

Tekintve, hogy a vulvát és a cervixet azonos külső behatások érik, beleértve a HPV fertőzést is, felmerült a kérdés, hogy a HPV fertőzésnek a *vulva carcinoma* kialakulásában is lehet-e szerepe. Vulva carcinomás mintákban az irodalmi adatok szerint 0-80% között találtak HPV DNS-t, összesítve 52%-ban⁶³. A vulva carcinómák 3-féle típusba sorolhatók: elszarusodó laphámrák, szemölcsös forma, illetve basalooid carcinoma⁶⁴. Az első típus a leggyakoribb, főleg idősebb nőkben fordul elő, és ritkán jár együtt VIN III-mal. Ezzel szemben a két utóbbi típusban szenvedő betegek fiatalabbak, a környező területeken 78%-ban fordul elő dysplasia, és a léziók 75%-ban HPV pozitívak⁶⁴.

Bár – elsősorban oncogén – HPV genomot *penis carcinómában* is kimu-

tattak^{65,66,67}, az infekció etiológiai szerepe kellőképpen nem megalapozott, ugyanis *penis carcinómában* sokkal alacsonyabb a HPV kimutathatósága, mint a súlyos PIN-ben⁶⁸.

A szexuális transmissiót alátámasztó adat lehet, hogy a *penis carcinómában* szenvedő férfiak feleségei között igen magas számban fordulnak elő *cervix carcinoma* miatt exitált nők^{69,70}.

A HPV fertőzés *analís laphámrák* kialakulásában játszott esetleges szerepe mellett is szólnak közlemények. Az *analís carcinómában* szenvedő betegek 55%-ában találtak HPV 16 kapszid antigénnel szemben szeropozitivitást, szemben az egészséges kontrollcsoporttal, ahol csupán 4%-ban⁷¹. In situ hibridizációval vizsgálva *analís carcinómás* szövetmintákat, a minták 34%-ában találtak HPV

genomot, többnyire 16-os illetve 18-as típust⁷².

Elvértve *oropharyngealis laphámrákokban* is kimutattak HPV DNS-t, de ennek kóroki szerepe nem tisztázott^{73,74,75}.

Összefüggés észlehető ezzel szemben az *orális koilocytotikus dysplasia* esetében, ahol ISH-val 80%-os előfordulást regisztráltak⁷⁶.

Oesophagus laphámrákra^{77,78}, *hólyagcarcinómára*⁷⁹ illetve *prostata carcinómára*⁸⁰ vonatkozó vizsgálatokban eddig szintén nem találtak összefüggést.

Bizonyos ismeretlen etiológiájú benignus betegségek hátterében is felmerült a HPV fertőzés etiológiai szerepe, de ezt sem sikerült alátámasztani (balanitis plasmocellularis Zoon⁸¹, vulvaris vestibulitis⁸², prostata hyperplasia⁸³).

(Irodalomjegyzék a szerzőnél.)

Dr. Várkonyi Viktória

Genitoanalís herpes simplex vírusfertőzés

Összefoglalás: A világon több millió ember szenved genitális herpesz fertőzésben. Terjedését a promiszkuitás, a tünetmentes hordozók ismeretlen száma, az oro- és anogenitális szexuális praktikák segítik elő. Jóllehet, ma már léteznek megfelelő gyógyszerek a vírus ellen, a hordozás mégis gyógyíthatatlan. A neonatális herpesz veszélye, valamint a HIV transzmissziójának elősegítése kiemelten fontos témává teszik a genitális herpesz infekciót.

Kulcsszavak: HSV-1, HSV-2, tünetmentes vírusürítés, terápia, tanácsadás

Bevezetés

A szexuális úton közvetített betegségek (STD) jelentősége a modern, magas színvonalú egészségügyi szolgáltatással rendelkező országokban is kiemelkedő. A félrediaosztizált, rosszul kezelt bakteriális, vírusos fertőzések kórokozó szerepe a meddőségben, az intrauterin károsodásokban és perinatális szövődményekben ma már nem kétséges. Ugyancsak ismert az asszociáció az urogenitális traktus rosszindulatú daganatai és az STD-t előidéző vírusos fertőzések között.

