV₁, cât și cea a HSV₂ sunt crescute, primoinfecția cu ambele virusuri având loc precoce din cauza nivelului socioeconomic și igienico-sanitar redus.

Pe plan mondial, în ultimii zece ani, incidența infecției HSV₂ a crescut de peste 3 ori și continuă să crească. Majoritatea cazurilor sunt însă subclinice și rămân nediagnosticsate. Seroprevalența infecției HSV 2 raportată de diferite țări este:

- USA: 1976 - 16,4%; 1980 - 21,7%; 1990 - 32,3%

- Suedia: 1969 - 19%; 1989 - 33%

- Anglia: 1992: la donatori de sânge - 7,6%; la pacienți cu boli transmise sexual - 22,7%

- Franța: 1993: 26,4%

În România nu s-a făcut până acum un studiu de seroprevalență HSV 2.

Grupele de populație la care se înregistrează cea mai mare prevalență HSV 2 sunt: femeile, rasa neagră, grupele de vârste 30-40 ani, clasele sociale defavorizate socioeconomic (igiena deficitară), prostituatetele, homosexualii, seropozitivii HIV, cei cu viața sexuală debutată precoce și cu mulți parteneri sexuali.

În ultimele decenii s-a observat o creștere a incidenței HSV 1 în herpesul genital și herpesul neonatal ca urmare a perversiunilor sexuale (sex oral). Clasic se spune că raportul HSV 1/HSV 2 în herpesul genital este de 1/4. Cifrele raportate de diferite țări asupra incidenței HSV 1 în herpesul genital și neonatal sunt: Anglia 30% la bărbați și 49% la femei; USA 30%; Singapore 42%; Japonia > 50%.

Calea de transmitere este contactul direct cutaneomucos cu o leziune herpetică ulcerată (sărut pentru HSV 1, contact sexual pentru HSV 2); pasajul fătului prin filiera genitală a mamei pentru herpesul neonatal. Contactul cu secrețiile provenite de la excretorii asimptomatici HSV

(salivă, secreții genitale) reprezintă probabil o importanță care de transmitere care ar explica extinderea dramatică a infecției HSV 2 în lume.

Concentrația HSV în leziunile herpetice active este de 100 - 1000 ori mai mare decât în secrețiile excretorilor asimptomatici. Deci contagiozitatea acestora din urmă este mult mai mică, dar nu neglijabilă.

HSV 1 poate fi transportat prin intermediul degetelor de la nivelul leziunilor bucale către zona genito-anală sau ochi. Acest mod de transmitere este mai des întâlnit la copii și se numește *autoinoculare*.

Transmiterea prin intermediul obiectelor contaminate este posibilă dar mai puțin importantă din cauza fragilității virusurilor în mediul exterior. Ea se poate face pentru HSV 1 prin batiște, prosoape, periute de dinți, lenjerie, iar pentru HSV 2 prin lenjerie intimă și de pat, prosoape, obiecte de toaletă, instrumentar ginecologic.

Excreția asimptomatică de HSV 2 a fost mult studiată în ultima vreme prin efectuarea sistemică de culturi pe medii celulare din secrețiile cervicovaginale sau sperma indivizilor cunoscuți cu herpes genital recurent, în absența oricăror semne clinice.

La un lot de 65 de femei cu herpes genital recurent, urmărind timp de 105 zile s-a pus în evidență excreția asimptomatică de HSV 2 (prin cultură) în 55% din cazuri, pentru o durată medie de 2% din zile.

Recent s-a cercetat excreția asimptomatică prin tehnici de amplificare genică (PCR - polimerase chain reaction) care s-a dovedit mult mai sensibilă decât cultura. Astfel, un studiu efectuat pe 100 femei seropozitive HSV 2 a arătat că 9% din ele aveau ADN-HSV 2 în secrețiile cervicovaginale, deși culturile erau negative în toate cazurile. Nu s-a putut încă evalua prin PCR numărul de virusuri necesar transmiterii HSV 2 de la un partener la altul.

Caracterele excreției asimptomatice de HSV 2 la femei:

- este mai frecventă în zilele care preced și urmează o recurență simptomatică
- este de 3 ori mai frecventă în primele 3 luni după primoinfecția HSV 2
- este mai frecventă la femeile care au recurențe genitale simptomatice frecvente
- durata excreției asimptomatice este în medie de 1-2 zile
- reprezintă 1/3 din numărul total al zilelor de excreție virală
- sediul excreției asimptomatice poate fi multiplu: vulvă, col, regiune perianală
- tratamentul cu acyclovir scade considerabil excreția virală asimptomatică și implicit contagiozitatea.

Caracterele excreției asimptomatice de HSV 2 la bărbat au fost mai puțin studiate, dar probabil că ele sunt similare cu cele de la femeie. HSV 2 a fost izolat de la nivelul uretrei și din spermă în absența oricărei leziuni herpetice.

S-a demonstrat că riscul de transmitere a HSV prin contact sexual este mai mare în sensul bărbat -> femeie, decât femeie -> bărbat.

