

Karolina Karabin², Emilia Chudzik², Tomasz Dzieciatkowski^{1*}

¹Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa

²Wydział Rolnictwa i Biologii Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
ul. Nowoursynowska 166, 02-786 Warszawa

Wpłynęło w lipcu 2009

1. Wstęp. 2. Koinfekcje alfaherpeswirusami u pacjentów z HIV/AIDS. 3. Zakażenia wirusami opryszczki u noworodków. Infekcje wirusem opryszczki u osób z poparzeniami. 5. Choroby spowodowane przez alfaherpeswirusy u pacjentów onkologicznych. 6. Zakażenia o etiologii *Alphaherpesvirinae* u osób po przeszczepach. 7. Diagnostyka. 8. Leczenie zakażeń spowodowanych przez alfaherpeswirusy. 9. Podsumowanie

Alphaherpesviral infections in patients with immunological disorders

Abstract: Human herpesviruses types 1, 2 and 3 are unique members of the *Alphaherpesviridae* subfamily, as they can infect both skin and nerves and develop latent infection within the dorsal root and trigeminal ganglia. Infection with these viruses is common and causes a wide range of clinical syndromes. Although these viruses infect healthy children and adults, disease is more severe and extensive in the immunocompromised individuals. The diagnosis of common herpetic infection can usually be based upon the clinical history and presenting features. Confirmatory laboratory diagnosis is, however, required when patients are, or may be, immunocompromised. In recent years, the availability of diagnostic tests, mainly based on molecular biology techniques, has increased our understanding of this group of viruses.

1. Introduction. 2. Co-infections between alphaherpesviruses and patients with HIV/AIDS. 3. Neonatal herpes simplex diseases. 4. Herpes simplex infections in burn wounds. 5. Alphaherpesviral infections in cancer patients. 6. Infections with alphaherpesviruses in transplant recipients. 7. Diagnostics proceedings. 8. Therapy and management of alphaherpesviral diseases. 9. Summary

Słowa kluczowe: herpeswirusy, zakażenie, immunosupresja

Key words: alphaherpesviruses, infection, immunosuppression

1. Wstęp

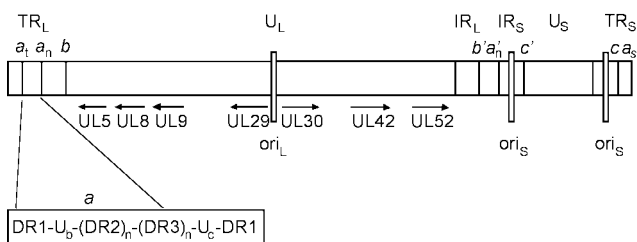
Herpeswirusy należą do najbardziej rozpowszechnionych DNA-wirusów w świecie kręgowców. Pierwsze doniesienia o pęcherzykowej wysypce pochodzą już ze starożytności, kiedy to Hipokrates nazwał tę zmiany „herpes” (z gr. „pełzać”), skąd wzięła się nazwa całej rodziny wirusów: *Herpesviridae* [57], jednak prawidłową etiologię choroby określono później, bowiem dopiero w 1919 roku [44]. *Herpesviridae* są zazwyczaj bardzo dobrze zaadaptowane do swoich gospodarzy, często powodując zakażenia układowe z objawami klinicznymi o różnym stopniu nasilenia. O zaliczeniu w skład poszczególnych podrodzin (alfa-, beta- i gammaherpeswirusów) decydują wstępnie biologiczne cechy konkretnego wirusa [11, 43]. Ostatecznym kryterium pozostają jednak jego właściwości molekularne, a zwłaszcza wzajemne podobieństwo sekwencji DNA oraz pokrewieństwo ważnych białek wirusowych (glikoprotein B, C, H oraz głównego białka kapsydu) [11].

W skład podrodziny *Alphaherpesvirinae* wchodzi trzy wirusy stanowiące naturalne patogeny człowieka: wirus opryszczki (HHV-1 i HHV-2, określane zwy-

czajowo jako HSV-1 i HSV-2) oraz wirus ospy wietrznej/półpaśca (HHV-3, znany powszechnie jako VZV) [11]. Przedstawiciele podrodziny charakteryzują się szerokim zakresem gospodarzy i względnie krótkim – w odniesieniu do innych herpeswirusów – czasem replikacji, bowiem podczas namnażania *in vitro* efekt cytotatyczny powodowany przez HHV-1 i HHV-2 pojawia się w czasie krótszym niż 48 h [10, 13]. Wirus ospy wietrznej i półpaśca powoduje zauważalny efekt cytotatyczny po nieco dłuższym okresie od zakażenia hodowli komórkowej. Po wstępnym namnożeniu w komórkach nabłonka wirusy z tej podrodziny ustalają stan latencji w komórkach układu nerwowego i/lub w limfocytach [43].

Zazwyczaj zmiany skórne powodowane przez wirusa opryszczki typu 1 umiejscowione są w obrębie skóry twarzy i błony śluzowej jamy ustnej (*herpes labialis*). Odmienna lokalizacja zakażeń spowodowanych przez HHV-1 występuje w przypadkach zanokcicy herpesowa (*herpetic whitlow*), *herpes gladiatorium*, opryszczkowego zapalenia mózgu (*herpetic encephalitis*), *herpetic keratitis*, *eczema herpeticum* [8]. HHV-1 może również powodować zmiany w obrębie narządów płciowych [3].

* Autor korespondencyjny: Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa; tel. 22 599 17 78; e-mail: dzieciatkowski@wp.pl



Rys. 1. Struktura genomu HHV-1. Na schemacie przedstawiono m.in. lokalizację siedmiu istotnych genów oraz trzy miejsca *ori* wirusa [wg. 32]

Wirus opryszczki typu 2 zajmuje głównie okolice skóry i błony śluzowej narządów płciowych (*herpes genitalis*), a także okolice odbytu [8]. HHV-2 poprzez uszkodzenia komórek nabłonka i redukcję bariery epitelialnej może się znacząco ułatwiać transmisję HIV, a także innych chorób przenoszonych drogą płciową [46]. Stanowi on też poważne zagrożenie dla noworodków, których matki mogą je zarazić podczas porodzie [13, 34].

