

Zavod za mikrobiologiju
 Stomatološkog fakulteta, Zagreb
 predstojnik Zavoda prof. dr. K. Tomić-Karović i
 Zavod za bolesti usta
 Stomatološkog fakulteta, Zagreb
 predstojnik Zavoda prof. dr. M. Dobrenić

Oboljenja oralne sluznice uzrokovana virusom Herpes simplex i mogućnosti njihova liječenja

K. TOMIĆ-KAROVIĆ i M. DOBRENIĆ

Za viruse je karakteristično da su submikropske veličine, da nemaju vlastitog fermentativnog sistema i da se množe samo u živim stanicama. Njihov reprodukcijски ciklus mnogo je kompliciraniji od bakterijskog.

Sve vrste virusa sadrže uvijek samo jednu vrst nukleinske kiseline, bilo dezoksiribonukleinsku (DRK) bilo ribonukleinsku kiselinu (RNK).

Pojedini se virus sastoji od unutarnje kore, koju sačinjavaju već spomenute DRK ili RNK. Kora je zaštićena proteinskom ovojnicom nazvanom kapsomera. Po položaju i formi kapsomera virus može imati određeni simetrični oblik (kocke, niti, štapića, punoglavca). Broj kapsomera je za svaki virus konstantan. Kapsomere obavlja kapsida.

Ako se proteinska ovojnica (kapsomera) ukloni, nukleinska kiselina će još stanovito vrijeme i dalje razvijati i producirati nove viruse, ako se uvede u osjetljive stanice domaćina. Cvakva »gola« viralna nukleinska kiselina iako je stabilna, za kratko vrijeme postaje manje infektivna nego kad je postojao kompletni virus ili virion. Nukleinska kiselina sadrži genetički materijal odgovoran za prenošenje nasljednih svojstava i za reprodukciju novih virusa.

Biljni virusi kao i bakteriofagi te polovina ljudskih i životinjskih virusa sadrže RNK. To su tzv. ribovirusi. Druga polovina ljudskih i animalnih virusa sadrži DRN i ti se virusi nazivaju dezoksivirusima. Među ribovirusima spadaju npr. virusi uzročnici influence, enterički virusi, kao i oni što ih prenose artropoda. Među dezoksivirusima spadaju poks virusi, herpes virusi, adenovirusi kao i virusi uzročnici tumora (to su polioma virusi, koji uzrokuju npr. leukemiju kod miševa). Treba naglasiti, da su virusi koji imaju periferne lipidne kompo-

nente osjetljivi prema djelovanju etera, kao što npr. virusi influence, herpes virusi i virusi koje prenose artropoda (arbor virusi), dok grupa enteričkih virusa, adeno-virusa, virusa papiloma kao i polioma virusa, koji na svojoj periferiji ne posjeduju lipidne supstance, nije osjetljiva na djelovanje etera.

Neke skupine virusa imaju membranu, koja je u stanovitoj mjeri sastavljena i od proteina domaćina, a obavlja kapsidu. Takve membrane posjeduju poks virusi, kao i virusi uzročnici influence herpesa.

Neke skupine virusa se za vrijeme svoga razmnožavanja nagomilavaju u organizmu domaćina, a napadnute stanice diferenciraju oko njih ovojnice i na taj način nastaju inkluzijska tjelešca ili inkluzije. Ona sadrže masu pojedinih virusnih čestica ili partikula. Inkluzije mogu imati promjer od 1 do 30 mikrona, a mogu biti bazofilne, kao što su inkluzije virusa skupine psitakosis — limfogra-nuloma ili acidofilne kao kod herpes virusa. Inkluzije pojedinih virusa nalaze se samo u jezgri, a kod drugih samo u protoplazmi, dok se kod nekih virusa one istovremeno nalaze i u jezgri i u protoplazmi.

Virusi koji napadaju samo jezgru stanice zovu se kariotropni virusi (Davis¹, Burrows², Smith i sur³, Kaplan⁴, Rivers i Horsfall⁵).

Po suvremenoj klafisikaciji virusi su podijeljeni u slijedećih 8 skupina (Topley, cit. po Wilsonu⁶).

Virusna grupa	Broj tipova	Nukleinska kiselina	Veličina u μ	Osjetljivost prema eteru
1. Pox-virusi	20	DNK	300 × 250	+ ili 0
2. Myxo-virusi	20	RNK	100 × 300	+
3. Herpes-virusi	30	DNK	120	+
4. Adeno-virusi	145	DNK	100	0
5. Reo-virusi	3	RNK	75	0
6. Arbor-virusi	150	RNK	40	+
7. Picorna-virusi	100	RNK	20—30	Ø
8. Papova-virusi	(40)	DNK	25—45	0

Tab. 1. Podjela virusa po Topley.

Za liječnike stomatologe je od osobitog interesa poznavanje herpes virusa.

»Ime herpes«, piše Beswick⁷ »upotrebljava se u medicini već 25 stoljeća«. Hippocrates upotrebljava naziv herpes za stanovito oboljenje kože kao i za herpes labijalis (febrilis). U 18. stoljeću u Engleskoj služe se također tim imenom. Vidal 1873. upozorava da je herpes febrilis infekciozan.

Herpes virusi se ubrajaju u mikroviruse. Ovi virusi su sferičnog oblika i sadrže DNK. Goli virion ili virusna čestica bez ovojnice ima promjer od 100 m/ μ . Virus obavijen vanjskim ogrtačem ima promjer od 180—200 m/ μ . Sastavljen je od 162 kapsomere, od kojih je 150 heksagonalnog i 12 pentagonalnog oblika, koje su poredane u formi ikosohedrona. Proteini tog virusa imaju molekularnu težinu 120 000 daltona. Molekularna težina DNA herpes virusa iznosi oko

90 000000. DNA je po svoj prilici lokalizirana u centru viriona, kako su to 1968. ustvrdili Epstein i sur⁸. Russe⁹ je dokazao da herpes virus sadrži DNA, koja se razlikuje od DNA domaćina, kako to tvrdi Roizman¹⁰.