Măsurile profilactice comune împotriva HIV și HSV₂ (prezervativele) nu au condus la scăderea incidenței HSV₂. Explicațiile ar putea fi: creșterea incidenței HSV₁ în herpesul genital ca urmare a perversiunilor sexuale (sex oral); excreția virală asimptomatică.

Transmiterea infecției HSV de la mamă la făt sau nou-născut

Deși incidența herpesului neonatal este redusă (1-5 nou-născuți/10.000 nașteri) el are un prognostic sumbru din cauza mortalității ridicate (50%) și a sechelelor neuro-psiho-senzoriale severe (50% din supraviețuitori).

În ultimii ani s-a remarcat o creștere îngrijorătoare a numărului de cazuri de herpes neonatal paralele cu creșterea incidenței infecției HSV 2 în populația generală. Modalitățile de transmitere a infecției de la mamă la copil sunt:

- în peste 90% din cazuri contaminarea fătului are loc intrapartum în urma contactului fătului cu secrețiile genitale infectate ale mamei
- în 5% din cazuri fătul se infectează prepartum "in utero" (transplacentar)
- în 5% din cazuri contaminarea are loc postpartum, prin contactul apropiat cu mama sau cadrele medicale purtătoare de leziuni herpetice active sau excretoare asimptomatice de HSV.

Factorii favorizanți ai contaminării fătului intrapartum cu HSV sunt:

- prematuritatea
- ruptura prelungită a membranelor (> 6h)
- prezența de leziuni cutanate la făt (după aplicarea de forceps sau electrozi pe scalp)
- prezența de leziuni herpetice cervicovaginale extinse la mamă, intrapartum
- titru scăzut de anticorpi anti-HSV la mamă
- apariția rapidă (1 zi) a unui efect citopatogen masiv în culturile pe medii celulare, efectuate din secrețiile/leziunile genitale ale mamei.

Raportul HSV 1/HSV 2 în herpesul neonatal este identic cu cel din herpesul genital (1/4), de unde se deduce că fătul se contaminează în căile genitale ale mamei. Se remarcă o creștere a incidenței HSV 1 în herpesul neonatal, care în Japonia o depășește pe cea a HSV 2. S-a observat că prognosticul herpesului neonatal cu HSV 1 este mai blând decât cel cu HSV 2.

Există 4 situații clinice diferite în care se poate afla gravida în prepartum, în funcție de tipul infecției HSV materne. Între aceste 4 situații clinice există diferențe mari în ceea ce privește riscul de transmitere a infecției la făt și implicita conduitei terapeutice și profilactice (**tabelul 1**).

Riscul maxim de transmitere la făt este în cursul primoinfecției materne în prepartum, care din fericire este o eventualitate rară. Acest risc este mare din 2 motive: excreția virală în secrețiile cervicovaginale este maximă în timpul primoinfecției; mama nu posedă anticorpi protectori pe care să-i transmită transplacentar fătului. S-a constatat că gravidele cu primoinfecție HSV 2 în sarcină, care posedă anticorpi anti-HSV 1 fac forme clinice mai ușoare de primoinfecție HSV 2, iar prognosticul herpesului neonatal este mai bun decât la cele care nu au anticorpi anti-HSV 1.

Primoinfecția herpetică maternă este clinic zgomotoasă, ușor de diagnosticat, fapt care permite aplicarea măsurilor profilactice eficiente: extragerea fătului prin cezariană pentru a evita contactul cu filiera genitală a mamei și eventual administrarea de acyclovir la mamă și făt.

Tabelul 1 Manifestările herpesului genital matern în relație cu herpesul neonatal: 4 situații clinice și conduita terapeuticoprofilactică

4 situații clinice ale herpesul genital matern:	Frecvența celor 4 situații clinice la gravida	Riscul de herpes neonatal	Conduita
Primoinfecția în prepartum (sau cu 1 luna înainte nașterii)	Rar	++++ (50-75%)	Cezariană Acyclovir la mamă și făt?
Recurența în prepartum (sau cu 1 săptămână înainte nașterii)	+	++ (2-5%)	Cezariană
Antecedente de herpes genital la gravidă partenerului sexual fără leziuni genitale în prepartum	++	+ (1/1000)	Naștere normală cu dezinfectia corectă a căilor genitale materne Cercetarea HSV în secrețiile cervicale în prepartum (cultura sau PCR) Acyclovir la mamă și copil când culturile sunt pozitive?
Absența antecedentelor de herpes genital și absența leziunilor genitale în prepartum	+++ (2/3 din cazurile de herpes neonatal)	+/- (1/10.000)	Evitarea contaminării cu HSV în sarcina mai ales atunci când partenerul are antecedente de herpes genital (prezervative)

Riscul minim de contaminare a fătului este atunci când mama nu are antecedente de herpes genital și nici leziuni genitale în prepartum. Aceasta este eventualitatea clinică cea mai frecvent întâlnită și de aici se recrutează 2/3 din cazurile de herpes neonatal. Această constatare se explică prin faptul că majoritatea cazurilor de herpes genital sunt subclinice sau asimptomatice, rămânând nediate diagnosticate și necunoscute de bolnavi, dar acești pacienți pot excreta periodic HSV prin secrețiile genitale, în absența semnelor clinice. Se apreciază că 0,1-1% din gravide sunt excretoare asimptomatice de HSV. Se pare că stresul reprezentat de sarcină pentru gravidă, mai ales la primipare, favorizează reactivitatea HSV și apariția de recurențe simptomatice sau asimptomatice în prepartum. În 2/3 din cazuri herpesul neonatal este relevant pentru un herpes genital matern necunoscut până atunci, fapt care face dificilă profilaxia herpesului neonatal.

