

# Herpesvirusi kao uzročnici spolno prenosivih bolesti

## *Herpesviruses and Sexually Transmitted Diseases*

**Adriana Vince, Davorka Dušek**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Porodica Herpesviridae broji blizu 100 herpesvirusa od kojih 8 uzrokuje infekcije u čovjeka. Humani herpesvirusi su herpes simplex virusi tipovi 1 i 2 (HSV-1, HSV-2), varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barrov virus (EBV), citomegalovirus (CMV), humani herpesvirusi 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8). Glavna biološka osobina herpesvirusa je doživotna latentna infekcija u ciljnim stanicama, s mogućnosti reaktivacije u stanjima imunodeficijencije, pa se humanim herpesvirusima pridaje sve veća važnost, s obzirom na to da predstavljaju važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u različitim skupinama imunokompromitiranih bolesnika. Spolno prenosive infekcije uzrokuju poglavito herpes simpleks virusi 1 i 2, dok se citomegalovirus, Epstein-Barrov virus te humani herpesvirus 8 mogu prenijeti spolnim putem, iako rjeđe nego drugim putovima prijenosa te uglavnom ne uzrokuju kliničke manifestacije od strane urogenitalnog sustava.

**Ključne riječi:** herpesvirusi, spolno prenosive bolesti, HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-8

**Summary** Nearly 100 viruses belong to the Herpesviridae family, but only eight herpesviruses cause infections in humans. Human herpesviruses are herpes simplex virus type 1 and 2 (HSV-1, HSV-2), varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus 6, 7, and 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8). The main biological characteristic of herpesviruses is a lifelong latent infection in specific target cells, with possibility of reactivation in immunocompromised patients. Therefore, human herpesviruses represent an important cause of morbidity and mortality in different groups of immunocompromised patients. Sexually transmitted infections are primarily caused by herpes simplex viruses 1 and 2. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 8 can be transmitted sexually, although more rarely than by other routes, but they are usually not clinically manifested in the urogenital system.

**Key words:** herpesviruses, sexually transmitted diseases, HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-8

## *Infekcije koje uzrokuje herpes simpleks virus*

Herpes simpleks virus (HSV) često uzrokuje infekcije u čovjeka. Nakon primarne infekcije virus ostaje u latentnom stanju u stanicama ganglija. Povremene reaktivacije virusa očituju se kao rekurirajuće HSV-infekcije.

### **Karakteristike virusa**

Herpes simpleks virus pripada porodici herpesvirusa. Promjer viriona je 150–200 nm. Sadržava DNK-jezgru, ikozedarsku kapsidu sa 162 kapsomere i lipidnu ovojnicu (1). Postoje dva tipa virusa, HSV-1 i HSV-2, koji se razlikuju prema biokemijskim i biološkim karakteristikama i uzrokuju epidemiološki i klinički različite bolesti. Replikacija HSV-a događa se u staničnoj jezgri domaćina. Lipidnu ovojnicu virion dobiva pri prolazu kroz jezgrinu membranu. Potpuna replikacija virusa rezultira razaranjem stanice domaćina. U latentnoj fazi ne dolazi do replikacije viriona, nego genom virusa perzistira u jezgri ciljnih stanica.

## **Epidemiologija**

Čovjek je jedini prirodni rezervoar HSV-a. Glavni način prijenosa HSV-1 je izravni kontakt s inficiranim oralnim sekretom, a HSV-2 inficiranim genitalnim sekretom (2).

Osoba-izvor infekcije može biti manifestno bolesna ili asimptomatski vironoša.

HSV-1-primarne infekcije događaju se u dječjoj dobi, a HSV-2-primarne infekcije u dobi seksualne zrelosti, najčešće od 15. do 29. godine. Loši socijalni i ekonomski uvjeti povećavaju incidenciju HSV-1-primarnih infekcija, a seksualni kontakti HSV-2-infekcija. Primarne i rekurirajuće promjene na koži i sluznicama su infektivne. Novorođenčad se može inficirati i s HSV-1 i HSV-2. U prvome slučaju izvor zaraze su majka, druge osobe u okolini, osoblje u rodilištu s herpesom labialisom, a u drugome majčin porođajni kanal. Inokulacija HSV-1 u kožu često je posljedica profesionalne izloženosti stomatologa ili osoblja koje radi u JIL-u (jedinica intenzivnog liječenja) i obično je lokalizirana na prstima i licu. Inokulacija HSV-2 u kožu perinealne regije česta je u homoseksualaca, a moguća je i autoinokulacija. Bitno je naglasiti da oba virusa mogu uzrokovati oralno-facijalne i

genitalne infekcije koje se klinički međusobno ne razlikuju. Oralno-genitalni kontakti mogu rezultirati pojavom genitalnih HSV-1 i oralnih HSV-2-infekcija. Genitalne infekcije uzrokovane s HSV-2 reaktiviraju se 8–10 puta češće od genitalnih HSV-1 infekcija, a oro-labijalne HSV-1-infekcije rekuriraju češće nego one uzrokovane s HSV-2 (2). Rekurirajuće infekcije su posljedica endogene reaktivacije, a samo iznimno reinfekcije. Povod reaktivaciji je individualan (sunčanje, trauma, povišena temperatura, menstruacija, psihički stres).

## Patogeneza

Na ulaznome mjestu (sluznice usne šupljine i spolovila, oštećena koža) HSV se razmnožava u epitelnim stanicama razarajući ih i uzrokujući lokalnu upalu. Stvaraju se multinuklearne divovske stanice s intranuklearnim inkluzijama. Na koži nastaju vezikule, a na sluznicama vezikule i afte, koje brzo maceriraju. Tijekom primarne infekcije zahvaćeni su i regionalni limfni čvorovi. Stalna replikacija virusa dovodi do viremije i visceralne diseminacije ovisno o imunosnom statusu. Viremija se pojavljuje npr. kod neishranjene djece, imunokompromitiranih bolesnika, a katkad i u prethodno zdravih osoba. Čini se da je manjkava stanična imunost u nastanku diseminacije važnija od oštećenja humoralnog sustava. Visceralna diseminacija očituje se oštećenjima jetre, pluća i SŽS-a.

Duž senzornih živčanih putova HSV dolazi do senzornih i autonomnih ganglija (trigeminus, vagus, sakralni gangliji) i tu ostaje latentno prisutan, gdje se kokultivacijom (kultura stanica i latentno inficirani neuroni) može i izolirati. U fazi reaktivacije virioni putuju senzornim neuronom do epitelne stanice, gdje se dalje repliciraju i dovode do lezija.