Herpes virusi napadaju većinom samo ono tkivo koje se je razvilo iz embrionalnog ektodermalnog listića, ali neki od njih napadaju i stanovita tkiva ili organe koji su se razvili iz mezoderma ili entoderma.

Kao ektodermotropni virusi oni napadaju konjunktivu, korneu, retinu, medulu spinalis i mozak. Od tkiva koja su se razvila iz mezoderma virusi ove grupe mogu napasti vezivo, nadbubrežnu žlijezdu, korpus luteum ovarija, Leydigove intersticijske stanice testisa te epitel traheje i ezofagusa (Nasemann¹¹).

Postoji 35 raznih tipova herpes virusa, a oni su svrstani opet u nekoliko skupina. U jednoj od njih i to u grupi herpes virusa, spomenut ćemo dva tipa:

a) Herpes virus hominis, koji uzrokuje herpes simplex;

b) Herpes virus simial ili B virus majmuna koji se prenosi ugrizom majmuna starog svijeta i to vrste rezus i cereopitekus pa ga mogu prenositi na čovjeka i oni naoko zdravi. U laboratorijskom radu, čovjek se može zaraziti i tekućinom kulture bubrežnih stanica tih majmuna. Zaraza je često smrtonosna.

Virus simplex hominis napada samo tkiva ili organe, koji su se razvili iz ektoderma. On je dermatropan i fakultativno neurotropan. Napada kožu, sluznicu, korneu i središnji živčani sustav. U organizmu novorođenčeta je pantropan (Werner, cit. po Nasemann¹¹). Izaziva stvaranje intraepidermalnih mjehurića u stratum granulozumu kože, pri čemu dolazi do mjehuraste (vakuolarne) degeneracije epitela, kao i do stvaranja epitelnih multinuklearnih orijaških stanica i intracelularnih eozinofilnih inkluzija. Proces se širi od stanice do stanice. Stanice gube svoju povezanost i odjeljuju se jedna od druge.

U eksperimentu na laboratorijskim životinjama taj virus se je pokazao patogenim za zamorčad, kuniće, bijele miševe, štakore, hrčke, mačke i pse. Za ptice i poikilotermne životinje je apatogen.

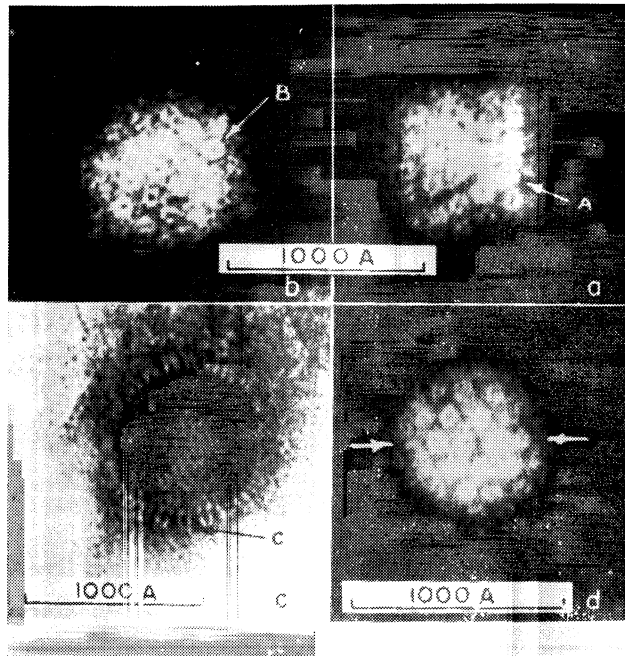
Herpes virus može se kultivirati po metodi Woodroff Goodpasture na embrioniranim kokošjim jajima u kojima je pileći embrion star 11—13 dana, ili na kulturi tkiva. Na horioalantois membrani 24—48 sati nakon inokulacije nastaju karakteristični plakovi, kao male bijele uzdignute naslage, promjera 1—2 mm. Virus se može injicirati i u amnion, kao i u žumanjčanu vreću. Izaziva smrt pilećeg embrija u vremenskom intervalu od 48—72 sata.

U kulturi tkiva mogu se za razvoj virus herpesa upotrijebiti stanice humanog amniona, stanice bubrega kunića starih oko 6 tjedana obrađene tripsinom, kao i He La stanice. U kulturi tkiva inficiranog herpes virusom dolazi do kritičnog citopatološkog efekta unutar 20 sati. Stanice napadnute virusom postaju mjehuraste i zaobljene, a javljaju se i multinuklearne gigantske stanice. U kulturi tkiva taj virus izaziva amitotičku diobu nukleusa i lomljenje kromosoma.

Njegov reproduksijski ciklus u kulturi tkiva je slijedeći: virioni ili virusne čestice polagano se u roku od 2 do 3 sata apsorbiraju na površinu stanica kulture tkiva i tada dolazi do ekliptične faze, koja traje 9 sati. Nakon 12 sati mogu se pomoću elektronskog mikroskopa u nukleusu napadnute stanice uočiti virusne čestice promjera 30—40 milimikrona. One se postepeno povećavaju, tako da

dosegnu promjer od 70—100 milimikrona. Aktiviraju stvaranje zajedničke membrane koja ih okružuje i na taj se način u jezgri ili nukleusu postepeno diferencira eozinofilno tjelešce, koje gotovo potpuno ispuni stanični nukleus. Nakon 15 sati, te virusne čestice počinju ostavljati nukleus, prolazeći kroz njegovu membranu, prodiru kroz citoplazmu stanice u kojoj su se razvile i kroz pukotine nastale u membrani stanice te postaju potpuno razvijena elementarna tjelešca promjera od 120—130 milimikrona.