Când gravida are o recurență simptomatică în prepartum riscul de contaminare a fătului în timpul nașterii este de 2-5% și se recomandă nașterea prin operație cezariană și eventual acyclovir la mamă și copil.

Când gravida sau partenerul ei au antecedente de herpes genital, fără leziuni genitale în timpul sarcinii, riscul de contaminare a fătului este de 1/1000. În acest caz impune efectuarea în prepartum a unui examen clinic atent al vulvei, vaginului și colului în scopul depistării unor leziuni sugestive pentru herpes. În prezența acestora se recomandă efectuarea de culturi sau PCR pentru HSV. Dacă acestea sunt pozitive se recomandă nașterea prin cezariană și eventual acyclovir la gravidă și copil, iar dacă sunt negative nașterea poate decurge pe cale naturală după o dezinfecție riguroasă a filierei genitale. În SUA se află în derulare

studii asupra eficienței și riscurilor tratamentului sistematic cu acyclovir în prepartum, al tuturor gravidelor cu antecedente de herpes genital, în scopul reducerii riscului de excreție asimptomatică în prepartum. Rezultatele par încurajatoare, fapt care ar modifica conduita terapeuticoprofilactică, în sensul renunțării la cezariană.

Tablouri clinice de herpes genital

În ultimii ani s-au făcut mari progrese în înțelegerea fiziopatologiei și istoriei naturale a herpesului genital, motiv pentru care International Herpes Management Forum a propus recent o nouă clasificare a formelor clinice de herpes genital. Aceasta cuprinde 6 forme clinice:

● *Herpes genital primar*: primul episod de herpes genital la un individ care nu posedă nici anticorpi anti-HSV 1, nici anti-HSV 2.

Tabloul clinic este zgomotos în 1/3 din cazuri, în timp ce 2/3 din cazuri sunt subclinice sau atipice, rămânând nediate diagnosticate. Excreția virală prin secrețiile genitale este prelungită, variind între 3 săptămâni și 1 an.

● *Herpes genital non-primar*: primul episod de herpes genital la un individ care posedă anticorpi anti-HSV 1. Prezența anticorpilor anti-HSV 1 face ca evoluția herpesului genital non-primar să fie mai blândă decât cea a herpesului genital primar. Astfel majoritatea cazurilor sunt pauci sau asimptomatice, multe rămânând nediate diagnosticate. Excreția virală durează în medie 1 săptămână.

● *Herpes genital recurent*: recurențe (reactivări) periodice de herpes genital care afectează 30-70% din cei care posedă anticorpi anti-HSV. Media anuală a recurențelor este de 3-

4, iar durata excreției virale este de 72 ore.

● **Primul episod de herpes genital:** primul episod clinic manifest de herpes genital (care poate fi primar, non-primar sau recurență).

● **Herpes genital atipic:** herpes genital cu simptomatologie atipică, care poate rămâne nedignosticat sau poate fi confundat cu alte cauze de ulceratii genitale.

● **Herpes genital asimptomatic:** absența oricărui simptom de herpes în antecedente, la un individ care are markeri serologici (anticorpi anti-HSV) sau virusologici (prezența HSV în culturi) de infecție HSV.

În ultimii ani s-au pus la punct teste serologice ELISA care diferențiază HSV 1 de HSV 2, cu ajutorul cărora s-au făcut studii de seroprevalență în diferite populații. Făcând o anamneză amănunțită a celor care posedă anticorpi anti-HSV 2 (seropozitivi HSV 2) s-a observat că:

- 4 din 5 indivizi seropozitivi HSV 2 nu au fost diagnosticați clinic. Dintre aceștia:
- 1 din 5 nu au avut niciodată semne sau simptome de herpes genital.

Aceste cazuri pot fi numite "Infecții asimptomatice reale".

- 3 din 5 au avut simptome atipice sau discrete care nu au fost etichetate ca herpes, fiind confundate cu alte cauze de ulceratii genitale. Aceste cazuri au fost numite "infecții simptomatice nerecunoscute".
- numai 1 din 5 indivizi seropozitivi HSV 2 au fost diagnosticați clinic, fiind catalogați ca "infecții simptomatice recunoscute".

Rezultă deci ca numărul real al pacienților infectați cu HSV 2 este mult mai mare decât al celor diagnosticați clinic (figura 2).