Primarnu infekciju i reaktivaciju prati proizvodnja različitih protutijela, interferona, aktivacija makrofaga i indukcija stanične imunosti s razvojem citotoksičnih limfocita.

## Kliničke slike

HSV može uzrokovati primarne infekcije, rekurirajuće infekcije, infekcije središnjega živčanog sustava, infekcije u imunokompromitiranih osoba, infekcije u trudnica i novorođenčadi (3). Poblize ćemo prikazati primarne i rekurirajuće infekcije uzrokovane s HSV-1 i 2.

### Primarna infekcija

Inkubacija iznosi 2–12 dana. HSV-1-primarne infekcije u djece mlađe od 5 godina najčešće prolaze asimptomatski. U klinički manifestnim slučajevima očituju se kao gingivostomatitis. Uz povišenu temperaturu, grlobolju i salivaciju, u usnoj šupljini na hiperemičnim i vulnerabilnim sluznicama gingiva, bukalnim sluznicama, mekom nepcu i ždrijelu pojavljuju se vezikule koje brzo maceriraju i pucaju. Regionalni limfni čvorovi su povećani. Diferencijalnodijagnostički u obzir dolaze streptokokna angina, herpangina, aftozni stomatitis, Plaut-Vincentova angina, Stevens-Johnsonov sindrom. Za spontano izlječenje potrebno je 10–14 dana.

Primarna HSV-1-infekcija oka očituje se kao jednostrani folikularni konjunktivitis s regionalnim limfadenitisom, vezikuloznim blefaritisom, otokom vjeđa, fotofobijom i suženjem. Moguć je i razvoj keratitisa. Za spontano izlječenje potrebna su 2 do 3 tjedna.

HSV-2-primarna infekcija očituje se pojavom vezikula u muškaraca na glansu penisa, a u žena na vulvi, vagini, vratu maternice, uretri, perineumu i bedrima. U oba spola opći simptomi i regionalni limfadenitis mogu i ne moraju biti izraženi. Genitalne lezije u žena brzo ulceriraju i obično su pokrivene sivkastim eksudatom. Vrlo su bolne. Zbog lokalizacije u uretri uzrokuju dizuričke tegobe i retenciju urina. Katkad se istodobno pojave znakovi herpetičkoga sakralnog radikulomijelitisa s neuralgičkim bolima, opstipacijom, retencijom urina i slabljenjem bulbokavernoznog refleksa.

Primarne HSV-infekcije kože, za razliku od zosteru, nikada nisu distribuirane prema dermatomu i ne prati ih toliko izrazita bol. Kada se nalaze na prstima, mogu se zamijeniti s paronihijom. Očituju se kao duboko smještene bolne vezikule s regionalnim limfadenitisom i povišenom temperaturom, katkad i s neuralgičkim bolima. Za spontano izlječenje potrebna su 2 do 3 tjedna.

### Rekurirajuće infekcije

Najčešća rekurirajuća HSV-1-infekcija je herpes labialis. Češće se nalazi na donjoj nego na gornjoj usni. Bolne vezikule na eritematoznoj podlozi izbijaju na površini koja je obično manja od 1 cm<sup>2</sup> i prelaze u kruste nakon 48 sati. Za spontano izlječenje potrebno je 7–10 dana. Rijetko se vezikule pojavljuju u usnoj šupljini, nosu, na obrazima, konjunktivama, rožnici. Općih simptoma nema. Rekurirajuće HSV-2-infekcije imaju mnogo blaži tijek od primarnih. Vezikule su u žena najčešće lokalizirane na vulvi i perineumu, a u muškaraca na glansu penisa. Za spontano izlječenje potrebno je 6–10 dana.

## Dijagnostički postupak

Etiološka dijagnoza HSV-infekcija postavlja se:

1. izolacijom virusa iz vezikula, obriska ili ispirka ždrijela i likvora i ranim uočavanjem citopatogenog učinka na kulturi stanica, koji je vidljiv već nakon 24 do 48 sati,
2. dokazom specifičnih IgM-protutijela ELISA tehnikom u krvi bolesnika. Pouzdani se rezultati dobivaju samo u slučaju primarnih infekcija. Određivanje IgM-protutijela pouzdano je u dijagnostici novorođenačkih infekcija. IgM-protutijela javljaju se tijekom prva četiri tjedana bolesti i gube nakon nekoliko mjeseci.
3. dokazom HSV DNK s pomoću PCR metode u realnom vremenu (real-time PCR), što je danas metoda izbora za brzu dijagnostiku HSV-infekcije kod meningoencefalitisa te opsežnih mukokutanih lezija u imunokompromitiranih bolesnika, gdje se uzročnik može dokazati već unutar 2 sata.
4. neizravna dijagnoza HSV-infekcija postavlja se nalaženjem multinuklearnih divovskih stanica u sadržaju vezikula obojenom po Giemsi.

## Liječenje

Lijek izbora je aciklovir, gvanozin analog, inhibitor sinteze virusne DNK, vrlo uspješan antivirusni lijek u liječenju primarnih sistemskih i lokalnih HSV-infekcija. Također se mogu rabiti valaciklovir i famciklovir. U liječenju prve kliničke epizode genitalnog herpesa rabi se aciklovir u dozi od 3x400 mg ili 5x200 mg *po.* tijekom 7–10 dana (4). Kod rekurirajuće epizode genitalnog herpesa može se rabiti aciklovir u dozi od 3x400 mg, 5x200 mg ili 2x800 mg *po.* tijekom 5 dana. U supresivnoj terapiji rekurirajućega genitalnog herpesa rabi se aciklovir u dozi od 2x400 mg *po.* tijekom nekoliko mjeseci. Istodobno treba liječiti samo simptomatskog seksualnog partnera.

## Prevenција

Zasad nema djelotvorne i bezopasne vakcine. U prevenciji HSV-1-infekcija izložene osobe, npr. stomatolozi i drugi zdravstveni radnici, trebali bi upotrebljavati zaštitna sredstva, rukavice, naočale itd. U prevenciji HSV-2-infekcija preporučuje se upotreba prezervativa. Bolesnike s herpetičkim egzemom treba izolirati. U slučaju prisutnosti HSV-2 u spolnom sustavu žene neposredno prije porođaja, porođaj valja završiti carskim rezom.