Prvi infektivni virusi oslobađaju se 15 sati nakon inokulacije, a nakon 24—26 sati može se već vidjeti znatan broj virusnih partikula na površini stanice. Oslobađanje virusa zbiva se više kroz male pukotine nego kroz rupturu stanice (sl. 1).



Sl. 1. Četiri slike herpes virusa. Na slici a) i slici b) vide se kapsomere, slika c) pokazuje »praznu« kapsidu s nekoliko kapsomera na periferiji. Slika d) pokazuje heksagonalni smještaj kapsomera. Preparirano iz kulture He-La stanica. Povećanje od 300 000 do 360 000 puta. (P. Wildy, W. C. Russel i R. W. Horne: *Virology*, 12, 1960)

Otpornost herpes virusa je znatna: kod 30° C gubi svoju aktivnost tek nakon 20 sati, a kod 37° C nakon 5 sati. Kod 50 do 52° C inaktivira se za 30 minuta. U životinjskom tkivu, ako je dodano 50% glicerola, može se kod 4° C godinama održati na životu, a smrznut u žumanjku, 10% seruma kunića ili 1% u mlijeku može preživjeti mjesecima.

Grüeter^{12 13} je 1912. uspio prenijeti infektivni agens koji uzrokuje herpes corneje kod čovjeka na rožnicu oka kunića, ali je svoje rezultate publicirao tek 1920. Doerr i Vöchtling¹⁴ su 1920. eksperimentalno dokazali da herpes infekcija korneje kunića može kod tih životinja dovesti i do encefalitisa. Lipschütz¹⁵ opisuje 1921. u herpesom inficiranim epitelnim stanicama — i to osobito onima iz cijepljene korneje kunića — intranuklearne eozofilne inkluzije. Löwenstein¹⁶ je 1923. dokazao da je infektivni agens, koji uzrokuje herpetičke eflorescence na koži, identičan onima što uzrokuje herpes na konjunktivi.

Godine 1931. su Goodpasture, Woodruff i Budding¹⁷ uspjeli kultivirati virus herpes simpleks na horioalantoisu embrioniranog kokošjeg jajeta.

Godine 1938. Dodd i Johnson¹⁸ utvrđuju da gingivostomatitis herpetiku ili stomatitis aftozu izaziva herpes virus.

Po Nasmannu¹¹, koji se tim problemom vrlo mnogo bavio, virus herpes hominis ili herpes simpleks može izazvati slijedeće primarne, odnosno sekundarne herpetičke manifestacije:

I Primarne herpetičke manifestacije:

Herpes-sepsa novorođenčeta,
Meningoencefalitis herpetica (obično s komplikacijom),
Gingivostomatitis herpetica (Stomatitis aphthosa),
Pospischill-Feyrter aphtoid,
Primarni herpetični vulvovaginitis,
Eccema herpeticum i
Keratoconjunctivitis herpetica.

II Sekundarne recidivirajuće herpetičke manifestacije

Herpes simplex recidivans (s različitim lokacijama),
In loco recidivirajući herpes
Ne in loco recidivirajući herpes,
Herpes genitalis recidivans,
Eccema herpeticum (recidivans) i
Keratitis dendritica recidivans.

Sva ovdje navedena herpes simpleks oboljenja i njihove eflorescence izazvana su uvijek samo jednim herpes simpleks virusom, neovisno o lokaciji oboljenja, kao i o tome, da li se javljaju na normalnoj ili ekcematoznoj površini kože ili sluznice, da li se radi o idiopatskom oboljenju kao što je Febris herpetica, Herpes sepsa, Gingivostomatitis herpetica, ili opet o simptomatičnom herpesu, koji se javlja uz niz infektivnih oboljenja, npr. uz hunjavicu, pneumoniju, meningitis, malariju itd.

Osim nekih zaraznih oboljenja, i razni mehanički i termički podražaji kao što je intenzivno sunčanje, smetnje probavnog trakta pa čak i psihičke traume, mogu uvjetovati pojavu herpetičkih erupcija. Nema sumnje da herpes virus

može izazvati i embriopatiju, ali za sada je taj problem premalo ispitan, da bi se stvorio konačni zaključak.

Po Juretiću²⁰ inkubacija primarnih herpetičkih infekcija iznosi 4—7 dana. Ulazno mjesto herpes virusa mogu biti koža kao i sluznice orofarinksa, ezofagusa, konjunktive, korneje i sluznice genitala. Virus dolazi onda u limfne putove, regionalne limfne žlijezde i krv. Po Dodd i sur¹⁸, kod većine ljudi odigrava se primarna infekcija herpes virusom između 1. i 5. godine života. Ta primarna infekcija odigrava se kod gotovo 99% ljudi bilo anaparentno, bilo sa supkliničkim simptomima, ali se tom prilikom ipak u organizmu stvaraju specifična protutijela, a serološke reakcije ispadaju pozitivno.

1. Herpes sepsa kod novorođenčeta

Herpes simplex sepsu kod novorođenčeta je prvi opisao Haas²⁰, 1935. Bolest je imala letalni završetak. Kod autopsije je bilo utvrđeno postojanje nekrotičkih žarišta u jetri i nadbubrežnoj žlijezdi. God. 1951. Quilligan Wilson²¹ okisuje također slučaj herpes sepse kod novorođenčeta. Majka je devet dana prije poroda oboljela od herpesa labijalisa. Kod novorođenčeta su diseminirane herpetičke kožne lezije bile praćene ikterusom i teškim hemoragijama. Novorođenče je 12. dana umrlo.