Aceste date sugerează că diagnosticul clinic bazat numai pe prezența leziunilor tipice de herpes genital este insuficient, lăsând nedignosticate un număr mare de cazuri.

Primoinfecția HSV₂

Primoinfecția HSV₂ apare de obicei la începutul vieții sexuale, afectând deci cu predilecție adolescenții și tinerii. Rareori sunt afectați copiii, care se autoinoculează prin intermediul degetelor, de la un focar bucofaringian rezultând o vulvovaginită sau balanită HSV₁.

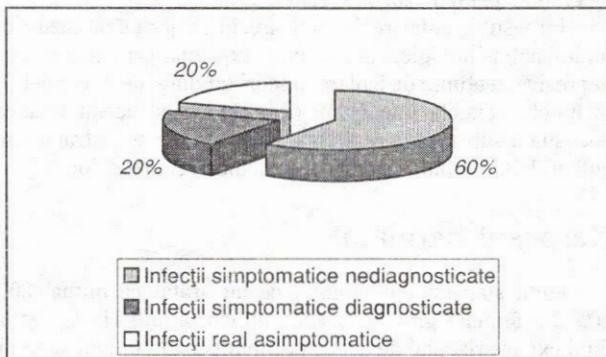


Figura 2 Repartiția indivizilor seropozitivi HSV 2 în funcție de diagnosticul clinic

Recurențele genitale sunt mult mai frecvente după primoinfecția cu HSV 2 (60%), față de cea cu HSV 1 (14%).

Deci în recurențele genitale predomină net HSV₂. Incubația variază între o zi și 24 săptămâni, media fiind de 6 zile.

Formele clinice de primoinfecție HSV₂ sunt:

La femeie: vulvovaginită; cervicita; endometria; uretrita; meningita limfocitară benignă.

La bărbat: balanita; uretrita; meningita limfocitară benignă.

La nou-născut: herpesul neonatal.

Vulvovaginita herpetică

Tabloul clinic este zgomotos și se caracterizează prin:

- simptomatologie generală: febra (38° C), cefalee, mialgii, afectarea stării generale
- simptomatologie locală: inițial mici vezicule, care confluențează în leziuni buloase sau ulcerative întinse, foarte dureroase, localizate la nivelul vulvei, vaginului, perineului, șanțului interfesier, însoțite de adenopatie inghinală bilaterală dureroasă. Leziunile evoluează spontan către crustificare și reepitelizare, vindecându-se fără a lăsa cicatrici.

Deseori se însoțește de cervicită exprimată prin leucoree sau de uretrită exprimată prin tulburări de micțiune, creând deseori probleme de diagnostic diferențial cu infecțiile urinare. În 40% din cazuri apar mialgii și fotofobie, alcătuind un tablou pseudogripal. Evoluția este spre vindecare spontană în 10-15 zile, cu risc mare de recurență cu aceeași localizare, în următoarele 12 luni.

Complicațiile sunt rar întâlnite:

- edem important al vulvei, leziuni ulcerative extinse care pot duce la coalescența labiilor în absența unui tratament local și general corect.
- retenție acută de urină, datorită de obicei disuriei și mai rar unei radiculo-mielopatii sacrate. Se recomandă evitarea cateterizării urinare.
- radiculomielopatie sacrată manifestată prin parestezii, retenție acută de urină sau constipație.
- scăderea apetitului sexual.
- meningita limfocitară benignă aseptică (în 4-8% din cazuri).
- diseminarea viscerală a infecției HSV₂ (mai ales hepatică), care apare la imunodeprimați și în sarcină.
- suprainfecție bacteriană sau candidoză a leziunilor herpetice.
- extensia extragenitală a leziunilor prin autoinoculare: buze, cavitate bucală, faringe, degete (parazit herpetic), ochi (blefaroconjunctivită ± keratită herpetică) sân, coapsă, fesă, perianal, rect (proctită - la homosexuali) etc.
- sindrom de inflamație pelvică.

Cervicita herpetică poate însoți vulvovaginita, sau poate fi singura manifestare a primoinfecției HSV₂.

Ea se manifestă clinic prin leucoree și eroziuni cervicale nespecifice, care trec deseori neobservate și nedignosticate. 10% din cazurile de herpes genital sunt localizate exclusiv pe colul uterin.

Endometrita herpetică este rareori dignosticată, adevărata ei incidență fiind necunoscută.

Uretrita însoțește deseori vulvovaginita herpetică, determinând disurie care în formele severe poate induce

retenție acută de urină.

La debut vulvovaginita herpetică este deseori confundată cu o infecție urinară joasă.

Balanita herpetică se caracterizează prin apariția unor buchete de vezicule sau ulceratii acoperite de cruste serohematice, la nivelul grandului, prepuțului, șanțului balanoprepuțial, de unde se pot extinde către tegumentele penisului și scrotului. Ea se însoțește de adenopatie inghinală bilaterală sensibilă și deseori de uretrită, care se poate complica cu retenție acută de urină. Uretrita HSV reprezintă principala cauză de retenție acută de urină la bărbatul tânăr activ sexual.