## Infekcije Epstein-Barrovim virusom

### Definicija

Epstein-Barrov virus uzrokuje limfoproliferativne bolesti u imunokompetentnih i imunokompromitiranih bolesnika. Najčešća klinička manifestacija infekcije u imunokompetentnih osoba je infektivna mononukleoza.

### Karakteristike virusa

EBV je B-limfotropni DNK-virus iz porodice *Herpesviridae*. Heksagonalnu nukleokapsidu koja sadržava linearnu dvočlanu molekulu EBV DNK od 172.000 parova baza okružuje kompleksna ovojnica (5). Genom kodira stotinjak različitih proteina. Receptor za EBV je molekula CD21, ujedno i receptor za 3d-regiju C-komponente komplementa. EBV ne proizvodi citopatogeni efekt na inficiranim stanicama.

Virus se razmnožava u B-limfocitima, stanicama višeslojnoga pločastog epitela ždrijela, u cervikalnim epitelnim stanicama, a može se naći i u spermiji (5). Virusna DNK formira episom u stanici domaćinu. EBV-genski produkti (EBNA, LMP) dovode do jedinstvenog fenomena, blastne transformacije i imortalizacije B-limfocita, pa potencijalno svaka EBV-infekcija može završiti neograničenom limfoproliferacijom.

## Epidemiologija

Jedini domaćin i izvor infekcije je čovjek. Virus je ubikvitiran, nakon četrdesete godine 90% ljudi ima specifična IgG-protutijela kao dokaz kontakta s virusom. Budući da je EBV osjetljiv na vanjske faktore te vrlo brzo gubi infektivnost izvan čovjeka, za prijenos je potreban neposredan kontakt sa svježom tjelesnom tekućinom koja sadržava aktivno replicirajući virus, poglavito slinom. EBV se dakle najčešće prenosi ljubljnjem, pijenjem iz iste boce, čaše i sl. Mogući je dakako prijenos transfuzijama krvi ili transplantacijom organa i koštane srži. Asimptomatski nosioci virusa su vrlo česti.

U populacijama niskoga ekonomskog i higijenskoga standarda do infekcije dolazi u najmlađoj dobi i tada najčešće prolazi supklinički. U populacijama višeg standarda do infekcije najčešće dolazi između 15. i 24. godine života i tada je u 50% slučajeva klinički manifestna.

Epstein-Barrov virus može se prenijeti spolnim putem, no taj je put prijenosa još nedovoljno istražen. Da bi se dokazao spolni prijenos EBV-a, bilo je prvo potrebno dokazati prisutnost EBV DNK u epitelnim stanicama vrata maternice, cervikalnom lavatu, odnosno spermiji (6, 7).

Nekoliko studija koje su se bavile seroprevalencijom EBV-a u različitim rizičnim skupinama pokazalo je da je seroprevalencija EBV-a veća u seksualno aktivnih ispitanika, posebno kod onih koji su imali veći broj spolnih partnera (8). Seroprevalencija EBV-a nešto je veća kod žena te starijih ispitanika, a dokazano je da je količina virusa u spolnim sekretima manja nego u slini, što može protumačiti nisku razinu prijenosa virusa spolnim putem (9).

Mnogobrojna ispitivanja upućuju na moguću povezanost EBV-infekcije i malignih bolesti kao što su Burkittov limfom i nazofaringealni karcinom u Africi te s limfoproliferativnim sindromima u bolesnika s HIV-infekcijom, nakon transplantacija solidnih organa i koštane srži.

## Patogeneza i patologija

Ovisno o ekspresiji pojedinih virusnih gena prisutnost EBV-a u stanicama može se očitovati aktivnom ili produktivnom, odnosno latentnom ili neproduktivnom infekcijom.

Aktivna infekcija zbiva se tijekom primoinfekcije virusom u stanicama višeslojnoga pločastog epitela te u manjoj mjeri u B-limfocitima. Latentna infekcija zbiva se poglavito u B-limfocitima.

EBV dolazi zaraženim kapljicama sline na sluznicu ždrijela gdje se prihvaća za stanice višeslojnoga pločastog epitela, a nakon toga i B-limfocite u limfnom tkivu orofarinksa. Novija istraživanja pokazuju da su upravo inficirani B-limfociti u slini, a ne epitelne stanice ždrijela izvor infekcije za osjetljivu osobu. Kod zaražene se osobe intenzivna litička infekcija zbiva u epitelnim stanicama ždrijela, gdje se virus razmnožava te inficira sve više B-limfocita, koji jednom zaraženi EBV-om počinju proliferirati. Kako limfociti imaju sposobnost recirkulacije između pojedinih limfnih organa, inficirani B-limfociti ubrzo se nađu posvuda u limfnom tkivu i ondje nastavljaju proliferirati.

Imunosni odgovor sastoji se u kompleksnoj međuigrri stanične i humoralne imunosti. Na proliferaciju zaraženih B-limfocita ubrzo se javlja NK (*natural killer*), ADCC-odgovor (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*) te specifični T-stanični citotoksični (CD8) odgovor, što dovodi do još snažnije poliklonske limfoproliferacije. Simptomi koji se počinju javljati posljedica su litičke infekcije i umnažanja limfatičkih stanica: angina, limfadenopatija, hepatosplenomegalija itd.

Kod imunokompetentnih osoba unutar 2 – 3 tjedna dolazi do eliminacije većine zaraženih B-limfocita te do smirivanja limfoproliferacije i postupnog nestanka simptoma.

Metodom lančane polimerazne reakcije (PCR) može se pratiti aktivnost bolesti, dokazom EBV DNK u limfocitima periferne krvi i plazmi. U prvih 14 dana akutne bolesti virus se može dokazati u plazmi svih bolesnika, dok je u trećem tjednu prisutan u oko 50% oboljelih.

Količina zaraženih B-limfocita smanjuje se kontinuirano u tjednima od početka bolesti: na početku bolesti on iznosi od 1:5 do 1:1000, da bi nakon preboljele infektivne mononukleoze njihov broj bio između 1/107-109 B-limfocita u perifernoj krvi.

## Klinička slika

Primarna infekcija očituje se klinički najčešće kao infektivna mononukleoza. Ovisno o dobi bolest se može očitovati različito teškim kliničkim oblicima, od sasvim laganih supkliničkih u dobi malog djeteta do teških febrilnih oblika u adolescentnoj i odrasloj dobi.

U dojenačkoj i ranoj dječjoj dobi 90% primoinfekcija prolazi klinički inaparentno. Smatra se da nezrelost imunskog odgovora te niska infektivna doza, jer se djeca obično zaraže indirektno putem kapljica slina na igračkama, uzrokuju blagu kliničku sliku.