Izvor infekcije herpesa novorođenčeta je u prvom redu majka, bilo da se kod nje radi o herpetičkom oboljenju kože, usana ili osobito genitalija. Izvor infekcije mogu biti i liječnici, babice ili medicinske sestre. Inkubacija traje od 3 do 6 dana i nakon nje se javljaju, kako navodi Naseman¹¹, herpetičke erupcije, temperatura, kolaps, apatija, povraćanje, dispneja, lučenje žučkaste sluzi iz farinksa, ikterus i konačno cerebrosposinalni simptomi zbog oštećenja SŽS. Autopsijom je utvrđeno oštećenje jetre, koja je kao i slezena povećana i s nekrotičkim žarištima. U jezgrama stanica nalaze se eozinofilne inkluzije. Iz napadnutih organa može se izolirati herpes virus.

Kako je smrtonosno to oboljenje kod dojenčari navodi MacKenzie²² 1961. godine. On piše, da je od 121 slučaja djece od 2—34 mjeseca sa epidemijom stomatitisaftozom njih 16 umrlo.

Ikterus se javio kod mnoštva malih bolesnika. Dojenčad starija od 5 mjeseci već može preboljeti herpes sepsu.

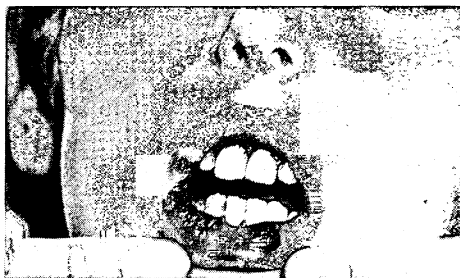
2. Meningoencephalitis herpetica

Herpes simplex encephalitis ima lošu prognozu. To je u većini slučajeva primarna manifestacija herpes infekcije. Spada u grupu encefalitisa s inkluzijskim tjelešcima. Kod djece izaziva promjene na korteksu i supkorteksu, a svršava za 7 do 14 dana smrću. Kod kroničnih slučajeva može svršiti samo defektima, a kod odraslih i ozdravljenjem. Zapravo taj virus ne mora izazivati uvijek encefalomijelitis, već samo meningitis. Iz likvora bolesnika može se izolirati virus herpes simpleks.

Kod meningoencefalitisa herpetike s promjenama na korteksu i supkorteksu javljaju se razmekšana nekrotička žarišta, petehijska krvarenja i perivaskularne infiltracije, sa sekundarnim bujanjem neuroglije. Mogu se vidjeti eozofilna intranuklearna tjelešca.

3. Gingivostomatitis herpetica (Stomatitis aphthosa)

Infekciozne afte, (Gingivitis acuta infektiosa, Dermatitis fibrinosa faciei, Stomatitis maculo fibrinosa, Stomatitis fibrinosa disseminata ili Stomatitis sero-fibrinosa) su ulcerozne lezije u području sluznice usne šupljine. U američkoj literaturi nazivaju se *Aphthae*. Stomatitis aftosa je u pravilu posljedica primarne infekcije usne šupljine, koju uzrokuje virus herpes simpleks. Napadnuta su pretežno mala djeca, osobito ona od 1. do 5. godine života, no mogu oboljeti i odrasle osobe. To se oboljenje javlja akutnim simptomima. Schuer-



Sl. 2. Gingivostomatitis herpetica (Stomatitis aphthosa). Pacijentu su se na usnama kao i na površini jezika pojavile mnogobrojne diseminirane krupozne eflorescence, koje je izazvao virus herpes simplex.

man²³ je definirao afte kao inflamirane žarišne krupozne eflorescence sluznice. One se mogu javljati pojedinačno ili diseminirano. Veličine su zrna leće, okruglog ili ovalnog oblika, s bjelkastim ili sivkastim površinskim prevlakama na dnu. Ta žučkasto-bjelkasta prevlaka rezultat je fibrinozne eksudacije ispod



Sl. 3. Gingivostomatitis herpetica (Stomatitis aphthosa). Obično se javlja sa 20 do 50 eflorescencija dok se neinfekciozne habitualne afte javljaju solitarno, ili njih dvije do tri na broju. One nisu uzdignute već se nalaze ispod razine same sluznice.

površine nekrotičkog epitela. Ove promjene nastaju na zacrvenjenoj edematoznoj i infiltriranoj sluznici. Ta nam definicija ne daje pravu sliku ovog virusnog oboljenja, koje treba oštro lučiti od habitualnih kroničnih recidivirajućih afta, koje uopće nisu infekciozne prirode.

Gingivostomatitis herpetica ima slijedeći klinički tok i daje ovu kliničku sliku: inkubacija traje obično 3 do 4 dana, ali bolest može egzacerbirati već za 2 dana, odnosno unutar 7 dana. U dječjim bolnicama, klinikama, vrtićima i

domovima za dojenčad, mogu nastati čitave male epidemije dječjih aftoznih stomatitisa. Bolest počinje tako, da dijete postane nemirno i razdražljivo. Kod njega se javlja, kako opisuje *N a s e m a n n*¹¹, groznica, klonulost, povraćanje, a nekad se mogu javiti i grčevi. Dolazi do oticanja gingive i sluznice nepca, jezika i bukalne sluznice, ali je najčešće napadnuta sluznica vestibuluma oris. Nekoliko dana javljaju se u atakama diseminirani mjehurići, kojih može biti 25 do 50. Oni uskoro pucaju. Nastaju dosta oštro ograničene okrugle ili ovalne lezije. One su nešto uzdignute prema ostaloj površini sluznice. Pokrivene su žućkastim do bjelkastim prevlakama, a okružuje ih vrlo uska crvena area. Promjer jedne lezije je od 2 do 4 mm. Gingiva je crvena i otečena, dosta sklona krvarenjima, bolna kod žvakanja, a salivacija je pojačana. Čest je fetor ex ore. Može doći do regionalne adenopatije. Temperatura nije jako povišena. Bolest traje 10 do 20 dana. Kod rekonvalescenata može se ustanoviti porast titra specifičnih herpes antitijela u krvi.