Wirus ospy wietrznej/półpaśca przy zakażeniu pierwotnym powoduje chorobę znaną powszechnie jako ospa wietrzna (*varicella*), która charakteryzuje się grudkowatymi krostkami zamieniającymi się z czasem w pęcherzykowe wykwity [14]. Następnie wirus przechodzi w stan latencji do zwojów nerwów czuciowych rdzenia kręgowego. Po pewnym czasie może ulegać reaktywacji powodując półpasiec (*zoster*). Taka reaktywacja jest o wiele rzadsza niż w przypadku opryszczki [10, 13].

Genom herpeswirusów stanowi liniowy dsDNA o skomplikowanej strukturze przestrzennej. Składa się on z unikalnych długich i krótkich regionów, w których występują sekwencje powtarzające się. Może w nich dochodzić do inwersji, co prowadzi do powstawania form izomerycznych (w przypadku HHV-1 są to 4 formy izomeryczne). Genom koduje takie białka jak polimeraza DNA, helikaza, prymaza i RNaza H [32].

Ciekawym zagadnieniem związanym z herpeswirusami jest ich możliwość przechodzenia w stan latencji. Niestety obecnie nie wiemy zbyt wiele na temat tego zjawiska [32]. Wiadomo, że w trakcie latencji ekspresji ulegają geny kodujące LAT (*latency-associated transcripts*). Wykazano obecność dwóch fragmentów o długości 1800–2000 i 1200–1500 zasad, ulegających transkrypcji w odwrotnej orientacji z genu natychmiastowego wczesnego IE110 (ICP0) [45]. Wykazano również, że mają one właściwości anty-apoptotyczne, co może wyjaśniać przeżywanie komórek latentnie zainfekowanych [26].

W przypadku opryszczki jamy ustnej (*herpes labialis*) miejscem latencji jest nerw trójdzielny, natomiast w przebiegu zajęcia narządów płciowych (*genital herpes*) latencja ustala się w nerwach krzyżowych [39]. Nie stwierdzono integracji wirusowego DNA z materiałem genetycznym gospodarza. DNA wirusa przyjmuje formę kolistą i przebywa w jądrze komórki, aż do chwili reaktywacji. Za zjawisko latencji odpowiedzialne są określone geny, a działanie czynników reaktywacji powoduje bierny transport nukleokapsydów do komórek skóry [28, 31]. Reaktywacja nie jest więc reinfekcją, a wynikiem przejścia wirusa ze stanu uśpienia (latencji) do stadium proliferacji [31, 39].

Objawy występujące przy reaktywacji latentnego wirusa często nie występują ściśle w miejscu, w którym pojawiły się zmiany pierwotne. Dzieje się tak, ponieważ reaktywowany wirus może przemieszczać się do komórek nabłonka wzdłuż innej gałęzi nerwu [28, 31, 39].

Zakażenia alfaherpeswirusami są bardzo powszechne i szacuje się, że w populacji dorosłych osób około 80% posiada przeciwciała anty-HHV-1/2 [13] a aż 90% anty-HHV-3 [10]. Taki stan rzeczy jest spowodowany tym, że u pacjentów po przebyciu pierwotnej infekcji wirus zostaje przeniesiony do nerwów czuciowych grzbietowych lub zwoju nerwu trójdzielnego, gdzie pozostaje w stanie latencji i może ulegać ponownej reaktywacji [13]. Zakażenia alfaherpeswirusu

Tabela I
Główne etapy cyklu latencja-reaktywacja alfaherpeswirusów [wg. 26]

<p>Ustanowienie stanu latencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Wejście genomu wirusa do zwojowych neuronów ● WzmóŜona ekspresja genów i replikacja DNA (ostra infekcja) ● Zanik ekspresji genów wirusowych ● WzmóŜona ekspresja LAT
<p>Podtrzymanie latencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ekspresja LAT ● Brak wzmóŜonej ekspresji genów związanymi z cyklem litycznym wirusa ● Brak wzmóŜonej ekspresji genów związanymi z replikacją wirusowego DNA
<p>Reaktywacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zewnętrzna stymulacja (np. stres albo immunosupresja) ● Infekcja produktywna (intensywna ekspresja genów wirusowych, replikacja DNA) ● Przetrawianie latentnie zainfekowanych komórek? ● Ekspresja LAT

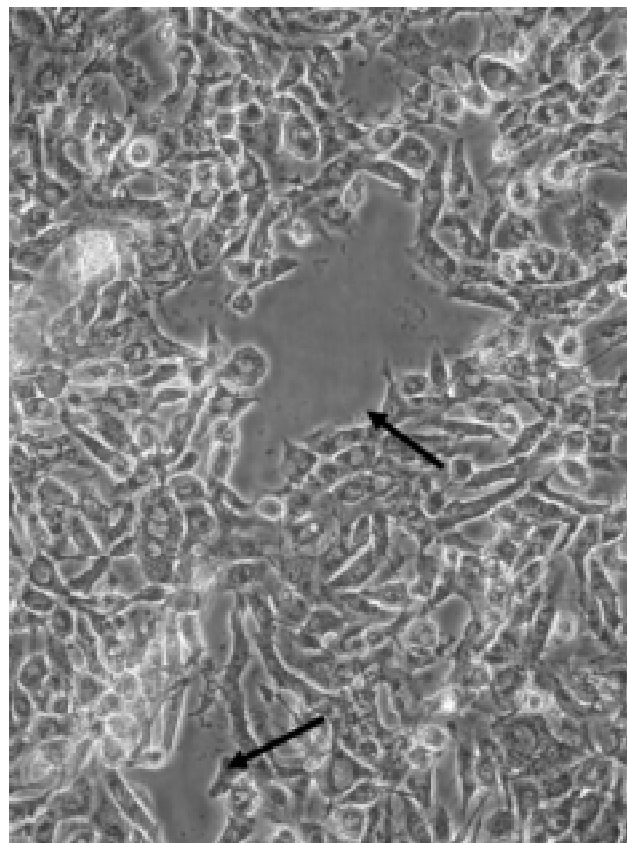
sami mogą manifestować się różnymi objawami i nasileniem [14]. Jednak są one najbardziej niebezpieczne dla osób z immunosupresją i mogą u nich powodować rozległe i nietypowe zakażenia, objawiające się zapaleniami przelyku, tchawicy, wątroby, nerek, rogówki czy jelita [8, 23]. Takie manifestacje mogą być bardziej agresywne i trwać dłużej, niż u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym [17]. Do tej grupy zaliczamy osoby zakażone HIV, z oparzeniami, wrodzonymi niedoborami odporności, po przeszczepach, z nowotworami oraz noworodki.