Klasična srednje teška klinička slika infektivne mononukleoze češća je kod bolesnika u dobi od 15 do 24 godine i očituje se povišenom temperaturom u trajanju od 1 do 3 tjedna, pseudomembranoznom anginom, generaliziranim povećanjem limfnih čvorova te povećanjem jetre i slezene. Inkubacija traje 4–8 tjedana.

Povećanje limfnih čvorova najizrazitije je na vratu, obično se dosta naglo javljaju umjereno bolni paketi limfnih čvorova simetrično u angularnoj regiji te uz stražnji rub sternokleidnog mišića, uz izraženi periglandularni edem. Limfni čvorovi su povećani i u drugim regijama, pazuhu i preponama, no gotovo nikad ne dosežu veličinu onih na vratu i ne tvore pakete. Katkad je povećanje limfnih čvorova izraženo samo na jednoj strani vrata.

Naslage na tonzilama posljedica su nekroze epitela i limfnih stanica tonzila uzrokovane samim virusom, rijetko se iz obriska ždrijela izolira i betahemolitički streptokok kao posljedica superinfekcije ili klionoštva odranije. Povećanje jetre i slezene najizrazitije je u drugom tjednu klasične mononukleoze. Bolest se katkad može očitovati samo bezbolnim povećanjem jednog ili grupe limfnih čvorova na vratu uz afebrilan tijek. S druge strane, zbog poboljšanja hi-

gijskih uvjeta života moguće je da ljudi u kasnijoj životnoj dobi dođu u prvi kontakt s virusom, tako da se infektivna mononukleoza može vidjeti u dobi od 60 godina; tada se klinički tok očituje duljim trajanjem febriliteta i opće slabosti.

Iako se Epstein-Barrov virus može prenijeti spolnim putem, ne postoji još dovoljno studija koje bi dokazale da EBV može uzrokovati kliničke manifestacije od strane urogenitalnog sustava. U literaturi je dosad opisano 26 slučajeva genitalnih ulceracija kao inicijalnih ili glavnih manifestacija EBV-infekcije. Infekcija EBV-om povezuje se i s keratotičnim lezijama na vulvi.

## Dijagnostički postupak

Najvažnije su promjene u bijeloj krvnoj slici, gdje najčešće postoji leukocitoza ( $12-18 \times 10^9/L$ ) s relativnom i apsolutnom limfocitozom uz pojavu reaktivnih limfocita, koji čine više od 10% svih leukocita u perifernoj krvi. Reaktivni limfociti morfološki su odraz blastne transformacije aktiviranih limfocita, koji pripadaju različitim funkcionalnim skupinama limfnih stanica, do 4x su veći od malih limfocita, imaju mrežoliki kromatin, bazofilnu, vakuoliziranu citoplazmu i potrebno ih je znati razlikovati od blasta kod akutne limfocitne leukemije.

Imunofenotipizacijski profil limfocita periferne krvi karakterističan je u infektivnoj mononukleozi: oko 70% limfocita ima CD8-biljeg, dok je postotak CD4-stanica smanjen, kao i omjer CD4/CD8, ali uz održan apsolutni broj CD4, za razliku od HIV-infekcije (10).

U prvim danima bolesti može postojati i leukopenija uz postupno javljanje limfocitoze i reaktivnih limfocita. Također se na početku bolesti može katkad vidjeti povećan udio nesegmentiranih neutrofilnih granulocita (5–10%). Reaktivna limfocitoza obično je najveća u drugom tjednu bolesti, nakon toga perzistira 2–4 tjedna "obična" limfocitoza. Umjerena limfocitoza (>50%) može kod nekih bolesnika perzistirati i 6 mjeseci.

Oko 80% bolesnika ima biokemijske pokazatelje oštećenja jetrenih stanica, uz umjereno povišene vrijednosti transaminaza obično do 10x od normalnih vrijednosti. U 90% slučajeva povišena je laktat dehidrogenaza (LDH), kao posljedica oštećenja jetrenih i limfnih stanica. Hepatitis kod mononukleoze je svega u 5% slučajeva praćen i povišenim vrijednostima bilirubina.

U elektroforezi serumskih bjelančevina mogu već u prvim danima bolesti biti povišene vrijednosti gama-globulina, kao posljedica poliklonske proliferacije B-limfocita; u skladu s time mogu se uočiti i umjereno ubrzane vrijednosti sedimentacije eritrocita. Vrijednosti serumskog bakra i željeza nisu bitnije poremećene, osim ako se ne razvije teža hemolitička anemija ili hepatitis.

Kombinacija ovih kliničkih i laboratorijskih znakova čini klasičnu sliku infektivne mononukleoze, no uvijek postoje i individualni slučajevi s jasnim serološkim pokazateljima akutne EBV-infekcije, kod kojih će većina simptoma izostati, što predstavlja oligosimptomatsku EBV-infekciju.

## Etiološka dijagnostika

Postavlja se dokazom protutijela na određene antigene virusa, danas najčešće s pomoću specifičnih imunoenzimatskih testova (ELISA).

Tijekom EBV-infekcije zbog poliklonske stimulacije B-limfocita dolazi brzo do sinteze velikih količina protutijela na određene virusne epitope, praćenjem pojave pojedinih protutijela može se odrediti faza infekcije.

Već krajem prvog tjedna bolesti javljaju se IgM-protutijela na virusni kapsidni antigen (VCA), koji nestaje nakon 2–3 mjeseca. Paralelno s njim javljaju se i IgG-protutijela na isti antigen koja perzistiraju doživotno.

U akutnoj bolesti u većine bolesnika javljaju se i antitijela na citoplazmatske rane antigene – EA (*early antigen*), koja mogu perzistirati i nekoliko mjeseci i odraz su replikativne aktivnosti virusa. U 30% oboljelih mogu izostatiti, također se tijekom života mogu ponovno javiti, a da osoba nema znakove aktivne EBV-infekcije. EBNA-protutijela javljaju se kasno u tijeku akutne EBV-infekcije, obično nakon 4–8 tjedana, pa su kod prvog određivanja najčešće negativna.

Interpretacija serološkog odgovora na EBV nije uvijek jednostavna te je u dvojbjenim slučajevima treba prepustiti osobama s iskustvom. Osnovni načini interpretacije seroloških biljega prikazani su na tablici 1.