Često se uz to javlja herpes labijalis, facijalis pa i herpetičke parohinije. Menstruacija može pogodovati da se javi Gingivostomatitis premenstrualis (hiperfolikulemija i hipolutemija). Djeca s konstitucionalnim ekcemom osobito su sklona tom oboljenju. *H a n z e n*¹⁴ opisuje, da je u Capetownu 1961. godine, od djece kod koje je bio dijagnosticiran kvašiorkor, oboljelo 121 dijete od aftoznog herpesa, a od njih su 33 djeteta umrla.

4. *P o s p i s c h i l l - F e y r e t e r*²⁵ a p h t o i d

Taj je aftoid herpetičkog porijekla i ustvari se radi o stomatitisu aphthozi. Javlja se kod individua sa smanjenom otpornošću, kao kod djece iscrpljene pertusisom, skarlatinom, morbilima ili kvašiorkorom. Obično napada istovremeno uz sluznicu usne šupljine i sluznicu genitala i kožu.

Uz to što se herpes simpleks može javiti kao Herpes labialis, Herpes simplex faciei pa i Herpes glutealis, on se može javiti i kao Herpes genitalis. Utvrđeno je da se antigeno nešto razlikuje od virusa herpesa simpleksa. Javlja se relativno često prije menstruacije. Tim su se problemom bavili *K r u g m a n*²⁶ i *L a z a r*²⁷.

Herpes može pratiti ekcem, osobito kod male djece, dajući kliničku sliku *Eccema herpeticum*. Na oku može izazvati herpetički kerato-konjunktivitis. Česte su latentne infekcije tim virusom. Čovjek može ostati kliconoša duže vrijeme pa i čitav život.

Letalno mogu završiti ova oboljenja, koje izaziva virus herpes simpleks (*N a s e m a n n*¹¹):

Herpes sepsa novorođenčeta,
Eccema herpeticum s vrlo teškom kliničkom slikom,
Encephalitis herpeticum,
Aphthoid Pospischill-Feyrter,
Kerato-conjunctivitis herpeticum s meningoencefalitisom.

Kako je već spomenuto, nekad se razviju nekrotička žarišta u mnogobrojnim organima, a najviše su napadnuta jetra i glandula suprarenalis.

NAŠI SLUČAJEVI

1. Pacijentica M. Z, (48. g) ima već dugo vremena godišnje po nekoliko ataka uzrokovanih herpes simpleks virusom. Javlja se po 20—40 bolnih herpetičkih efloresenca po koži lica, dok usne i ostale sluznice nisu napadnute. Pacijentica prije napada osjeća »kao da joj mravci prelaze licem«. Profilaktički dana injekcija vitamina B₁₂ kupira kod nje svaku pojavu facijalnog herpesa, koji je inače muči po 14 dana.

2. Pacijentica R. O, (47 g) je godinama kliconoša, a klice herpes simpleks virusa nosi samo na nosnoj sluznici. Ako se i najmanje prehladi, ili joj samo malo tekućine iz nosa dođe na okolnu kožu ispod nosnog otvora, dobiva dosta bolni dugotrajni herpes, praćen tek nešto povišenom temperaturom. Herpes labijalis ili herpes usne šupljine ne javlja se kod nje nikad. Pacijentica osjeća da će joj izbiti herpetička erupcija ispod nosa, a ako nekoliko puta to mjesto ovlaži slinom apsolutno kupira pojavu herpetičkih mjehurića. Ako to ne učini, herpes joj se neizbježno javlja.

3. Pacijentica Š. P, (18 g) uz vrlo jake bolove dobila je prvi puta herpes genitalis, koji se sada kronično obično premenstrualno vraća. Začudo dobro reagira na teramicin.

4. Pacijentica J. H, (20 g) nakon ekstirpacije dvaju adenoma veličine lešnjaka desne mame, odmah nakon operacije dobila je herpes labijalis, ali se dva dana nakon toga javilo mnoštvo herpetičkih mjehurića na jeziku i oni su gotovo presvukli cijeli jezik. Vrlo se loše osjeća, potpuno je klonula i leži. Liječnik joj je pokušao pomoći, ali bez uspjeha. Konačno je dobila lokalno i gentianu violet. Herpes se tako širi, da je liječnik odlučio da je smjesti u Bolnicu za zarazne bolesti. Pacijentica pije 4 dana po ½ litre acidofilnog mlijeka i dobiva 2 injekcije vitamina B₁₂ plus C vitamin. Već 3. dana nakon te aplikacije, sluznica dorzuma lingve je nekako odebljala i čitava otpada, a ispod nje se već pojavila nova mlada potpuno glatka i intaktna sluznica.

5. Dijete V. T, od svoje 8. do 12. godine trpi od čestih napadaja febrilnog herpesa. Kod toga ima visoku temperaturu, a herpes zadire u dublje slojeve usne tako da su ti mjehurići krvavi, dugotrajni i konačno sa toga mjesta otpada crveno-smeđa debela »krasta«. U to vrijeme dijete živi u nizinskom močvarnom kraju i preseljenjem u gorovitiji kraj, kod njega se više ne javlja herpes labijalis.

6. Pacijent V. D, (51 g) pretrpio je jako razaranje kože gornje usne zbog neobično intenzivnog napadaja herpesa. Čitava mu je koža u veličini jednog dinara bila i u dubljim slojevima oštećena. Nakon stvaranja granulacijskog tkiva, konačno su se počele stvarati brazgotine. Pacijent kaže da ga je taj herpes »fizički upravo izmrcvario«.

Tuži se i na glavobolje u vezi s tim herpesom.