2. Koinfekcje alfaherpeswirusami u pacjentów z HIV/AIDS

Współzakażenie wirusami należącymi do *Alpha-herpesvirinae* i HIV jest bardzo powszechne na całym świecie; szacuje się, że może on osiągać nawet 81–95% osób cierpiących na AIDS [1, 36]. Choroby przenoszone drogą płciową (STD – *sexually transmitted diseases*), w tym te powodowane przez wirusy opryszczki, stanowią poważny, dodatkowy czynnik ryzyka w transmisji HIV. Obecnie kładzie się duży nacisk na włączenie programu kontroli STD do programu zapobiegania rozprzestrzeniania HIV [36].

Wśród osób HIV-pozytywnych opryszczka genitalna należy do chorób najczęściej przenoszonych drogą płciową [46]. Głównym powodem takiego stanu rzeczy jest to, że HHV-2 (a także inne STD) manifestuje swoją obecność poprzez tworzenie wrzodowatych zmian na powierzchni narządów płciowych i ich okolicy, redukując tym samym barierę epitelialną [36, 46]. Taka sytuacja może zwiększyć ryzyko transmisji HIV nawet 5-krotnie [46]. Wykazano bowiem, że obecność HIV i HHV-2 u tego samego pacjenta może powodować wzajemną stymulację replikacji u obu wirusów i tym samym prowadzić do progresji choroby (zarówno AIDS, jak i powstawania wrzodowatych zmian) [36].

Podobnie groźne następstwa mogą mieć infekcje powodowane przez HHV-3. Zakażenia te różnią się znacznie u dorosłych i dzieci. Ma to związek z faktem, iż najczęściej dojrzały pacjenci chorowali na ospę wietrzną przed zakażeniem HIV. U dzieci natomiast jest wysokie ryzyko, że ospa wietrzna w związku z obniżoną odpornością, rozwinie się w półpasiec [19]. Prawdopodobieństwo choroby wzrasta wraz ze spadkiem liczby komórek CD4⁺ obserwowanym w przebiegu AIDS. U ludzi z HIV obserwuje się trzy główne objawy związane z infekcją wirusem ospy wietrznej: zapalenie siatkówki; utrzymujące się uszkodzenia naskórka (prawdopodobnie poprzez reaktywacje wirusa); zapalenie mózgu. Objawy neurologiczne mogą mieć miejsce, bez typowych manifestacji skórnych, w skutek czego mogą być trudne do zdiagnozowania [19].



Rys. 2. Typowy efekt cytopatyczny wywołany przez herpeswirusa typu 1 (HHV-1) w hodowli komórkowej linii Vero. Strzałki wskazują komórki zniszczone działaniem wirusa. Powiększenie 400x [badania własne]

Zapalenie mózgu wywołane przez HHV-3 występuje w 0,1 do 4% pacjentów z AIDS z chorobami o podłożu neurologicznym i ma wysoką śmiertelność. U większości pacjentów z zakażonych HIV, obserwuje się na początku choroby skórne wykwity, następnie dopiero uszkodzenia OUN takie jak zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia, czy zapalenie opon mózgowych. Następstwa wywołanymi uszkodzeniem OUN są: osłabiona świadomość, ból głowy, napady, zmiany w psychice [52].

U pacjentów zakażonych HIV półpasiec oczny występuje częściej niż u przedstawicieli immunokompetentnych, a zmiany miejscowe są rozleglejsze, bardziej bolesne, okres gojenia ulega wydłużeniu, mogą również pojawiać się nowe wykwity. W tej grupie poważnym zagrożeniem dla wzroku jest ostra martwica siatkówki, rogówki, naczyńki oraz zapalenie nerwu wzrokowego [20]. Zapalenie siatkówki obserwowane jest jako powikłanie *zoster ophthalmicus*, a także półpasca, obejmującego odległe dermatomy. Co więcej, w ponad połowie przypadków zajęta jest siatkówka obu gałek ocznych, co sugeruje zakażenie układu nerwowego drogą krwi i następujące potem rozprzestrzenienie zakażenia wzdłuż nerwów wzrokowych [40]. Zapalenie siatkówki przebiega pod postacią wielogniskowych

zmian martwiczych, obejmujących początkowo jej zewnętrzne obszary. Zmiany postępują dośrodkowo, bez nasilonego stanu zapalnego w obrębie gałki ocznej [16]. U chorych na AIDS choroba postępuje szybko, prowadząc do ślepoty w 75–85% przypadków [40].

Charakterystyczną właściwością półpaśca u ludzi zakażonych HIV jest skłonność do częstych nawrotów. U 20–30% pacjentów, którzy przebyli półpaśca, pojawia się on powtórnie, obejmując ten sam lub inne dermatomy [18]. Należy również do chorób wskaźnikowych, stąd w przypadku wystąpienia reaktywacji wirusa HHV-3 w postaci półpaśca u osób poniżej 50 roku życia należy wykonać badania serologiczne w kierunku zakażenia wirusem HIV [20].

3. Zakażenia wirusami opryszczki u noworodków

Zakażenia wirusem opryszczki u noworodków mogą mieć poważne w skutkach konsekwencje jak np. uszkodzenia mózgu, czy nawet śmierć dziecka [3, 24, 27]. Szacuje się, że do zakażeń opryszczkowych dochodzi od 1:1400 do 1:30000 przypadków żywych urodzeń [3].

HHV-2 jest odpowiedzialny za 75% zakażeń noworodków, co jest szczególnie niebezpieczne, ponieważ według światowego piśmiennictwa reaktywacja opryszczki genitalnej powodowana przez typ 2 jest częstsza niż przez typ 1 wirusa [3].