Tablica 1. Konstelacija specifičnih protutijela i vremije u različitim fazama EBV-infekcije

Protutijela	Akutna infekcija	Prošla infekcija	Reaktivacija
IgM anti-VCA	+	-	+/-
IgG anti-VCA	+	+	+
IgG anti-EA	+	-	+
IgG anti-EBNA	-	+	+
EBV DNK	+	-	+

Legenda: VCA – viral capsid antigen; EA – early antigen; EBNA – Epstein Barr nuclear antigen; EBV – Epstein Barr virus

## Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza EBV-mononukleoze uključuje slične infektivne bolesti te maligne limfoproliferativne bolesti.

Među infektivnim bolestima treba razlučiti slične kliničke sindrome uzrokovane citomegalovirusom, adenovirusima, toksoplazmom, parvovirusom B19, virusima hepatitisa A, B i C te akutnom HIV-infekcijom. Ovdje će nalaz specifičnih protutijela ili dokaz genoma pojedinih uzročnika riješiti dijagnozu.

Najbitnije je međutim razlikovati mononukleozu od malignih limfoproliferativnih bolesti kao što su akutna limfocitna leukemija, ne-Hodgkinovi i Hodgkinovi limfomi. Diferencijalnodijagnostički se u tim slučajevima kao prva pretraga treba učiniti citološka punkcija limfnog čvora, koja će u 95% slučajeva otkloniti sumnju na leukozu pokazujući sliku nespecifične reaktivne hiperplazije limfnog tkiva uz brojne

transformirane limfne stanice. U slučaju daljnje nedoumice pomoći će imunofenotipizacija limfocita u perifernoj krvi, koja će kod EBV-mononukleoze pokazati karakterističnu dominaciju CD4/CD8-limfocita. Kod dvojbjenih slučajeva daljnja obrada uključuje punkciju koštane srži i eksciziju limfnog čvora.

## Liječenje

Učinkovitog antivirusnog lijeka još nema. Aciklovir i famciklovir smanjuju replikaciju virusa, ali ne utječu na pojavu simptoma, trajanje bolesti i pojavu komplikacija.

Ostala simptomatska terapija uključuje mirovanje dok postoji značajno povećanje slezene, primjenu sredstava za snižavanje temperature, analgetika i nadoknade tekućine, kašastu hranu dok traje jaka grlobolja.

Antibiotici ne utječu na tijek infektivne mononukleoze, osim u slučajevima bakterijske superinfekcije u ždrijelu. Kortikosteroidi se primjenjuju u slučajevima opstrukcije gornjih dišnih putova, masivne splenomegalije, trombocitopenije, hemolitičke anemije, hemofagocitnog sindroma, mioperikarditisa i komplikacija u SŽS-u. Daju se u dozi 1 mg/kg/dan *per os* prednizona tijekom 1 do 2 tjedna.

## Prognoza

Infektivna mononukleza uzrokovana EBV-om je samoizlječiva bolest u imunokompetentnih osoba, praćena potpunim ozdravljenjem u 95% slučajeva.

## Citomegalovirusne infekcije

### Definicija

Jedan je od najintrigantnijih predstavnika porodice *Herpesvirida*, koji uzrokuje širok spektar bolesti u imunokompetentnih te osobito imunokompromitiranih bolesnika. Filogenetski je jedan od najstarijih virusa uopće, pa mu je duga koevolucija omogućila fantastičnu prilagodbu svom prirodnom domaćinu – čovjeku.

### Karakteristike virusa

CMV je pripadnik potporodice beta-herpesvirida (HHV5). Virus ima ikozaedralni oblik, veličine 230 nm, a njegov genom čini dvolančana linearna molekula DNK, načinjena od 213.000 parova baza, koji nose gensku poruku za sintezu osamdesetak virusnih proteina (11).

Ciljne stanice za CMV su leukociti, neutrofilni i monociti te endotelne i različite epitelne stanice. Danas se smatra da kao receptor za virus služi beta<sub>2</sub>-mikroglobulinska molekula na površini tih stanica.

CMV-replikacija je kompleksan proces koji se zbiva u nekoliko faza u jezgri stanice domaćina uz sukcesivnu ekspresiju različitih gena. Prema redoslijedu ekspresije razlikuju se

tako neposredno rani genski produkti koji reguliraju sam proces prepisivanja, zatim rani, koji reguliraju sintezu DNK kao DNK-polimeraza i konačno kasni genski produkti koji su strukturni proteini virusa.

## Epidemiologija

Čovjek je jedini domaćin ovom virusu, koji je proširen po čitavom svijetu tako da 50–85% sveukupne populacije stvori protutijela na CMV do 40. godine života. Virus se prenosi direktnim kontaktom s osobe na osobu tjelesnim sekretima poput sline, mokraće ili spolnim putem. Nakon primarne infekcije koja u imunokompetentnog domaćina najčešće prolazi klinički neprimjetno, slijedi doživotan period latencije, gdje kao rezervoar virusa služe stanice mononuklearno-fagocitnog sustava (MFS), kao i matične stanice koštane srži, ali nema sinteze kompletnih virusnih čestica. No kao i u drugih herpesvirusa uvijek je moguća povremena reaktivacija virusa, uz ponovnu sintezu infektivnih viriona, ali bez kliničkih manifestacija.

Primoinfekcija i reaktivacija virusa u osoba s oštećenom staničnom imunosti dovest će do teških oblika bolesti.

Novorođenčad se mogu zaraziti intrauterino, perinatalno prolaskom kroz porođajni kanal CMV-pozitivne majke ili postnatalno majčinim mlijekom ili slinom. U dobi malog i školskog djeteta do infekcije dolazi putem sline, dok je u adolescentnoj i odrasloj dobi najčešći prijenos spolnim putem. Također je moguć prijenos pripravcima krvi ili prigrodom transplantacije koštane srži i solidnih organa.

Prospektivne studije su pokazale da se u 38–96% transplantiranih bolesnika javlja aktivna CMV-infekcija. Pri tom se može raditi o primarnoj infekciji, reaktivaciji ili reinfekciji.

## Patogeneza

Virus najčešće ulazi kroz sluznicu orofarinksa ili genitalnog trakta. Nakon relativno duge inkubacije od 4 do 8 tjedana dolazi do značajne viremije pri čemu se virus uglavnom zadržava u leukocitima periferne krvi i može dospjeti u sve organe, a eliminacija aktivne infekcije ovisi o T-limfocitima, ponajprije aktivaciji adekvatnoga citotoksičnog (CD8) odgovora.