Konačno mu je glavobolja i još veći osjećaj pritiska u glavi izazvao dojam da mora imati tumor mozga. Utvrđeno je da tumor mozga nije postojao, već se radilo po svoj prilici o tome, da je zbog komunikacije krvnih žila gornje usnice sa žilama mozga došlo do encefalitisa, uzrokovanog herpes virusom, koji se među ostalim manifestirao osjećajem pritiska u glavi.

7. Pacijentica V. M, (50 g) po zanimanju domaćica, udata i bez djece. U anamnezi navodi česte posjete liječniku zbog glavobolja.

Prije duljeg vremena počela joj je na nepcu upala sa bolovima i pečenjem, osobito na toplinske podražaje. Usprkos liječenjima u ambulanti i bolnici, takvo stanje traje s većim ili manjim oslabljenjem upale, već dvije godine.

Pacijentica ima normalan izgled lica i srednje je inteligencije. Oralni pregled je pokazao: usne b.o., predvorje i obrazna sluznica: bijele naslage i erozije. Na distalnom dijelu bukalne sluznice desno, vide se područja jače inflamacije, a lijevo ograničena bijela tvrda naslaga u veličini 1×2 cm. Tvrdo je nepce blijedo, a na mekom se vidi pojačani kapilarni crtež i erozije na purpurnoj podlozi. Jezik je obložen, žut, sa fisurama. Na ventralnoj strani pojačan je kapilarni crtež. Podjezično područje je crveno, sa bijelim naslagama. Tonzilarna i faringealna regija su inflamirane. Limfne su žlijezde povećane i osjetljive na pritisak.

KKS: u granicama normale. SE: umjereno povišena.

Dijagnoza: Stomatitis herpetica recurrens.

Terapija, Opća: B complex vitamin (3×2 tabl. dnevno), Gamaglobulini (3× tjedno po 5 mg, 14 dana), dnevno po dva obroka acidofilnog mlijeka.

Lokalno: Locacorten zavoj 2 puta na dan u trajanju od jednog sata.

Zabrana crne kave i žestokih alkoholnih pića, kao i hrane koja iritira. Preporuka: savjesno održavanje higijene usne šupljine.

8. Pacijent Š. E, (10 g). Obiteljska anamneza b.o. U osobnoj se spominje učestala angina, nakon čega je dijete bilo tonzilektomirano. Zbog komplikacija na bronhima liječilo se u Lječilištu u Lošinj. Osim toga preboljelo je ospice i šarlah.

Tegobe u ustima pojavile su se već u četvrtoj godini, kad je majka primijetila da dijete ima po 2 ili 3 sitna mjehurića sa crvenom okolinom po cijeloj sluznici, najčešće na nepcu i ispod donje usnice, uz simptome pečenja kod uzimanja hrane.

Dječak je gracilne konstitucije, normalno pokretan, afebrilan.

Oralni nalaz: usne: b.o, gingiva: b.o, sluznica predvorja i obraza: b.o, jezik: b.o.

Nepce: na lijevoj strani tvrdog nepca nalazi se erozija 1×2 cm, nepravilnog oblika, oštro ograničena girlandiformnim rubom, koji pokazuje znakove konfluiranja.

Dijagnoza: Stomatitis herpetica.

Površina erozije pokrivena je žućkastim naslagama, rub je izrazito crven, dok je okolina sluznice tamno ljubičaste boje.

Slične promjene nalaze se i na sluznici obraza ispod donje usne.

Salivacija je povećana.

9. Pacijent R. R, (19 g) učenik. Obiteljska anamneza ne otkriva ništa važno. U osobnoj je zanimljivo to, da je od dječjih bolesti prebolio epidemički stomatitis i morbile. Prebolio je i pneumoniju, angine su vrlo česte.

Prije tri godine bolest se prvi puta pojavila sa mnoštvom erozija na sluznici obraza i jezika. Nakon nekoliko mjeseci, bez ikakvog prethodnog znaka, bolest se ponovno javila sa nešto blažim simptomima. Nakon četiri mjeseca pojavila se ponovno, ali su sada simptomi bili jačeg intenziteta: pečenje sluznice usta, bol kod svakog pokretanja jezika te skoro nemoguće uzimanje hrane. Nakon nekoliko mjeseci nastaje ponovna recidiva, sa mnoštvom erozija na sluznici obraza i jezika, od kojih su neke pokrivene zgrušanom krvlju i mekim sivo-bijelim naslagama. Usprkos dobrom apetitu, pacijent ne može uzimati hranu, zbog jake boli i krvarenja, koje kod toga nastaje. Jezik je povećan, a na rubovima se vide impresije zubi. Temperatura je 38° C.

Pacijent je limfatičke konstitucije, višeg rasta, kože lica blijede. Djeluje dosta apatično, febrilan je. Ima vrlo mnogo povjerenja u liječnika.

Oralni nalaz: usne: u angulusu se nalaze ragade sa okolnim crvenilom, sluznica predvorja je lagano inflamirana, na sluznici obraza inflamacija jakog intenziteta (3) sa mnogo erozija. Male iritacije izazivaju krvarenje i bol. Sluznica nepca je lagano inflamirana.

Jezik je povećan s impresijama zubi. Na dorzumu manje ulceracije sa mekim sivo-bijelim naslagama.

10. Pacijentica G. B, (13 g) učenica. Iz osobne anamneze saznajemo da je preboljela ospice, vodene kozice, hripavac i šarlah, a prije godinu dana infekciozni hepatitis.

Sadašnja bolest: prije tri dana počela je opća slabost, i temperatura viša od 37° C. Neposredno nakon pojave temperature počelo je žarenje u ustima, nakon čega su se pojavili sitni prištići na sluznici obraza i gingive na gornjoj čeljusti. Pri pokušaju da jede, boli postaju jače. 24 sata nakon toga, mjehurići su se pojavili i sprijeda na gangivi donje čeljusti. Pacijentica je primijetila pojačano lučenje sline, a smetalo joj je svako pokretanje usana, boli su se pojačavale kod govora, a naročito kod uzimanja hrane.