Do transmisji wirusa matka – dziecko może dojść kilkoma sposobami. Największy procent stanowią zakażenia okołoporodowe (85%), następnie zakażenia poporodowe (10%) i zakażenia drogą maciczną (5%) [27]. Choroby wywołane przez wirusy opryszczki u noworodków możemy zaklasyfikować w trzy grupy: SEM (*skin, eyes and/or mouth disease*), około 45% przypadków, nie leczone może powodować poważne uszkodzenia neurologiczne; CNS (*central nervous system disease*), około 30% przypadków, należą tu takie schorzenia jak zapalenie mózgu i zapalenie opon mózgowych; rozsiane infekcje (*disseminated diseases*), w trakcie, których może dojść do zajęcia wielu organów takich jak płuca, nerki, skóra, stanowią one około 25% przypadków [24, 27].

Istnieje kilka czynników, które mogą zwiększać ryzyko transmisji wirusa z matki na dziecko. Należą do nich m. in.: typ zakażenia matki (pierwotny lub nawrotowy), ciągłość błony śluzowej, sposób porodu (cesarskie cięcie lub poród pochwowy) [27].

Noworodki matek, które przed terminem porodu doznały pierwotnego zakażenia wirusami opryszczki są bardziej narażone na infekcje, niż matki, u których opryszczka genitalna miała charakter nawrotowy [27]. Pierwotne zakażenie matki może być nawet śmiertelne dla płodu [3]. Również rodzaj porodu nie jest obojętny,

dzieci które rodzą się przez cesarskie cięcie są mniej narażone na infekcje wirusem opryszczki, ponieważ w trakcie porodu nie mają styczności z wrzodowatymi zmianami matki [27].

W ciągu ostatnich 30 lat dokonał się olbrzymi postęp w diagnostyce i leczeniu chorób u noworodków na tle opryszczkowym [27]. Jest to niezmiernie istotne, ponieważ w 70% przypadkach noworodków zakażonych HHV-1 lub HHV-2, ich matki nie miały typowych objawów opryszczki genitalnej [3].

4. Infekcje wirusem opryszczki u osób z poparzeniami

Rozległe lub głębokie oparzenia mogą implikować stan immunosupresji, czego konsekwencją są częste zakażenia oportunistyczne o charakterze bakteryjnym, wirusowym i grzybiczym. Immunosupresja spowodowana przez oparzenia jest indukowana poprzez utratę ciągłości skóry i błon śluzowych; jednocześnie ważną rolę w tym procesie pełnią limfocyty T supresorowe [37].

Zakażenia wirusem opryszczki są powszechne u osób z poparzeniami i mogą być wynikiem pierwotnego zakażenia wirusem, bądź jego reaktywacją [7]. U takich osób wirus może manifestować swoją obecność występowaniem pęcherzykowatych zmian na skórze, szczególnie w okolicy uszkodzeń. Poza tym często u takich pacjentów obserwuje się opryszczkowe zapalenie tchawicy, oskrzeli lub płuc. Niezwykle niebezpieczne są systemowe zakażenia opryszczkowe, które mogą być źródłem poważnych komplikacji [48].

W leczeniu zakażeń alfaherpeswirusami u osób po oparzeniach zaleca się stosowanie szybkiej i agresywnej terapii przeciwwirusowej z użyciem acyklowiru jako leku pierwszego rzutu [37, 48].

5. Choroby spowodowane przez alfaherpeswirusy u pacjentów onkologicznych

U osób z chorobami nowotworowymi obserwujemy wiele dysfunkcji, które mogą być przyczyną zwiększonego ryzyka ataku ze strony mikroorganizmów, należą do nich m.in.: przerwanie ciągłości skóry i błon śluzowych, dysfunkcja neutrofilii, osłabienie, jak również upośledzenia odpowiedzi immunologicznej związanej z limfocytami T spowodowane chemioterapią [41]. Zmiany powodowane przez przedstawicieli *Alphaherpesvirinae* u pacjentów onkologicznych mają często postać atypową, podobnie jak u innych osób z immunosupresją [33].

Infekcje centralnego układu nerwowego (CNS), którego czynnikiem etiologicznym może być wirus opryszczki, są nadal ważną przyczyną zachorowań

ności i śmiertelności u pacjentów z nowotworami. Najbardziej narażone są osoby z białaczkami, chłoniakami i pierwotnymi guzami mózgu [41]. U takich pacjentów obserwujemy również inne zespoły chorobowe spowodowane przez HHV-1 czy HHV-2 w tym zapalenie płuc, przełyku, *eczema herpeticum* [33, 58].

Pacjenci chorzy na nowotwory są szczególnie narażeni na wtórne infekcje wirusem ospy wietrznej/półpaśca. Choroba ta jest szczególnie groźna dla dzieci z zaawansowaną białaczką. Może doprowadzić do zapalenia płuc i przełyku, które występuje u jednego na trzech pacjentów. W niektórych przypadkach pierwotne zakażenia HHV-3 u dzieci z chorobą nowotworową prowadziły do zejścia śmiertelnego. Wirus ten jest również niebezpieczny dla ludzi z chłoniakami. Leczenie takich pacjentów odbywa się w podobny sposób jak innych osób z osłabionym układem odpornościowym [42].

6. Zakażenia o etiologii *Alphaherpesvirinae* u osób po przeszczepach

Wirusy opryszczki są zazwyczaj pierwszymi herpeswirusami, które reaktywują się u około 25–40% biorców przeszczepu, zazwyczaj pomiędzy 2–4 tygodniem po transplantacji [29, 49]. Uogólnione zakażenie o etiologii HHV-1 lub HHV-2 u pacjentów poddanych immunosupresji jest zazwyczaj śmiertelne pomimo zastosowanej terapii przeciwwirusowej [22, 25].