## Patologija

Slične lezije CMV uzrokuje kod oboljele novorođenčadi i imunokompromitiranih odraslih osoba. Stanice inficirane CMV-om pokazuju citopatski učinak; povećane su, sadržavaju velike tamne intranuklearne inkluzije, okružene svijetlim rubom do jezgrine membrane (fenomen "bivoljeg oka") te sitnijim bazofilnim inkluzijama u citoplazmi.

## Klinička slika

### Imunokompetentne osobe

CMV-infekcija najčešće prolazi klinički neupadljivo ili dovodi do sindroma infektivne mononukleze, koji je po kliničko-hematološkoj i imunofenotipskoj konstelaciji limfocita periferne krvi nemoguće razlikovati od EBV-mononukleoze. Oko 10% mononukleozu uzrokovano je CMV-om.

Rjeđe su kliničke slike kada dominira zahvaćenost jednog organa, kao npr. CMV-hepatitis, neuritis, sindrom Guillian-Barré, a katkad se može manifestirati samo dugotrajnim febrilnim stanjem.

Svi su ti oblici bolesti samoizlječivi i obično ne ostavljaju trajne posljedice. Nisu opisane zasebne kliničke manifestacije na urogenitalnom traktu.

### Kongenitalna CMV-infekcija

Oko 10% djece biva zaraženo virusom tijekom trudnoće, ili perinatalno, no svega 1% zaraženih ima i simptome bolesti. Transplacentarna infekcija virusom može se dogoditi za vrijeme primoinfekcije majke (češće) ili prilikom reaktivacije virusa. Primarna infekcija majke rezultirat će u 30% slučajeva infekcijom ploda, od toga će 10% biti simptomatsko.

Rekurentna infekcija dovodi do infekcije ploda u 2–10%, a manje od 1% novorođenčadi ima simptome bolesti. Posljedica intrauterine infekcije može biti pobačaj, smrt fetusa, rođenje djeteta s različitim kongenitalnim malformacijama ili simptomima generalizirane CMV-infekcije.

Najčešći simptomi prenatalne infekcije su hepatosplenomegalija, ikterus uz biokemijske znakove hepatitisa, limfadenopatija, korioretinitis, mikrocefalija, pareze ili paralize pojedinih živaca. Vrlo često se u te djece opažaju promjene u krvnoj slici poput anemije ili trombocitopenije, a nije rijetka ni pancitopenija.

Katkad se simptomi CMV-infekcije uočavaju tek kasnije poput zaostajanja u rastu, gluhoće, smetnji vida itd.

Do perinatalne infekcije dolazi kontaktom s majčinom krvlju, vaginalnim sekretom tijekom samog porođaja ili kasnije putem majčina mlijeka ili sline. Ovako akvirirane infekcije su najčešće asimptomatske, mogu se klinički očitovati pojavom hepatitisa ili sindroma mononukleoze u malog djeteta.

### Imunokompromitirane osobe

Teške i smrtonosne infekcije CMV uzrokuje u osoba s oštećenjem stanične imunosti.

Pritom se donekle razlikuju kliničke slike u osoba imunosuprimiranih zbog transplantacije organa ili koštane srži od onih s HIV-infekcijom.

## Dijagnostički postupak

Dijagnostika CMV-infekcije jedno je od najzahtjevnijih područja dijagnostike virusnih bolesti uopće. Dostupne su

različite metode i bitno je poznavati indikacije za primjenu pojedinih.

### Kultivacija

Omogućuje detekciju živih, infektivnih viriona. Moguća je kultivacija iz krvi, urina, sline, mlijeka, bioptičkih, autopsijskih materijala. Citopatski učinak javlja se 5–7 dana nakon nasadivanja, što ovisi dakako o koncentraciji virusa u uzorku.

Značenje izolata za kliničara ovisi o vrsti uzorka. Virus može biti "aktivan" u urinu ili slini, a da se ne radi o aktualnoj CMV-leziji tog organa. Ako se pak virus kultivira iz bronhoalveolarnog lavata, vjerojatnost da se radi o klinički značajnoj infekciji pluća vrlo je velika.

### Detekcija virusnih antigena

Sastoji se u detekciji tzv. ranih antigena u leukocitima periferne krvi, dakle onih koji se javljaju prije pojave intenzivne replikacije virusa, oni su posljedica pojačane transkripcije virusne DNK.

### Detekcija i kvantifikacija virusne DNK (molekularni testovi)

Virusna DNK može se uspješno detektirati tzv. molekularnim amplifikacijskim testovima poput lančane reakcije polimerazom (PCR – polymerase chain reaction) ili testovima amplifikacije signala.

Značajna viremija uvijek prethodi nekoliko dana razvoju kliničkih znakova lezije ciljnog organa, pa ovi testovi imaju visoku prediktivnu vrijednost i bitni su za pravodobnu primjenu terapije, poglavito u imunosuprimiranih osoba. Kvantifikacija CMV DNK može se određivati u leukocitima periferne krvi ili u plazmi. Bitno je da se za svakog bolesnika kvantifikacija obavlja istom metodom i u istovjetnom uzorku.

### Detekcija stanica sa specifičnim citopatskim učinkom

Detekcija stanica sa specifičnim citopatskim učinkom u citološkim preparatima urina obojenim po May-Grünwald-Giemsu (MGG) ili Papanicolaouovom metodom ima vrlo slabu osjetljivost i ne preporučuje se za dokaz aktivnosti infekcije.

### Detekcija protutijela (serološki odgovor)

Imunoenzimatskim testovima (ELISA) moguće je popratiti stvaranje IgM i IgG-klase specifičnih protutijela. Pojava IgM-protutijela upućuje na akutnu infekciju u imunokompetentnih osoba. IgG-protutijela javljaju se prosječno 1–3 tjedna kasnije. Moguće su i tzv. anamnestičke reakcije, ponovna pojava IgM-protutijela, uz IgG, npr. kod infekcije EBV-om u sklopu poliklonske aktivacije različitih klonova B-limfocita.

Međutim u imunosuprimiranih osoba imunosni odgovor je slab, pa se nakon reaktivacije virusa ne viđa pojava IgM-

-protutijela, ni porast titra IgG-protutijela, zato serološke metode nemaju dijagnostičko značenje glede aktivne infekcije.

### Imunoprofilaksa

Cjepivo za sada ne postoji. Klinički pokusi sa živim atenuiranim cjepivom nisu pokazali zadovoljavajuću zaštitu za čovjeka. U tijeku su pokušaji razvoja cjepiva koja bi sadržavala samo pojedine proteine ovojnice.