Status praesens: dijete razvijeno u skladu s dobi, dobro uhranjeno, čvrste osteomuskularne građe. Temperatura je subfebrilna (37,5° C). Koža i vidljiva sluznica dobro su prokrvljene.

Oralni nalaz: ukočena mimika s izrazito ograničenim pokretima muskulature kod govora. Pri otvaranju usta pojačana salivacija.

Usne: b.o.

Obrazna sluznica: u predvorju donje čeljusti, ispod prvog lijevog sjekutića te na bukvalnoj sluznici desne strane vide se lokalizirane edematozne, inflamatorne i nekrotičke promjene. Sluznica oko lezija je edematozna, zacrvenjena, oštro ograničena prema ulceraciji. Dno lezije je pokriveno nekrotičkim bjelkasto-žučkastim naslagama.

Nepce (tvrdo i meko): b.o. Jezik: b.o.

Tonzilarna regija: b.o. Submandibularne limfne žlijezde povećane su i bolne.

Parodontij: na gingivnoj sluznici između očnjaka i prvog molara nalazi se lezija veličine 3×1 cm koja se sastoji iz nekoliko lezija.

Zubi: zubalo sanirano i uredno. Higijena usne šupljine uzorna.

Dijagnoza: Gingivo-stomatitis aphthosa.

11. Pacijentica K. N, (35 g) kućanica. Iz obiteljske anamneze saznajemo da je otac umro od leukemije. U osobnoj anamnezi nema ništa važno.

Sadašnja bolest: pacijentica je prije 7 dana osjetila glavobolju s povišenom temperaturom od 37,5° C, a lokalno svrbež, pečenje i žarenje.

Pacijentica je srednje osteomuskularne građe, normalnog ponašanja.

Oralni pregled:

Usne: suhe i nešto crvene. Predvorje i obrazna sluznica: b.o.

Tvrdo nepce: na nešto hiperemičnoj sluznici vide se centralno smještene rupcije grozdasto grupiranih posve površno smještenih mjehurića s bistrom tekućinom. Pojedine vezikule ili njihove nakupine odijeljene su tračcima nepromijenjene sluznice. Uz vezikule se vide veća erodirana žarišta, koja imaju sklonost konfluiranju, sa policitičkim rubovima.

Meko nepce b.o, jezik: b.o, podjezično područje: b.o, parodontij: b.o, zubi sanirani.

Faringealna i tonzilarna regija lagano inflamirana.

Dijagnoza: Stomatitis herpetica.

ZAKLJUČAK

Izlučimo li iz ovih naših slučajeva sve što je zajedničko i što može karakterizirati oboljenje uzrokovano virusom herpesom, možemo zaključiti slijedeće:

1. Herpetičko oboljenje, koje se manifestira u usnoj šupljini, vrlo je neugodno oboljenje, teško za pacijenta. Najčešće se pojavljuje s povišenom temperaturom, s bolima i pečenjem sluznice, osobito za vrijeme uzimanja hrane. Pacijent se osjeća klonulim, a jake glavobolje nisu rijetke. Bolest gotovo redovito recidivira.

2. Herpes zahvaća sve predjele sluznice usne šupljine, no najčešće su zahvaćene usne, obrazna sluznica pa zatim tvrdo nepce i jezik. Rjeđe sluznica gingive, nosna sluznica i sluznica genitala.

3. Terapija je vrlo teška, katkada i dugotrajna. Lokalno uključuje u sebi kompletnu sanaciju usne šupljine, sprej s analgeticima prije jela, tuširanje gentiana violetom i Nystatinom te obloge antibiotsko-kortizonskim preparatima širokog spektra.

Opća terapija: acidofilno mlijeko 14 dana, B-complex, ev. B₁₂ vitamin 7 dana po 300 grama, te Gama globulini 3 puta tjedno po 5 mg, 14 dana.

Sadržaj

Uvodno se raspravlja o virusu herpes simpleks, njegovim morfološkim karakteristikama, aktivitetu i oboljenjima koja izaziva.

Prikazujući vlastite slučajeve herpetičkih gingivostomatitisa, autori potvrđuju opažanja drugih autora, da je herpetičko oboljenje, koje se manifestira u usnoj šupljini, neugodno i teško za pacijenta, jer se pojavljuje s povišenom temperaturom, općom klonulošću, čestim glavoboljama, bolima i pečenjem sluznice usta za vrijeme uzimanja hrane. Bolest često recidivira.

Herpes zahvaća sve predjele sluznice usne šupljine, no najčešće usne, obraznu sluznicu, zatim tvrdo nepce i jezik. Rjeđe je zahvaćena sluznica gingive, nosa i genitala.

Kliničko iskustvo autora pokazuje da je terapija vrlo teška, a katkada i dugotrajna. Za lokalnu terapiju autori su upotrebljavali sprej s analgeticima prije jela, tuširanja gentiana violetom i Nystatinom, obloge antibiotsko-kortizonskim preparatima širokog spektra te kompletnu asanaciju usne šupljine. U općoj terapiji primjenjivali su vitamine B-complexa osobito vitamina B₁₂, acidofilno mlijeko, (vitamini B-complexa, folna i folinična kiselina), te gamaglobuline.

Summary

DISEASES OF THE ORAL MUCOSA CAUSED BY THE VIRUS OF HERPES SIMPLEX AND THE POSSIBILITIES OF TREATMENT

The morphological characteristics, the activity and the diseases caused by herpes simplex are discussed in the introductory part.