Podawanie leków immunosupresyjnych prowadzi do zaburzenia szlaków sygnalizacji komórkowej oraz normalnych funkcji komórek efektorowych układu odpornościowego, odpowiedzialnych za obronę ustroju przed zakażeniami wirusowymi [38]. Intensywność immunosupresji oraz rodzaj podawanych leków immunosupresyjnych są czynnikami bezpośrednio związanymi z częstością reaktywacji alfa herpeswirusów oraz przebiegiem zakażeń. Objawowe zakażenia HHV-1 oraz HHV-2 obserwuje się u znacznego odsetka chorych przyjmujących leki immunosupresyjne, a ich częstość określa się na podstawie obserwacji na 53% (pacjenci przyjmujący OKT3), 18% (pacjenci przyjmujący globulinę antytymocytową). Zwiększone ryzyko obserwuje się także u pacjentów, którym podaje się cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu, azatioprin, sirolimus i takrolimus (w tych grupach obserwowana częstość zakażeń opryszczkowych wynosi 9,7–22,8%) [38].

Kolejnym czynnikiem mającym związek z częstością i przebiegiem zakażeń wywoływanych przez herpeswirusy u biorców przeszczepów jest status serologiczny w okresie okołoprzeszczepowym. Obecność przeciwciał przeciwko alfa herpeswirusom jest czynnikiem bezpośrednio związanym z ryzykiem wystąpienia zakażenia w okresie po przeszczepieniu, gdyż więk-

szość zakażeń u biorców przeszczepów wynika z reaktywacji wirusa latentnego. W grupie serododatnich biorców komórek krwiotwórczych ryzyko wystąpienia objawowego zakażenia wywołanego przez wirusy opryszczki ocenia się na 20–30%. Odsetek ten jest zbliżony do wyników obserwacji u biorców szpiku kostnego (21–43%) [53]. W grupie biorców przeszczepów wątroby, około 50% obserwowanych zakażeń opryszczkowych ma miejsce w ciągu trzech tygodni po transplantacji. Pierwsze objawy zakażenia, czyli wystąpienie zmian skórnych, pojawiają się w tej grupie średnio po 22 dniach od zabiegu. Objawy wskazujące na zakażenie uogólnione oraz na zajęcie narządów wewnętrznych z reguły pojawiają się w ciągu pierwszych kilku tygodni po transplantacji. Objawy zapalenia płuc u biorców przeszczepów pojawiają się z reguły w późniejszym okresie: 1–2 miesiące po transplantacji. Opisywane są także przypadki zapalenia wątroby o podłożu HHV-1 lub HHV-2 obserwowane w późnym okresie posttransplantacyjnym (60–460 dni po zabiegu) [12]. Czynnikiem ryzyka w szczególnym stopniu usposabiającymi do reaktywacji latentnego wirusa i wynikających stąd zakażeń objawowych są: wiek (>40 r.ż.), stosowane przed transplantacją nasświetlania izotopowe, ostra lub przewlekła choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (*Graft versus Host Disease* – GvHD), diagnoza inna niż przewlekła białaczka szpikowa oraz głęboka immunosupresja [53].

U biorców organów obserwuje się wiele schorzeń charakterystycznych dla osób z upośledzoną funkcją układu odpornościowego, takich jak opryszczkowe zapalenie mózgu, opryszczkowe zapalenie płuc, które pojawia się najczęściej po przeszczepach serca i płuc [9, 29]. Do powstania tego ostatniego może dojść w wyniku endogennej reaktywacji wirusa nabytego wraz z organem dawcy, bądź poprzez wprowadzenie wirusa wraz z wydzieliną gardłową na niższe poziomy dróg oddechowych podczas intubacji pacjenta [9]. Kremer i współpracownicy wykazali, że dość częstym powikłaniem po przeszczepie nerki jest opryszczkowe zapalenie rogówki [30]. Wirus opryszczki może również być przyczyną rzadkiego zapalenia wątroby [12].

Prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego zakażenia HHV-3 u biorców przeszczepów jest 10- do 100-krotnie większe w populacji biorców przeszczepów (1–12%) w porównaniu do populacji ludzi zdrowych (1,5–3 przypadki/1000) [38]. Śmiertelność w wyniku reaktywacji latentnego wirusa ospy wietrznej/półpaśca u biorców szpiku i komórek krwiotwórczych szacowana jest na poziomie 7%. Dotyczy to zakażeń, w których zmiany skórne są dominującym bądź jedynym objawem klinicznym. W przypadkach, w których obserwuje się objawy zakażenia ogólnoustrojowego lub narządowego, śmiertelność w wyniku reaktywacji wirusa wzrasta wielokrotnie, osiągając nawet 55% [2, 38].

Reaktywacja HHV-3 występuje w 30–60% seropozytywnych biorców przeszczepów, z czego większa część już 3 miesiące po operacji [5]. Pierwotne zakażenia wirusem ospy wietrznej/półpaśca są obserwowane znacznie rzadziej [55]. Główną przyczyną zgonów w przebiegu zakażenia HHV-3 jest zapalenie płuc, a zakażeniem najgorzej rokującym i obciążonym najwyższym ryzykiem zejścia śmiertelnego jest jednocześnie zajęcie dolnych dróg oddechowych i ośrodkowego układu nerwowego [51]. Zapalenie wątroby wywołane przez HHV-3 może mieć nietypowe objawy, co może opóźnić diagnozę. [55].

Pojawienie się objawów zakażenia tym wirusem u biorców narządów unaczynionych ma miejsce znacznie później w porównaniu z herpeswirusem typu 5 (HHV-5, CMV) lub wirusami opryszczki i waha się od 100 do ponad 500 dni po transplantacji, dotycząc od 5 do 12% pacjentów. Mimo, że przypadki takie występują znacznie rzadziej, reaktywację wirusa ospy wietrznej/półpaśca obserwuje się także we wczesnym okresie poprzyszczepowym [2]. Objawy rozsiane będące wynikiem zakażenia pierwotnego pacjentów wrażliwych, wystąpić mogą w dowolnym okresie. U biorców komórek krwiotwórczych pochodzących od dawców niespokrewnionych, częstość występowania zakażeń objawowych powodowanych przez HHV-3 jest znacznie wyższa w odniesieniu do analogicznego ryzyka reaktywacji wirusa u biorców narządów unaczynionych. Badania biorców szpiku kostnego wykazały, że ryzyko wystąpienia objawowego zakażenia wynosi 63%. W przypadku biorców komórek krwiotwórczych krwi obwodowej, prawdopodobieństwo to oceniane jest na 37%, jednak, gdy chorobą kwalifikującą do przeszczepu były zaburzenia limfoproliferacyjne, częstość reaktywacji sięgała 72% [2]. Ryzyko wystąpienia zakażeń o cięższym przebiegu jest niższe. Czynnikiem ryzyka w szczególnym stopniu usposabiającymi do reaktywacji latentnego wirusa i wynikających stąd zakażeń objawowych są: wiek (>40 r.ż.), stosowane przed transplantacją napromienianie, wystąpienie GvHD, diagnoza inna niż przewlekła białaczka szpikowa oraz głęboka immunosupresja [2, 51].