Na tržištu postoje CMV-hiperimunoglobulini (CMVlg), koji se mogu dati kao profilaksa seronegativnim osobama, no nema nedvojbenog dokaza o definitivnoj učinkovitosti ovog preparata, koji je vrlo skup.

### Liječenje

Liječenje CMV-mononukleoze u imunokompetentnih osoba je simptomatsko.

Antivirusno liječenje indicirano je kod dokazane CMV-infekcije u imunokompromitiranih osoba.

Ganciklovir je lijek izbora za profilaksu i liječenje aktivne CMV-infekcije (12). Kemijski, radi se o cikličkom analogu nukleozida gvanina, koji prolazi fosforilaciju u stanicama inficiranim CMV-om i kao takav postaje lažni supstrat DNK-polimerazi te dovodi do prekida sinteze lanca DNK. Postoje pripravci za parenteralnu i peroralnu primjenu. Terapija se obično započinje parenteralno u dozi 5 mg/kg TT 2x na dan, a traje minimalno 3 tjedna, po mogućnosti uz tjedno praćenje viremije. Postoje i pripravci za intraokularnu aplikaciju kod CMV-retinitisa. Ganciklovir ne eradicira CMV, pa su rekurentne infekcije česte, a liječe se kao i inicijalne epizode.

Nuspojave ganciklovira su mijelosupresija i nefrotoksičnost, koje regrediraju nakon prestanka terapije. Ganciklovir se smatra potencijalno teratogenim lijekom.

Sve češće se opisuje pojava rezistencije na ganciklovir.

Valganciklovir je peroralni pripravak ganciklovira koji ima bolju bioraspodjelu nakon peroralne primjene od samog ganciklovira, pa se danas primjenjuje u profilaksi nakon transplantacije solidnih organa, ili kao nastavak liječenja nakon parenteralne terapije intersticijske pneumonije ili hepatitisa.

U slučaju neučinkovitosti ganciklovira može se primijeniti foskarnet, nekompetitivni inhibitor DNK-polimeraze. Klinička iskustva s ovim lijekom još su skromna, dovodi do brojnih nuspojava, najčešće lezije bubrega, konvulzija, elektrolitnog disbalansa.

Aciklovir inhibira CMV-replikaciju samo pri visokim koncentracijama u plazmi, koje se klinički teško postižu, pa se u pravilu ne upotrebljava za liječenje CMV-infekcije, jer ima 100x slabiju učinkovitost protiv CMV-a u usporedbi s ganciklovrom.

## Humani herpesvirus tip 8

HHV-8 je posljednji otkriveni humani herpesvirus važan zbog svoje povezanosti s nekim humanim neoplazmama, posebice s Kaposijevim sarkomom.

Kaposijev sarkom zbog svojega rijetkog pojavljivanja, uglavnom sporog razvoja i javljanja pretežno kod muškaraca u Istočnoj Europi i u mediteranskoj regiji, gotovo cijelo jedno stoljeće nije pobuđivao osobitu pozornost. Tek kada je primijećena njegova endemska prisutnost i agresivna narav osobito među djecom u zemljama Istočne Afrike, a pogotovo nakon otkrivanja HIV-a te česte pojave Kaposijeva sarkoma kod inficiranih homoseksualnih muškaraca, postao je predmetom detaljnijih istraživanja. Tek 1994. godine otkrivene su DNK-sekvence HHV-8 u Kaposijevu sarkomu (13). Usprkos brojnim istraživanjima, pitanje epidemiologije i patogeneze HHV-8-infekcije nije još potpuno razjašnjeno.

### Karakteristike virusa

Po strukturi, organizaciji genoma i ekspresiji HHV-8 pripada gama-herpesvirusima kao i EBV. Genom sadržava 141.000 parova baza sa gotovo 100 gena. Mnogi su geni homologni regulacijskim genima eukariotskih stanica s ekspresijama za vezanje komplementa, citokina i kemokina.

HHV-8 može uzrokovati litičku i latentnu infekciju. U litičkoj infekciji dolazi do umnažanja viriona u zaraženoj stanici te njihova oslobađanja nakon lize stanice. Za latentnu infekciju karakteristična je ekspresija gena koji potiču preživljavanje stanice, što je jedna od karakteristika malignih bolesti (14).

### Patogeneza

Mjesta replikacije i perzistencije HHV-8 nisu definirana, no budući da se virusna DNK može dokazati u slini, spermiji i mononuklearnim stanicama krvi, smatra se da u diseminaciji virusa sudjeluju leukociti. Mehanizmi kojima HHV-8 sudjeluje u nastanku Kaposijeva sarkoma nisu još potpuno jasni, no smatra se da bitnu ulogu imaju geni koje kodira HHV-8, a homologni su staničnim genima koji sudjeluju u regulaciji staničnog ciklusa, produkciji citokina, angiogenezi i sl.

### Epidemiologija

Za razliku od drugih herpesvirusa, HHV-8 ne uzrokuje ubikvitarnu infekciju, već njegova prevalencija varira ovisno o geografskom području. Najveća seroprevalencija je u supsaharskoj Africi (50%), potom u mediteranskoj regiji (10–30%). U zemljama sjeverne Europe i Americi prevalencija je oko 5%. Iako je seroprevalencija u općoj populaciji u SAD-u niska, 15–20% HIV-negativnih te 40% HIV-pozitivnih homoseksualnih muškaraca je HHV-8-seropozitivno. Među osobama oboljelim od Kaposijeva sarkoma čak 90–100% ima protutijela na HHV-8.

Za sada su poznata dva glavna puta prijenosa HHV-8: spol-

ni, uglavnom kod muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima te nespolni, u endemskim područjima.

U SAD-u i zemljama sjeverne Europe HHV-8 se prenosi uglavnom spolnim putem, s time da je seroprevalencija veća kod osoba koje imaju veći broj spolnih partnera ili neku drugu spolno prenosivu bolest (15). Više od 95% slučajeva Kaposijeva sarkoma u bolesnika s HIV-infekcijom javlja se kod muških homoseksualnih osoba, odnosno 7–14 puta češće nego u osoba koje su HIV-infekciju akvirirale nespolnim putem. Kod žena s HIV-infekcijom Kaposijev sarkom pojavljuje se 3–4 puta češće ako su imale seksualne odnose s biseksualnim muškarcima.

Drugi način prijenosa je sličan prijenosu ostalih gama-herpesvirusa poput EBV-a. Nekoliko je studija pokazalo visoku seroprevalenciju HHV-8 među djecom u Africi prije puberteta, sugerirajući nespolni put prijenosa (16). Zajednički faktor za oba puta prijenosa mogla bi biti slina.