Meningita limfocitară benignă însoțește uneori primoinfecția HSV₂, având toate caracterele unei meningite virale. Evoluția este benignă cu vindecarea fără sechele, fără a afecta encefalitică, dar cu tendință la recurențe odată cu recurențele genitale.

În fața unei meningite limfocitare recurențiale benigne, la un bolnav cunoscut cu herpes genital recurent, trebuie obligatoriu suspectată etiologia HSV₂ și instituit tratament cu Acyclovir.

Panaritiu HSV₂ apare fie prin autoinocularea degetelor de la leziuni genitale, fie la personalul medical care vine în contact cu leziuni HSV₂.

Faringita HSV₂ este rară fiind datorată contactelor orogenitale. Este greu de diferențiat clinic de faringita HSV₁.

Uneori primoinfecția HSV₂ se manifestă prin leziuni veziculoase sau ulcerative, la nivelul feselor sau coapselor, "în buchete" care sunt greu de diferențiat de herpesul zoster.

Proctitele HSV₂ apar la homosexuali atât ca primoinfecție, cât și mai ales ca recurențe HSV₂. Se manifestă prin congestia dureroasă a mucoasei, asociată cu prezența de ulceratii HSV₂ este cea mai frecventă cauză de proctită.

Herpesul perianal se manifestă prin leziuni ulcerative sau veziculoase perianale, deseori confundate cu hemoroizii, care apar mai ales la homosexuali ca primoinfecție sau ca recurență. Se poate asocia cu proctita HSV₂.

Primoinfecția HSV₂ în sarcină îmbracă un tablou clinic mai zgomotos decât în absența sarcinii. Sarcina crește mult riscul de diseminare viscerală a primoinfecției HSV₂, în special către ficat (hepatita fulminantă) și SNC (encefalită), cu mortalitate peste 50%.

Recurențele HSV₂

Riscul de recurență în primul an după primoinfecția genitală este apreciat la 50% pentru HSV₁ și la 90% pentru HSV₂. Cea mai mare parte a puseelor sunt subclinice sau cu simptomatologie atipică trecând neobservate.

Frecvența recurențelor variază de la un individ la altul și pare mai frecventă la bărbați față de femei. Media anuală a recurențelor este apreciată la 5/an pentru bărbați și 4/an pentru femei. Recidivele de herpes genital atunci când sunt clinic evidente, sunt declanșate de factori favorizanți: traume locale, stress, surmenaj, menstră etc. Uneori, recurențele de herpes genital apar după fiecare menstră (herpes catamenial). Ele se manifestă prin vulvovaginite, cervicite, balanite, însoțite uneori de adenopatie satelită.

În 50% din cazuri există o simptomatologie prodromală care precede cu 2 zile apariția veziculelor și constă în disconfort local (hiperestezie, prurit, nevralgie în dermatoamele sacrate, iradiată în fesă sau șold).

Caracterele clinice ale recurențelor genitale comparativ cu primoinfecția sunt:

- absența simptomatologiei generale (febră, mialgii, cefalee)
- leziunile sunt unilaterale, au dimensiuni mai mici, sunt mai puțin extinse, iar durerea este mai puțin intensă.
- leziunile extragenitale și adenopatia inghinală sunt rareori prezente.
- durata medie până la vindecarea locală completă este mai scurtă (10,6 zile la bărbat și 9,3 zile la femeie) față de primoinfecție (16,5 zile la bărbat și 19,7 zile la femeie).
- excreția virală prin secrețiile genitale este mai scurtă (72 ore) decât în timpul primoinfecției (7 - 12 zile).

Rareori recurențele genitale se însoțesc de o meningită limfocitară benignă recurentă. S-au citat cazuri de eritem polimorf care apare după fiecare episod de herpes genital.

Leziunile cervicale herpetice recidivante par să inducă în timp displazii sau chiar neoplazii de col uterin, mai ales în cazul coinfecției HSV - papilomavirusuri. Studiile retrospective asupra oncogenității HSV₂ au arătat că:

- HSV₂ crește de 6 ori riscul de cancer de col uterin
- 80% din cancerele de col uterin au ADN-HSV₂ în celulele tumorale
- coinfecția HSV₂ - papilomavirusuri (serotipul 16 și 18) crește de 9 ori riscul de cancer de col uterin.

Studiile prospective arată însă că HSV₂ nu este un factor de risc major pentru apariția cancerului de col, dar în mod cert acest virus grăbește evoluția unui cancer de col deja existent.

Deseori herpesul genital recurent îmbracă forme atipice care pot trece neobservate, nediagnosticate cum ar fi: fisuri cutaneomucoase lineare (mai ales la bărbați pe prepuț), "furuncule", escoriații, eritem vulvar nespecific, "puncte roșii", prurit vulvar, leziuni extragenitale (coapsă, fesă). Apariția acestor leziuni atipice periodic, cu aceeași localizare, care se vindecă în 4 - 7 zile sugerează diagnosticul de herpes genital recurent. Uneori suprainfectarea leziunilor herpetice cu candida sau stafilococ modifică aspectul tipic de herpes genital.