Reporting on their own cases of herpetic gingivo-stomatitis the authors confirm the observations made by other authors according to which herpetic conditions manifest in the oral cavity present a serious and awkward problem for the patient because these conditions appear with elevated temperature, general prostration, frequent headaches, pain and a stinging sensation of the mucosa while taking food. The disease is frequently recurrent.

Herpes affects all parts of the mucosa of the oral cavity, but most frequently the lips, the buccal mucosa, the hard palate and the tongue. Less frequently is the gingival, nasal and genital mucosa affected.

Clinical experience of the authors showed that therapy presents a difficult problem and is often of long duration. For local therapy the authors used an analgetics spray before meals, douching with gentian-violet and nystatin, compressions with broad spectrum antibiotics — cortisone preparations and complete treatment of the oral cavity. In the general therapy B-vitamin, especially B₁₂ Vitamin and acidophile milk (B-vitamin, folic and folinic acid) were used and gamma globulins.

Zusammenfassung

DIE ERKRANKUNGEN DER ORALEN SCHLEIMHAUT VERURSACHT DURCH HERPES-VIRUS SIMPLEX UND DIE MÖGLICHKEITEN IHRER BEHANDLUNG

Eingangs werden die morphologischen Eigenschaften des Herpes simplex Virus, seine Virulenz und die durch ihn verursachten Erkrankungen, besprochen.

An eigener Kasuistik von herpetischen Gingivo-Stomatitiden, bestätigen die Autoren Beobachtungen anderer Autoren, dass die herpetische Erkrankung der Mundhöhle einen schweren Zustand für den Patienten darstellt, und dass sie sich mit erhöhter Temperatur, allgemeiner Mattigkeit, häufigen Kopfschmerzen, Schmerzen und Brennen der Mundschleimhaut, manifestiert.

Der Herpes kann die gesamte Mundschleimhaut befallen, doch am häufigsten die Lippen, die Wangenschleimhaut, den harten Gaumen und die Zunge, seltener die Gingiva-propria und die Nassen-schleimhaut.

Die klinische Erfahrung beweist dass die Therapie schwierig und langwierig ist. Für die lokale Therapie ist ein analgetischer Spray vor der Nahrungsaufnahme angezeigt, ferner Bepinseln mit Gentiana-violett und Nystatin, Umschläge mit antibiotischen und Cortison-Präparaten breiten Spektrums, und eine vollständige Sanierung der Mundhöhle. Diese Therapie kann durch Vitamin B-Komplex, insbesondere B₁₂ und Gammaglobulin ergänzt werden.

LITERATURA

1. DAVIS, B. D., DULBECCO, R., EISEN, H., GINSBERG, H. S., WOOD, W.: Microbiology Hoeber Division, Harper et Row, 4. izd., New York — Evareston — London, 1968
2. BURROWS, W.: Textbook of Microbiology, Saunders Company, 19. izd., Philadelphia — London — Toronto, 1968

3. SMITH, D. T., CONANT, N. F., POPPE WILLETT, H.: Zinsser's Microbiology, Appleton-Century Crofts, 14. izd., New-York, 1967
4. KAPLAN, H. S.: Herpes Simplex and Pseudorabies Virus, Virology Monographs, Springer Verlag, Wien — New-York, 1969
5. RIVERS, T. M., HORSFALL, F. L. jr.: Viral and Rickettsial Infections of Man, 3. izd., Lippincott Company, Philadelphia — Montreal, 1959
6. WILSON, G. S., MILES, A. A.: Topley and Wilson's, Principles of Bacteriology and Immunity, Vol. 1, 5. izd., Edvard Arnold, 1964
7. BESTWICK, T.S.L.: Med. Hist., 6 : 214, 1962
8. EPSTEIN, M. A., ACHONG, B. G., CHURCHILL, A. E., BIGGS P. M.: J. nat. cancer, 41 : 805, 1968
9. RUSSEL, W. C.: Virology, 16 : 355, 1962
10. ROIZMAN, B.: The Herpesviruses, A Biochemical Definition of the Group, Current Topics in Microbiology and Immunology, Springer Verlag, Berlin — Heidelberg — New-York, 1969
11. NASEMAN, TH.: Die Infektionen durch das Herpes simplex Virus, Fischer Verlag, Jena, 1965
12. WERNER, I.: Die Herpessepsis des Neugeborenen. Diss. München, 1961
13. GRÜTER, W.: Z. Augenheilk, 55 : 21, 1925
14. DOERR, R., VÖCHTING K.: Rev gen, Ophthal. Genève, 34:409, 1920
15. LIPSCHÜTZ, B.: Arch. Dermat. Syph. (Berl.), 136:428, 1921
16. LÖWENSTEIN, A.: Dtsch. med. Wschr., 563, 1923
17. GOODPASTURE, E. W., WOODRUFF, A. M. BUDDINGH, G. J.: Science, 74:371, 1931
18. DODD, K., JOHNSON, L. M., BUDDINGH, G. J.: J. Pediatr., 12:95, 1938
19. JURETIĆ, M.: Helv. paediatr. acta, 15:102, 1960
20. HAAS, G. M.: Amer. J. Path., 11:127, 1935
21. QUILLIGAN, jr. I. J., WILSON J. L.: J. Labrat. Clin. Med., 38:742, 1951
22. MICHELS, G. P.: Diss. München, 1963
23. HANZEN, J.D.L.: S. A. Med. J., 35:131. 1961
24. SCHÜRMAN, H.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen, 2. izd., Urban und Schwarzenberg, München - Berlin, 1958
25. POSPISCHILL, D.: Über Klinik und Epidemiologie der Pertussis, S. Karger, Berlin, 1921
26. KRUGMAN, S.: Pediatrics, 9:585, 1952
27. LAZAR, M. P.: A.M.A., Arch. Dermat. 72:272, 1955