7. Diagnostyka

Obecnie istnieje wiele metod wykrywania zakażeń alfaherpeswirusowych; należą do nich zarówno metody serologiczne, jak i metody biologii molekularnej. Do najczęściej stosowanych metod serologicznych należą testy ELISA, za pomocą których wykrywa się przeciwciała w klasach IgG i IgM. Metody te sprawdzają się zarówno do wykrywania wirusa opryszczki, jak i półpaśca. W obu przypadkach większe znaczenie

diagnostyczne mają przeciwciała klasy IgM, jako markery świeżego zakażenia [14].

Wśród metod biologii molekularnej najczęściej stosowana jest reakcja łańcuchowej polimeryzacji (PCR). Coraz częściej konwencjonalny PCR jest wypierany przez real-time PCR, który jest o wiele czulszy i szybszy; dodatkowo też pozwala określić ilość kopii wirusa w badanej próbce [14, 54]. W diagnostyce zakażeń wirusem ospy wietrznej/półpaśca sporadycznie stosuje się także takie metody, jak hybrydyzacja *Southern* i *Northern* [14].

Oba wirusy można namnażać w hodowlach komórkowych, gdzie po określonym czasie obserwuje się efekt cytopatyczny (HHV-1 oraz HHV-2 – 1–7 dni, HHV-3 – 3–14 dni). Jednak w przypadku infekcji spowodowanych przez wirusa ospy wietrznej/półpaśca odchodzi się od zakażenia nim hodowli komórkowych, ponieważ wirus namnaża się w nich niechętnie, a czas oczekiwania na efekt cytopatyczny jest zbyt długi [14].

8. Leczenie zakażeń spowodowanych przez alfaherpeswirusy

Najczęściej stosowanym lekiem w terapii zakażeń o etiologii *Alphaherpesvirinae* jest acyklowir – pochodna deoksyguanozyny o zmodyfikowanej reszcie cukrowej, gdzie w miejsce cyklicznej deoksyrybozy wprowadzono niecykliczny łańcuch boczny [15]. Stosowany jest on do leczenia ciężkich zakażeń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanych przez alfaherpeswirusy, opryszczki noworodków, a także w zakażeniach narządu wzroku, skóry i błon śluzowych. Również w terapii pierwotnej i nawrotowej infekcji narządów płciowych o etiologii HHV-1 i HHV-2, a także do leczenia zakażeń narządowych i układowych. Podstawowym warunkiem skuteczności terapii jest wczesne podanie leku, najkorzystniej w pierwszej lub drugiej dobie od pojawienia się pierwszych objawów, a także zastosowanie odpowiednio wysokiej dawki terapeutycznej [47].

Prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji wywołanej opornym szczepem wirusa opryszczki powinno być brane pod uwagę, jeśli po 5–7 dniach terapii brak jest pozytywnych efektów leczenia lub po 3–4 dniach powstają nowe, satelitarne ogniska zakażenia [4]. Szczepy wirusa odporne na acyklowir mogą wykazywać również brak wrażliwości na inne leki o podobnej budowie takie jak: walacyklowir, famcyklowir i penicyklowir [4, 35]. Mechanizm oporności wiąże się najczęściej z obecnością punktowej mutacji w obrębie genu kinazy tymidynowej [50]. Rzadziej przyczyną zmiany w profilu wrażliwości jest mutacja w obrębie genu kodującego polimerazę DNA [21]. Może ona

wywołać krzyżową oporność na foskarnet, gancyklowir i cidofovir – leki używane alternatywnie w leczeniu zakażeń alfa herpeswirusowych [4].

U pacjentów immunokompetentnych oporność wirusów opryszczki na acyklowir nie stanowi obecnie większego problemu terapeutycznego, ponieważ szczepy odporne w tej grupie stanowią niespełna 1% izolatów. Brak również doniesień mówiących, że ich ilość zwiększa się w efekcie ekspozycji na lek [56]. U pacjentów z obniżoną wydolnością układu immunologicznego około 3–30% (w zależności od przyczyny immunosupresji) izolowanych szczepów wirusa wykazuje oporność na acyklowir [6]. Poważniejsze wyzwanie dla lekarzy i naukowców stanowi terapia osób zakażonych HHV-3 i HIV, ponieważ koinfekcja zwiększa prawdopodobieństwo powstania mutantów opornych na analogii nukleozydów, szczególnie acyklowiru [1]. Leki takie jak: famcyklowir czy walacyklowir, działające u ludzi z naturalną odpornością, nie były sprawdzane w grupie pacjentów z niedoborami immunologicznymi [19].

9. Podsumowanie

Zakażenia powodowane przez alfa herpeswirusy mogą manifestować się różnymi objawami i nasileniem. W przypadku osób, których układ immunologiczny funkcjonuje prawidłowo zakażenia takie mogą powodować niegroźne pęcherzykowate zmiany na powierzchni skóry i błon śluzowych, które z czasem mijają. Sytuacja ma się całkiem inaczej u osób, u których występuje stan immunosupresji. W grupie takich pacjentów objawy mogą mieć charakter bardziej nasilony i przewlekły, a nawet zagrażać życiu.