În aceste cazuri este absolut necesară efectuarea de culturi pe medii celulare din secrețiile care acoperă ulceratiile pentru izolarea HSV.

Herpesul genital recidivant are în majoritatea cazurilor un impact psihologic, care poate fi exprimat prin: sindroame depresive, tendințe de izolare, uneori tendințe de sinucidere), disfuncții sexuale uneori majore. De aceea acești bolnavi necesită o supraveghere atentă, psihoterapie și un tratament antiviral în scopul scăderii numărului recurențelor.

Herpesul neonatal

Studii statisticoepidemiologice au arătat că numai 20 - 30% din femeile gravide posedă anticorpi anti HSV₂, restul fiind expuse riscului de a face primoinfecția în timpul sarcinii, mai ales dacă partenerul lor sexual este seropozitiv HSV₂.

De asemenea s-a demonstrat că HSV₂ este mai frecvent detectat în secrețiile genitale ale femeii gravide față de femeia negravidă. Se apreciază că până la 1% din gravide excretă asimptomatic și intermitent HSV₂ prin secrețiile genitale. Anticorpii anti HSV₂ transmiși transplacentar de la

mamă par să nu protejeze nou născutul contra primoinfecției HSV₂, însă prezența lor la un nou născut reprezintă un factor de prognostic favorabil al herpesului neonatal. Primoinfecția HSV₂ a nou născutului este întotdeauna simptomatică din cauza imaturității sistemului imun și se manifestă prin unul din următoarele tablouri clinice: *afectarea pielii ochilor și gurii (SEM = Skin, eye, mouth); afectarea CNS (CNS = central neurons system); herpes neonatal diseminat*. Incubația variază între 2 zile și 2 săptămâni.

Forma clinică cu afectarea pielii ochilor și gurii (SEM) se caracterizează prin:

- este cea mai frecventă (50% din cazuri), cea mai caracteristică și cea mai ușor de diagnosticat
- primele semne clinice apar între ziua 2 - 7 de viață dar uneori sunt prezente încă de la naștere
- la nivel cutanat: buchete de vezicule (0,1 - 1 cm) pe un fond eritematos, localizate în special la nivelul prezenței și a zonelor cutanate traumatizate prin electrozi, forceps etc. Ele se ulcerează rapid și sunt foarte bogate în HSV. În formele severe apar bule, pustule sau leziuni necrotico-hemoragice diseminate, care uneori au dispoziție zosteriană.
- la nivelul ochilor: conjunctivita sau keratoconjunctivita herpetică.
- la nivelul cavității bucale: gingivostomatita +/- faringita herpetică.
- în 90% din cazuri infecția se extinde de la piele și mucoase către SNC sau evoluează către forma diseminată.
- în formele care nu diseminează (10%) prognosticul este bun, fiind dominat de riscul recurențelor oculare care pot evolua în timp către cecitate.

Forma clinică cu afectarea SNC (CNS) se caracterizează prin:

- reprezintă 40% din cazuri
- debutează mai târziu, după a 11-a zi de viață, uneori după 4 - 6 săptămâni (contaminare postpartum).
- tablou de meningo-encefalită severă cu debut progresiv:
 - semne generale: febră, iritabilitate
 - sindrom encefalitic: convulsii, bombarea fontaneli, opistotonus, sindrom piramidal și instalarea comei după 2 - 3 zile.
 - modificări sugestive LCR: pleiocitoză limfocitară discretă (5 - 200/mm³), hipertalbuminorahie (5 - 10 g/l), creșterea titrului interferonului în LCR. Puncția lombară este obligatorie în orice infecție herpetică a nou născutului.
- în absența leziunilor cutaneomucoase (40%) diagnosticul este dificil.
- evoluția spontană este gravă, cu letalitate peste 70% și sechele neurologice severe la 90 - 95% din supraviețuitori.
- în ultimii ani s-au făcut 2 progrese care au ameliorat considerabil prognosticul encefalitei HSV neonatale: diagnosticul precoce prin evidențierea ADN - HSV în LCR prin PCR (în 24 ore), care a permis instituirea unui tratament precoce cu acyclovir i.v. 10 mg/kg/8 ore. Acyclovirul este bine tolerat de nou născut, cu condiția unei bune hidratare și a unei bune diureze. El reduce

substanțial multiplicarea virală și diseminarea infecției.

Herpesul diseminat neonatal îmbracă tabloul unei septicemii neonatale cu afectări multiviscerale caracterizate prin:

- debut precoce, în primele săptămâni de viață;
- debutul este de obicei necaracteristic (semnând cu alte afecțiuni neonatale infecțioase sau neinfecțioase): febră, refuzul sânelui sau biberonului, apnee, petesii, icter cu sau fără hepatosplenomegalie, hipoglicemie, acidoză. Rareori se instalează detresă respiratorie acută și colaps cardiovascular brutal.
- în 50% din cazuri apar erupții eritematoveziculare, care uneori evoluează necrotico-hemoragice. Ele ajută mult diagnosticul.
- fără tratament cu acyclovir evoluția se face către: afectarea SNC în 50% din cazuri (convulsii și comă); afectare hepatică (hepatita necrozantă); pneumonie interstițială gravă; hemoragie cutaneomucoasă difuză - trombocitopenică; miocardică, enterocolită necrozantă, esofagită, keratită, CIVD.
- prognosticul este catastrofic cu letalitate peste 80%, sechele neurologice severe la jumătate din supraviețuitori.