Közvetett szerepük a társadalom mentálhigiénés állapotára sem elhanyagolható. Az STD-k tehát elsősorban közegészségügyi problémát jelentenek az industrializált és a fejlődő országokban is.

Míg a bakteriális etiológiájú STD-nél a diagnosztikus eljárások mellett az antibiotikumok széles skálája áll rendelkezésünkre, addig a virális eredetűek, beleértve a genitális herpesz simplex (HSV) fertőzést is, változatlanul nagy kihívást jelentenek. A HSV infekció minden második fertőzöttnél tünetmentesen zajlik, és feltételezhető, hogy minden ötödik betegnél az enyhe és/vagy atípusos szimptomák miatt nem kerül sor a valódi diagnózis felállítására.

Epidemiológia

A világon sok millió ember szenved genitális herpeszben, a megbetegedettek számát pontosan nem ismerjük, mivel a páciensek jelentős része klinikailag tünetmentes. Utóbbiak kulcsszerepe a fertőzés terjesztésében már réggen nem kétséges. Nagy jelentőségű volt a 60-as években a két szerotípus, HSV-1 és HSV-2 megkülönböztetése^{1,2}, majd a szerológiai vizsgálatok bevezetése, mely lehetőséget adott arra, hogy adott populációban az átfertőzöttséget vizsgálják.

A több mint 100 különböző herpes-

vírus közül nyolc humán pathogen. A HSV-1 és HSV-2 az alfa-herpeszvírusok közé tartozik. A fertőződés direkt nyálkahártya és/vagy hám kontaktus révén jön létre. Míg régebben azt tartottuk, hogy a nemi szervek herpeszes megbetegedését a 2-es típus okozza, addig ma már nyilvánvaló a különböző szeroepidemiológiai tanulmányok révén, hogy az infekcióban egyre nagyobb szerepet játszik a HSV-1 szerotípusa^{3,4}.

Nyilvánvaló, hogy ezen trend változásban a szexuális praktikák játszanak döntő szerepet.

A genitoanalís fertőzésben szerepet játszó faktorokat mutatja az 1. táblázat.

A kórokozó és a fertőzés útja

A fertőzőforrás kizárólag az ember. A feltételezések szerint az infekció továbbításában szerepet játszó személyek klinikailag tünetmentesek, és csak kb. 1/3-nál lehet klinikailag manifest betegséget kimutatni.

A fertőzés létrejöttében a direkt szoros testi kontaktus és a megfelelő testváladék játssza a fő szerepet (coitus különböző formái). A fertőződés a nyálkahártya és/vagy a környező bőrfelület finom sérülésein jön létre. Maga a vírus rendkívül érzékeny a kiszáradással és a külső hőmérséklettel szemben.

A HSV epidermo és neurotrop vírus, újszülötteknél pantrop. A replikációs fá-

Dr. Várkonyi Viktória
Országos Bőr és Nemikórtani Intézet
1085 Budapest, Mária u. 41.

1. táblázat

Genitoanalízis fertőzésben szerepet játszó faktorok

1. Első szexuális aktus – életkor viszonya
2. Szexuális partnerszám – minél több, annál valószínűbb a fertőzés acquirálása
3. Szexuális aktivitás – pl. prostituáltak körében a fertőzöttség szignifikánsan magasabb
4. Nem-nők fogékonyabbak
5. Védekezés módja – óvszer rendszeres használata jelentősen csökkenti
6. Egyéb STD-k a kórelőzményben
7. Iskolai végzettség- alacsonyabb végzettségűek körében gyakoribb
8. Etnikum – pl. USA-ban négerek és spanyol származásúak körében gyakoribb
9. Drogabúzus

zis a 2-es típusnál néhány órával hosszabb ideig tart, mint az 1-nél. A szaporodó vírus hatására az epidermis sejteiben lokálisan ún. ballonáló degeneráció jön létre. A fertőzést követően a vírus rövidesen az érző idegrostok mentén a gerincvelői idegdúcok érző ganglionjaiba jut és inaktív állapotban perzisztál. Anogenitalis HSV fertőzésnél az S3-4 idegdúcban bújnak el.