Wirusy te mogą być przyczyną niezwykle niebezpiecznych schorzeń takich jak zapalenie mózgu, opon mózgowych, czy płuc. Często objawy związane z nimi są nietypowe i trudno jednoznacznie stwierdzić, że czynnikiem etiologicznym są właśnie wirusy opryszczki typu 1 i 2, czy wirusa ospy wietrznej/półpaśca. Dlatego bardzo ważne jest stosowanie czułych metod diagnostycznych mogących jednoznacznie potwierdzić obecność wirusa. Odnosi się to szczególnie do diagnostyki opryszczkowego zapalenia mózgu, gdzie wirus rzadko jest obecny w płynie rdzeniowo-mózgowym [59].

Obecnie wyzwanie dla naukowców stanowi opracowanie skutecznych metod leczenia skierowanych przeciwko *Alphaherpesvirinae*, ponieważ coraz częściej wśród tych wirusów pojawiają się szczepy odporne na analogii nukleozydów np. acyklowir. Dodatkowym problemem terapeutycznym jest fakt, iż leki te nie działają na wirusa w formie latentnej [59].

Piśmiennictwo

1. Aoki F.Y.: Management of genital herpes in HIV-infected patients. *Herpes*, **8**, 41–45 (2001)
2. Arvin A.M.: Varicella-zoster virus: pathogenesis, immunity, and clinical management in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol. Blood Marrow Transpl.* **6**, 219–230 (2000)
3. Avgil M., Ornoy A.: Herpes simplex and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intra-uterine infections. *Reprod. Toxicol.* **21**, 436–445 (2006)
4. Bacon H.T., Levin J.M., Leary J.J., Starisky T.R., Sutton D.: Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 114–128 (2003)
5. Boeckh M., Hutchinson F.: Prevention of VZV infection in immunosuppressed patients using antiviral agents. *Herpes*, **13**, 60–65 (2006)
6. Boivin G., Erice A., Crane D.D., Balfour H.H.: Acyclovir susceptibilities of herpes simplex virus strains isolated from solid organ transplant recipients after acyclovir or ganciclovir prophylaxis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 357–359 (1993)
7. Church D., Elsayed S., Reid O., Winston B., Lindsay R.: Burn wound infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **19**, 403–434 (2006)
8. Cieśluk B., Majewska A.: Wirus opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1): epidemiologia i kliniczne postacie nietypowych zakażeń. *Zakażenia*, zesz.1, 71–72 (2006)
9. Cunhan B. A., Eisenstein L. E., Dillard T., Krol V.: Herpes simplex virus (HSV) pneumonia in a heart transplant: diagnosis and therapy. *Heart Lung*, **36**, 72–78 (2007)
10. Cunningham A.L., Breuer J., Dwyer D.E., Gronow D.W., Helme R.D., Litt J.C., Levin M.J., MacIntyre C.R.: The prevention and management of herpes zoster. *Med. J. Aust.* **188**, 171–176 (2008).
11. Davison A., Eberle R., Hayward G.S.: Herpesviruses, (w) Virus taxonomy – classification and nomenclature of viruses. VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Red. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, Elsevier Academic Press, San Diego 2005, s. 193–212.
12. Ducro A.N., Sha B.E., Jakate S., Hayden M.K., Simon D.M., Saltzberg S.N., Arai S., Kessler H.A.: Herpes simplex virus hepatitis: expanding the spectrum of disease. *Transpl. Infect. Dis.* **8**, 171–176 (2006)
13. Dwyer D.E., Cunningham A.L.: Herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Med. J. Aust.* **177**, 267–273 (2002)
14. Dzieciatkowski T., Majewska A., Krawczyk E., Łuczak M.: Postacie kliniczne i diagnostyka herpeswirusowych zakażeń skóry. *Przegl. Dermat.* **2**, 195–200 (2007)
15. Elion G.B.: The chemotherapeutic exploitation of virus-specified enzymes. *Adv. Enzym. Regul.* **18**, 53–66 (1980)
16. Engstrom R.E. Jr, Holland G.N., Margolis T.P., Muccioli C., Lindley J.I., Belfort R. Jr, Holland S.P., Johnston W.H., Wolitz R.A., Kreiger A.E.: The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology*, **101**, 1488–1502 (1994)
17. Erlich K. S.: Management of herpes simplex and varicella zoster virus infections. *West J. Med.* **166**, 211–215 (1997)
18. Gnann J.W.: Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J. Infect. Dis.* **186**, 91–98 (2002)
19. Gershon A.: Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes*, **8**, 32–36 (2001)
20. Gross G., Schöfer H., Wassilew S., Friese K., Timm A., Guthoff R., Pau H.W., Malin J.P., Wutzler P., Doerr H.W.:

- Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J. Clin. Virol.* **26**, 277–289 (2003)
21. Harris W., Collins P., Fenton R.J., Snowden W., Sowa M., Darby G.: Phenotypic and genotypic characterization of clinical isolates of herpes simplex virus resistant to aciclovir. *J. Gen. Virol.* **84**, 1393–1401 (2003)
 22. Herget G.W., Riede U.N., Schmitt-Gräff A., Lübbert M., Neumann-Haefelin D., Köhler G.: Generalized herpes simplex virus infection in immunocompromised patient – report of a case and review of the literature. *Pathol. Res. Pract.* **201**, 123–129 (2005)
 23. Hwang Y.S., Spruance S.L.: The epidemiology of uncommon herpes simplex virus type 1 infections. *Herpes*, **6**, 16–19 (1999)
 24. Jacobs R.F.: Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin. Perinatol.* **22**, 64–71 (1998)
 25. Jenkins F.J., Rowe D.T., Rinaldo C.R.: Herpesvirus infections in organ transplant recipients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **10**, 1–7 (2003)
 26. Jones C.: Herpes simplex virus type 1 and bovine herpesvirus latency. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 79–95 (2003)
 27. Kimberlin D.W.: Neonatal herpes simplex infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **17**, 1–13 (2004)
 28. Koelle D.M., Corey L.: Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccines. *Annu. Rev. Med.* **59**, 381–395 (2008)
 29. Kotton C. N., Fishman J. A.: Viral infection in the renal transplant recipient. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 1–17 (2005)
 30. Kremer I., Wagner A., Shmuel D., Yussim A., Shapira Z.: Herpes simplex keratitis in renal transplant patients. *Br. J. Ophthalmol.* **75**, 94–96 (1991)
 31. Lachmann R.: Herpes simplex virus latency. *Expert Rev. Mol. Med.* **29**, 1–14 (2003)
 32. Lehman I.R., Boehmer P.E.: Replication of herpes simplex virus DNA. *J. Biol. Chem.* **274**, 28059–28062 (1999)
 33. Leming P.D., Martin S.E., Zwellinger L.A.: Atypical herpes simplex (HSV) infection in a patient with Hodgkin's disease. *Cancer*, **54**, 3043–3047 (1984)
 34. Majewska A., Krawczyk E., Łuczak M.: Opryszczka narządów płciowych (genital herpes) – obraz kliniczny i możliwe następstwa zakażeń. *Zakażenia*, zes. 5, 61–70 (2005)
 35. Majewska A., Łuczak M., Cieśluk B.: Standardy leczenia infekcji wywołanych przez herpes simplex virus (HSV) – terapia alternatywna i chemioprophylaktyka. *Zakażenia*, zes. 2, 79–83 (2006)
 36. Mbopi-Keou F.X., Robinson N.J., Mayaud P., Belec L.D., Brown W.G.: Herpes simplex virus type 2 and heterosexual spread of human immunodeficiency virus infection in developing countries: hypotheses and research priorities. *Clin. Microbiol. Infect.* **9**, 161–171 (2002)
 37. McGill S.N., Cartotto R.C.: Herpes simplex virus infection in a paediatric burn patient: case report and review. *Burns*, **26**, 194–199 (2000)
 38. Miller G.G., Dummer J.S.: Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am. J. Transpl.* **7**, 741–747 (2007)
 39. Mitchell B.M., Bloom D.C., Cohrs R.J., Gilden D.H., Kennedy P.G.: Herpes simplex virus-1 and varicella-zoster virus latency in ganglia. *J. Neurovirol.* **9**, 194–204 (2003)
 40. Ormerod L.D., Larkin J.A., Margo C.A., Pavan P.R., Menosky M.M., Haight D.O., Nadler J.P., Yangco B.G., Friedman S.M., Schwartz R., Sinnott J.T.: Rapidly progressive herpetic retinal necrosis: a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin. Infect. Dis.* **26**, 34–45 (1998)
 41. Pruiitt A.A.: Nervous system infections in patients with cancer. *Neurol. Clin. N. Am.* **21**, 193–219 (2003)
 42. Reusser P.: Management of viral infections in immunocompromised cancer patients *Swiss Med. Wkly.* **132**, 374–378 (2002)
 43. Roizmann B., Desrosiers R.C., Fleckenstein B., Lopez C., Minson A.C., Studdert M.J.: The Family Herpesviridae: an update. *Arch. Virol.* **123**, 425–449 (1992)
 44. Roizman B., Whitley R.J.: The nine ages of herpes simplex. *Herpes*, **8**, 273–279 (2001)
 45. Rock D.L., Nesburn A.B., Ghiasi H., Ong J., Lewis T.L., Lockensgard J.R., Wechsler S.L.: Detection of latency-related viral RNA in trigeminal ganglia of rabbits infected with herpes simplex virus type 1. *J. Virol.* **61**, 3820–3826 (1987)
 46. Severson J.L., Tyring S.K.: Relation between herpes simplex viruses and human immunodeficiency virus infections. *Arch. Dermatol.* **135**, 1393–1397 (1999)
 47. Schaeffer H.J., Beauchamp L., de Miranda P., Elion G.B., Bauer D., Collins J.P.: 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature*, **272**, 583–585 (1978)
 48. Sheridan R.L., Schulz J.T., Weber J.M., Ryan C.M., Pasternack M.S., Tompkins R.G.: Cutaneous herpetic infections complicating burns. *Burns*, **26**, 621–624 (2000)
 49. Singh N.: Infections in solid-organ transplant. *Am. J. Infect. Control.* **25**, 409–417 (1997)
 50. Suzutani T., Ishioka K., De Clercq E., Ishibashi K., Kaneko H., Kira T., Hashimoto K., Ogasawara M., Ohtani K., Wakamiya N., Saijo M.: Differential mutation patterns in thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus type 1 clones passaged in the presence of acyclovir or penciclovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 1707–1713 (2003)
 51. Tauro S., Toh V., Osman H., Mahendra P.: Varicella zoster meningoencephalitis following treatment for dermatomal zoster in an alloBMT patient. *Bone Marrow Transplant.* **26**, 795–796 (2000)
 52. Toledo P.V., Pellegrino L.N., Cunha C.A.: Varicella-zoster virus encephalitis in an AIDS patient. *Braz. J. Infect. Dis.* **8**, 255–258 (2004)
 53. Tomonari A., Iseki T., Takahashi S., Ooi J., Takasugi K., Shimohakamada Y., Ohno N., Nagamura F., Uchimarui K., Tani K., Tojo A., Asano S.: Varicella-zoster virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *Br. J. Haematol.* **122**, 802–805 (2003)
 54. Weidmann M., Meyer-König U., Hubert F. T.: Rapid detection of herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections by real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.* **41**, 1565–1568 (2003)
 55. Weisdorf D.: Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence risk factors and complications. *Bone Marrow Transplant.* **13**, 277–283 (1994)
 56. Wolf R., Wolf D., Orion E., Matz H.: Long-term prophylactic antiviral therapy for recurrent herpes simplex: the controversy goes on. *Clin. Dermat.* **21**, 164–167 (2003)
 57. Wood M. J.: History of varicella zoster virus. *Herpes*, **7**, 60–65 (2000)
 58. Wood M. J.: Viral infections in neutropenia-current problems and chemotherapeutic control. *J. Antimicrob. Chemother.* **41**, 81–93 (1998)
 59. Zajkowska J.M., Hermanowska-Szpakowicz T., Pancewicz S.A., Kondrusik M., Grygorczuk S.: Opryszczkowe zapalenie mózgu: herpes simplex encephalitis. *Pol. Przegl. Neurol.* **2**, 22–26 (2006)