Formele diseminate sunt favorizate de: terenul debilitat (imunodepresie congenitală, boli genetice, prematuritate), dermatoze congenitale (eritrodermia ihtioziforme, epidermoliza buloasă etc.)

În ultimii ani s-a sesizat o scădere a incidenței formelor diseminate și o creștere a frecvenței formelor localizate (piele și ochi, SNC). Cauzele acestor modificări ar putea fi:

- creșterea continuă a prevalenței infecției cu HSV2 în populația generală (inclusiv la gravide) duce la o scădere a riscului de primoinfecție HSV2 în sarcină, aceasta având riscul cel mai mare de infectare a fătului din cauza excreției virale masive și prelungite și a absenței anticorpilor protectori materni. Deci cazurile de herpes neonatal vor proveni de la mamele care fac recurențe simptomatice sau sunt excretoare asimptomatice de HSV în prepartum, situații în care excreția virală este redusă, iar fătul primește un titru de anticorpi materni care îl vor proteja de formele severe.
- introducerea tratamentului cu acyclovir la nou-născut previne diseminarea și scade considerabil mortalitatea, fără a influența net procentul de sechele ulterioare.

Prognosticul vital și funcțional al herpesului natal depinde în mare măsură de precocitatea diagnosticului și tratamentul.

Tratament

HSV1 și HSV2, spre deosebire de alte familii de virusuri, se bucură de existența mai multor chimioterapice active (tabelul II).

Dintre acestea, acyclovirul este cel mai eficace, cel mai utilizat și cel mai bine tolerat, fiind considerat tratamentul standard al infecțiilor herpetice.

Zoviraxul (acyclovir) există în România sub următoarele

forme de prezentare: tablete de 200, 400 și 800 mg; cremă dermică 5% (tub de 2 sau 5 g); preparat pentru administrare i.v. - flacoane a 500 mg; unguent oftalmic 3% (tub de 4,5 g); suspensie pentru uz intern 200 sau 400 mg/5 ml.

Tuburile de 2 g cu cremă dermică pot fi obținute din farmacia fără prescripție medicală.

Tabelul II Chimioterapice active asupra HSV 1 și HSV2

DCI	Denumire comercială Firma producătoare
Acyclovir	Zovirax (Glaxo-Wellcome)
Famcyclovir	Famvir (Smith Kline Beecham)
Valacyclovir	Valtrex, Zelitrex (Glaxo-Wellcome)

Acyclovirul are o mare selectivitate pentru celulele infectate, deoarece necesită prezența unei enzime virale (timidinkinaza), care îl monofosforilează în vederea obținerii formei sale active: acyclovir-trifosfat. Aceasta selectivitate explică *absența* toxicității sistemice la bolnavii cu funcție renală normală. La bolnavii cu insuficiență renală, dozele de acyclovir vor fi ajustate în funcție de clearance-ul la creatinină. El pătrunde ca falsă piatră de construcție în ADN-viral și inhibă ADN-polimeraza virală, ducând astfel la sistarea replicării virale.

Acyclovirul are absorbție digestivă redusă, *biodisponibilitate slabă* (15 - 30%) și timp de înjumătățire scurt (2 - 3 ore), fapt care impune administrarea la intervale scurte (5 prize/zi).

Vor fi prezentate schemele de tratament cu acyclovir pentru principalele forme clinice de herpes genital, conform ultimelor recomandări ale IHMF (International Herpes Management Forum). Este foarte important ca tratamentul să înceapă cât mai precoce, la apariția primelor semne de boală.

Primoinfecția HSV 2 trebuie obligatoriu tratată cu acyclovir.

- în forme ușoare și medii: acyclovir per os, 200 mg x 5/zi (1g/zi), 10 zile.
- la gravide și la imunodeprimați, care riscă să facă forme severe, cu leziuni extinse și visceralizări (hepatite, encefalite) se recomandă acyclovir i.v. - 5 mg/kg/8 ore, timp de 10 - 14 zile +/- aplicații locale cu acyclovir. În funcție de evoluția clinică după 5 zile de tratament i.v. se poate continua cu tratament per os.

Efectele favorabile ale tratamentului antiviral în cursul primoinfecției sunt: scade excreția virală și contagiozitatea pentru partenerul sexual și pentru făt; scad distrucțiile tisulare secundare replicării virale intracelulare; scade numărul de virusuri care vor deveni latente; scade disconfortul și durerea locală; scurtează evoluția bolii; previne o eventuală diseminare cutaneo-viscerală mai ales la imunodeprimați sau gravide.