Hogy mennyi ideig tart ez az állapot, és mikor következik be reaktiváció, részleteiben még nem teljesen ismert. Feltételezhető azonban, hogy a vírus és az immunrendszer átmeneti egyensúlyi állapotának megbomlása a reaktivációban fontos szerepet játszik.

Immunológia

A fertőzés után kb. 3 hét múlva jelennek meg az antitestek és kb. 4 hét múlva lehet kimutatni az ún. típus-specifikus glikoprotein G ellenanyagokat. A vírus hatására a szervezetben képződő neutralizáló antitestek azonban nem tudják megakadályozni a rekuráló tüneteket, de feltételezhető, hogy csökkenteni képesek a klinikai tünetek intenzitását.

A szervezet aktuális immunállapota befolyásolja:

- az acquirált HSV lefolyását,
- a latencia kialakulását és időtartamát,
- a rekurrancia gyakoriságát^{5,6}.

Tünetmentes vírusürítés

A különböző vizsgálatok szerint a fertőzöttek jelentős részénél tünetmentes vírusürítés igazolható. Ezek a betegek, akik tulajdonképpen nincsenek tudatában fertőzöttségüknek, szexuális kapcsolataikban akaratlanul is tovább adják a vírust. Míg régebben úgy gondoltuk, hogy a fertőzőképesség megszűnik a hólyagcsák beszárulásával, ma már tudjuk, hogy a klini-

kai tünetek lezajlása után is fennáll rövidebb-hosszabb ideig az infekció transzmissziójának lehetősége.

A tünetmentes vírusürítés kritériumait *Barton és munkatársai* szerint a következőkben határozhatjuk meg⁷:

- az elváltozás a beteg által nem látható helyen van (cervix, urethra),
- valódi tünetmentes vírusürítés az intakt epitheliális felszínről,
- atípusos, félrediagnosticsztizált, tehát nem herpesnek tartott elváltozásokból.

Klinikai megjelenés

Primér genitális herpes általános jellemzői a következőkben foglalhatók össze:

- nagyobb bőr-és nyálkahártya felszín érintenek, rendkívül fájdalmasak,
- kétoldali fájdalmas nyirokcsomó duzzanat kíséri,
- általában subfebrilitás, láz kíséri, a közérzet rossz, gyakori a fejfájás,
- a vizeletürítés fájdalmas,
- kezelés nélkül a léziók legalább 1 hétig láthatók.

Nőknél az introitus, urethrayúlás, kis- és nagyajkak területe, férfiaknál a glans, sulcus coronarius és a peniszár érintett, de lehetnek tünetek inguinalisan, scrotumon és perianalisan is.

Rekuráló fertőzések: A kiújulási ráta különböző mértékű lehet, sokkal

gyakoribb a 2-es típus esetén. A reaktivációban ún. trigger faktorok játszhatnak szerepet, így például menstruáció, napozás, coitus, psychés hatás stb., azonban természetesen kézfogható tünetek nélkül is létrejöhet.

Genitális HSV-fertőzés és terhesség: Ha terhesség alatt következik be a fertőződés, számolhatunk klinikai szempontból elhúzódóbb lefolyással. Ugyanakkor az ascendáló és/vagy haematogen úton a fertőzés a magzatra is ráterjedhet, illetve az újszülöttek HSV-fertőzése direkt módon a szülőcsatornán való áthaladás közben jöhet létre.

• A magzat veszélyeztetettségi ráta 5-50% között mozoghat, és különböző tényezőktől függ:¹

• HSV-cervicitis az első trimesonban abortushoz vezethet (primer infectio esetén kb.54%)

• HSV-infectio az utolsó trimesonban koraszülést eredményezhet (35%-os primer fertőzés esetén)

• szülés közbeni fertőződés valószínűsége primer HSV-hez kapcsolódva kb.50% és 15% rekuráló klinikai tünetek jelenlétével. A postnatalis fertőzés HSV-2 esetén valószínűbb

• a verticalis átterjedésben azonban az anya klinikailag tünetmentes vírust ürítő állapota is jelentős szerepet játszhat

• újszülötteket ápoló személyzet tünetes herpes labialis postnatalis infectiot eredményezhet

A legsúlyosabb szövődményeket újszülötteknél láthatjuk, melyek kezelés nélkül 50%-ban halálos kimenetelűek. A túlélők körében az irreverzibilis agykárosodás viszonylag magas.

Diagnosztika: Amennyiben a betegknél a klinikai tünetek típusosak, általában a diagnózis felállítása nehézséget nem okoz. A laboratóriumi vizsgálati lehetőségeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A HIV-fertőzés és egyéb STD közötti kapcsolat

*Wasserheit*⁸ áttekintette és értékelte a

2. táblázat

HSV-infectio diagnosztikus lehetőségei

1. Citológiai vizsgálat a hólyagalapról
2. Szöveti vizsgálat
3. Vírustenyésztés
4. Indirekt immunfluoreszcencia
5. Szerológiai módszerek (ELISA, Western blot)
6. Molekulárbiológiai eljárások (PCR)

3. táblázat

Genitoanalízis HSV-fertőzésben CDC által ajánlott terápia⁹

Primer fertőzés	
Acyclovir	3 x 400 mg/die 7-10 napig
Acyclovir	5 x 200 mg/die 7-10 napig
Famciclovir	3 x 250 mg/die 7-10 napig
Valacyclovir	1 g/die 7-10 napig
Rekuráló fertőzés	
Acyclovir	3 x 400 mg/die 5 napig
Acyclovir	5 x 200 mg/die 5 napig
Acyclovir	2 x 800 mg/die 5 napig
Famciclovir	2 x 125 mg/die 5 napig
Valacyclovir	2 x 500 mg/die 5 napig
Szupresszív terápia	
Acyclovir	2 x 400 mg/die
Famciclovir	2 x 250 mg/die
Valacyclovir	2 x 250 mg/die
Valacyclovir	1 x 500 mg/die
Valacyclovir	1 g/die

szakirodalom 163 HIV és egyéb STD-k közötti kapcsolattal foglalkozó tanulmányát. Az adatok alapján még nyilvánvalóbbá vált az a következtetés, hogy az ulceratival és gyulladással járó nemi úton terjedő fertőzések a HIV transzmisszióját jelentősen elősegítik és megkönnyítik. A feltételezések szerint a rizikót három-öttször megnövelik. Így érthető és kézenfekvő a 80-as évek végén az Egészségügyi Világszervezetnél is megfogalmazott állásfoglalás, miszerint a nemi úton történő fertőzések időben való felfedezése és megfelelő kezelése a HIV-infectio továbbterjedését, ha nem is akadályozza meg, de mérsékelheti.

A HIV-fertőzés és egyéb STD közötti kapcsolatra jellemző:

- fokozza a HIV transzmisszióját,
- meggyorsít(hat)ja a HIV betegség progresszióját,
- a HIV infekció megváltoztatja a fertőzés természetes lefolyását, megnehezíti a diagnózis felállítását, terápiás inszufficienciát eredményezhet (pl. herpesfertőzés súlyos nekrotizáló formája, vagy akár a fertőzés haematogén úton történő generalizációja).

Terápia: Az acyclovir felfedezése a HSV-infectio terápiajában óriási jelentőségű volt. Az elmúlt években további készítmények is megjelentek, amelyek ún. jobb biohasznosulása a betegek kezelését eredményesebbé teszi. Egy azonban kétségtelenül ma még nem valósítható meg, nevezetesen a betegek végérvényes meggyógyítása. A klinikai tünetekkel rendelkező bete-

geknél abszolút indokolt a per os antivirális kezelés. Számos szerző a rekuráló esetekben a vírus ellen ható helyi kezelést elutasítja. A tünetmentes vírusűrtést és annak elhúzódó időtartamát is figyelembe véve helyesebb tehát a klinikailag diagnosztizált, tünetekkel rendelkező betegeknek a szisztémás kezelést alkalmazni. További kérdés, hogy kinél és mennyi ideig alkalmazunk ún. szupresszív terápiát?