Orice administrare de acyclovir la gravidă trebuie raportată la Serviciul de Farmacovigilență al Laboratoarelor Glaxo Wellcome (tel: 01.47.55.31.52) unde există un registru internațional de supraveghere a posibilităților efecte toxice ale acyclovirului asupra fătului. Până acum au fost tratate cu acyclovir câteva sute de gravide în primul trimestru de sarcină și nu s-a înregistrat nici un efect teratogen. De asemenea nu s-a raportat nici un efect toxic asupra fătului la gravidele

tratate cu acyclovir în trimestrul 2 și 3 de sarcină.

Recurențele HSV 2

În majoritatea cazurilor de herpes genital recurent este suficient un tratament local cu acyclovir: 5 aplicații locale/zi, timp de 5 zile.

Tratamentul cu acyclovir p.o. este recomandat în recurențele HSV 2 la gravide în prepartum și la imunodeprimați: 200 mg x 5/zi (1g/zi), timp de 5 zile.

Pentru pacienții cu mai mult de 6 recurențe de herpes genital/an există 2 scheme de tratament antiviral cu acyclovir.

- *tratament episodic* (al fiecărei recurențe): 200 mg x 5/zi (1 g/zi), 5 zile
- *tratament supresiv*, de lungă durată: 400 mg x 2/zi, zilnic timp de 12 - 36 luni. Acesta are următoarele avantaje: suprimă complet recurențele simptomatice pe perioada tratamentului; scade cu peste 90% excreția virală asimptomatică și implicit contagiozitatea; este foarte bine tolerat, nefiind citate efecte toxice; nu induce apariția rezistenței la acyclovir; reduce problemele psihosociale ale pacienților cu herpes genital multi-recurent. După întreruperea tratamentului supresiv recurențele genitale reapar dar cu o frecvență mai mică.

Herpesul neonatal necesită tratament i.v. cu acyclovir: 10 mg/kg/8 ore (30 mg/kg/zi), timp de 10 - 14 zile în funcție de evoluția clinică.

Valacyclovirul (valtrex, zelitrex) este un ester al acyclovirului cu o farmacocinetică net superioară, care ține să ia locul acyclovirului în tratamentul standard al infecțiilor herpetice.

Mecanismul de acțiune și spectrul antiviral sunt identice cu ale acyclovirului. Valacyclovirul are absorbție digestivă, biodisponibilitate (65%) și timp de înjumătățire (10 ore) superioare acyclovirului, fapt care permite utilizarea unor doze mai mici, la intervale mai mari (2 prize/zi). El este avizat de Comisia medicamentului din România și poate fi procurat din farmacii.

Schemele de tratament cu valacyclovir recomandate de IHMF sunt:

- *primoinfecția genitală*: 500 - 1000 mg x 2/zi, timp de 5 - 10 zile.
- *tratamentul episodic* al recurențelor: p.o. 500 mg x 2/zi, timp de 5 zile
- *tratamentul supresiv* al recurențelor p.o. 500 mg x 1/zi, 1 - 5 ani.

Rezultatele obținute până acum arată că Valacyclovirul este mai eficace decât acyclovirul în herpesul genital și are avantajul unei administrări mai comode în 2 prize zilnice față de 5 prize/zi la acyclovir.

Se impune ca toți medicii, dar mai ales obstetricienii, neonatologii, dermatovenerologii și infecționiștii să cunoască aceste noi aspecte clinico-epidemiologice și terapeutice în scopul limitării extinderii acestei infecții și mai ales a profilaxiei herpesului neonatal.

BIBLIOGRAFIE

1. "Genital Herpes: Under-recognized and under-treat", in *Herpes - The journal of the International Herpes Management Forum*, vol. 4, nr. 2, June, 1997, pag. 28 - 51

2. "The medical importance of genital herpes simplex virus infection", in *Management strategies in Herpes, workshop - 28 februarie 1997*, pag. 1 - 70.

3. "Limiting the continued spread of genital herpes", in *Management strategies in Herpes, workshop - 16 septembrie 1998*, pag. 1 - 38

4. "Genital and orofacial HSV infections-clinical implications of latency", in *Management strategies in Herpes, workshop - noiembrie 1996*, pag. 1 - 36

5. "Can we improve management of perinatal HSV infections?", in *Management Strategies in Herpes, workshop -*

noiembrie 1995, pag. 3 - 44.

6. **Francois Ramel**: "Tout que vous avez toujours voulu savoir sur l'Herpes en 33 questions", avril 1997, pag. 1 - 94

7. **J.M. Hurraux**: Epidemiologie des infections a HSV chez la femme enceinte et l'enfant, et transmission materno-fetale, *La press Medicale*, 2 - 9 septembre, 1994; 24, supplement au nr. 25, pag. 2 -3

8. **J.M. Hurraux**: Herpes genital et grossesse, mesures preventives, *Med. Mal Infect.* 1994; 24: 477 - 84

9. **J.M. Bohbot**: L'herpes genital en 1994, *Gynecologie-obstretique pratique nr. 64, avril 1994*