Az általános felfogás szerint, ha a rekurancia évente 6-nál több, akkor a beteggel megbeszélve, a csökkentett dóziszú terápiát hónapokon keresztül folytatni kell. A kezelés időtartama akár egy év is lehet. A hosszantartó terápiának korlátokat szabhat természetesen az egyén tűrőképessége és nem utolsósorban pénzügyi helyzete (a jelenlegi gyógyszerfinanszírozás, a betegek által fizetendő rész sajnálatos módon az elhúzódó kezeléseket ellen szólnak). A terápiás javaslatokat a 3. táblázatban foglaltuk össze a CDC ajánlása alapján⁹.

Megelőzés: Mivel a HSV-infectio szexuális úton jön létre és a különböző, előbbieken már részletezett vizsgálatok szerint a fertőződés valószínűsége egyenes arányban van a szexuális partnerek számával, döntő jelentőségű lenne az emberek szexuális magatartásának megváltoztatása.

Az általános betegtájékoztató szempontjai a következők:

- tünetmentes állapotban is fennállhat a fertőzőképesség,
- az óvszer korrekt alkalmazása

nagy valószínűséggel védelmet nyújt (kivéve, ha a partner tüneti, illetve a fertőzött felület condommal nem védhető: pl. scrotum, inguinalis hajlatok, mons pubis, gát stb.)

- a betegség jellemzője a kiújulási készség

- az antivirális gyógyszerek tüneti kezelést biztosítanak, tehát nem véglegesen gyógyítanak

- terhesség esetén a magzat veszélyeztetettsége

Rendkívül fontos, hogy az orvostársadalom megfelelő ismeretek birtokában adekvátan álljon hozzá e kérdéshez. Az anogenitalis tájék sokszor banálisnak tűnő ulceroerosiv elváltozásai kapcsán a differenciáldiagnosztikai lehetőségeket mérlegelve gondoljon a HSV-infectio lehetőségére is. Ugyanakkor a tudomány állása szerinti diagnosztikus vizsgálatok elterjedése és széles körben való hozzáférhetősége, mely reméljük Magyarországon sem várat hosszú ideig magára, a jövőben hozzájárulhatna nemcsak a klinikai tevékenység hatásfokának emeléséhez, hanem lehetővé tenné célzott szeroepidemiológiai vizsgálatok végzését is.

Irodalomjegyzék:

1. Hausteil U-F. Sexuell übertragbare Krankheiten 13. Herpes simplex genitalis 1. Aufl. Jena: Gustav Fischer Verl, 1900:181-200.
2. Halioua B, Malkin JE. Epidemiology of genital herpes. Eur J Dermatol 1999;9:177-184
3. Corey L. Genital herpes, In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, (eds.): Sexually Transmitted Diseases. McGraw Hill Book Comp, New York 1984:449-474.
4. Ross JDC, Smith IW, Elton RA. The epidemiology of herpes simplex Types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978-1991, Genitourin Med 1993;69:381-383
5. Corey L, et al: Infection with HSV N Eng J Med 1986;314:686-691.
6. Nahmias AJ, Roizman B. Infection with herpes simplex viruses 1 and 2 (First of three Parts) N Eng J Med 1973;89:667-674
7. Barton SE, Munday PE, Patel RJ, Asymptomatic shedding of herpes simplex virus from the genital tract: uncertainty and its consequences for patient management. Int J. of STD & AIDS 1996;7:229-232
8. Wasserheit NJ. Epidemiological Synergy. Interrelationships between Human Immunodeficiency Virus Infection and other Sexually Transmitted Diseases, Sex Transm Dis 1992, 19:61-77.
9. 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases MMWR 1998;47:1-116,20-24.