Razine HHV-8 DNK nađene u slini više su od onih u analnim i genitalnim uzorcima (15).

Vertikalni put prijenosa, kao i prijenos putem transplantacije solidnih organa opisani su, ali su rijetki.

### Kliničke manifestacije

#### Kaposijev sarkom

Očituje se pojavom jedne ili više vaskularno-nodularnih promjena na koži, sluznicama i visceralnim organima, osobito plućima i hepatobilijarnom traktu.

Kutane lezije opisuju se kao makularne, papularne ili nodularne eflorescencije ljubičaste do smeđe boje koje su gotovo uvijek palpabilne te nisu bolne na dodir. Obično se javljaju na donjim ekstremitetima, glavi i vratu. Zahvaćanje plućnog parenhima ima lošu prognozu.

Histološki je građen od vretenastih i endotelinih stanica, ekstravazata eritrocita i promjenljive upalne komponente. U Kaposijevu sarkomu s vretenastim stanicama uvijek se može dokazati HHV-8 DNK, a 1–5% stanica, koje su inficirane s HHV-8, podliježe litičkoj razgradnji.

Postoje četiri oblika Kaposijeva sarkoma:

1. Klasični oblik javlja se obično kod starijih pacijenata podrijetlom iz zemalja Mediterana, istočne Europe te arapskog podrijetla. Tijek bolesti je indolentan, a karakteriziran je lezijama na donjim ekstremitetima. Zahvaćanje visceralnih organa nije često.
2. Endemski oblik javlja se u zemljama supsaharske Afrike, a klinička se slika razlikuje u odraslih i djece. U odraslih pacijenata klinička je slika slična klasičnom obliku Kaposijeva sarkoma. Kod djece mlađe od 10 godina bolest se manifestira agresivnim tijekom, multifokalnim zahvaćanjem limfnih čvorova, obično bez kutanih lezija.
3. Epidemijski oblik javlja se kod pacijenata s uznapredovalom HIV-infekcijom i smatra se indikatorskom bolesti AIDS-a. Mukokutane lezije se, osim na donjim ekstremitetima, često javljaju u usnoj šupljini i na genitalijama. Zahvaćanje visceralnih organa je često. Epidemijski Kaposijev sarkom je najagresivniji oblik bolesti.



4. Kaposijev sarkom kod pacijenata primatelja transplantata solidnih organa koji su pod imunosupresijom. Češće se javlja kod pacijenata s transplantiranim bubregom, a zahvaćanje visceralnih organa je često.

Kaposijev sarkom rijetko direktno dovodi do smrtnog ishoda pacijenata s HIV-infekcijom, osim kod pacijenata sa zahvaćanjem plućnog parenhima.

### Primarni efuzijski limfom tjelesnih šupljina

Javlja se kao rijetka i agresivna forma limfoma B-stanica kod bolesnika s HIV-infekcijom. Efuzija zahvaća pleuralnu, perikardijalnu i peritonealnu šupljinu. Stanice iz limfomatoznih efuzija latentno su inficirane s HHV-8, no mogu se kemijski inducirati na proizvodnju infektivnih virusnih čestica.

### Castlemanova bolest

Radi se o angio-folikularnoj limfonodalnoj hiperplaziji, koja se javlja u dvije forme, kao lokalizirana benigna forma, koja se rješava jednostavnom kirurškom ekscizijom, i kao multicentrična, agresivna i obično smrtonosna Castlemanova bolest, koja nosi rizik od infektivnih komplikacija, razvoja malignog limfoma i Kaposijeva sarkoma. Obično je udružena s HIV-infekcijom. U gotovo svim slučajevima može se dokazati HHV-8 DNK.

### Dijagnoza

HHV-8 može se dokazati serološkim metodama (protutijela na antigene litičkog ciklusa i antigene latencije) i lančanom

reakcijom polimerazom (PCR) kojom dokazujemo HHV-8 DNK. Ako postoji klinička sumnja na Kaposijev sarkom, potrebno je učiniti biopsiju lezije. Također treba pratiti broj CD4+ limfocita i razinu HIV RNK u plazmi kod bolesnika s HIV-infekcijom. Kod bolesnika sa zahvaćanjem visceralnih organa može se učiniti radiološka i endoskopska dijagnostika.

**Liječenje.** Replikaciju HHV-8 obustavlja cidofovir, donekle foskarnet i ganciklovir, dok aciklovir ne utječe na replikaciju HHV-8. Za sada antivirusni lijekovi nemaju definiranu ulogu u liječenju malignoma kojima je pridružena infekcija s HHV-8.

Liječenje Kaposijeva sindroma treba biti individualno. Primjena antiretrovirusnog liječenja u kontroli HIV-infekcije sastavni je dio terapije Kaposijeva sarkoma. U lokalnoj terapiji rabe se radioterapija, primjena kemoterapeutika u lezije ili primjena lasera. Sistemno liječenje indicirano je kod proširene ili simptomatske visceralne bolesti te brzo napredujućih mukokutanih oblika bolesti. U sistemnom liječenju rabimo interferon alfa te citostatike.

## Zaključak

Spolno prenosive infekcije i bolesti uzrokuju poglavito herpes simpleks virusi 1 i 2, dok se citomegalovirus, Epstein-Barrov virus te humani herpesvirus 8 mogu prenijeti spolnim putem, iako rjeđe nego drugim putovima prijenosa te uglavnom ne uzrokuju kliničke manifestacije na urogenitalnom sustavu.

*Literatura*

1. COREY L. Herpes simplex virus. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005,1762–80.
2. Genital Herpes Sexually Transmitted diseases. <http://www.cdc.gov/std/Herpes/default.htm>
3. BOŽINOVIĆ D. Herpes simplex virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija, 1. izd. Zagreb: Profil International; 2006, 391-400.
4. ROPER WL i sur. Sexually Transmitted Diseases - Treatment Guidelines, 2006. MMWR 2006;55. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/rr5511.pdf>
5. JOHANNSEN EC, SCHOOLEY RT, KAYE KM. Epstein-Barr Virus (Infectious mononucleosis). U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005, 1801-20.
6. SIXBEY JW, LEMON SM, PAGANO JS. A second site for Epstein-Barr virus shedding: the uterine cervix. Lancet 1986; 2:1122–4.
7. ISRAELE V, SHIRLEY P, SIXBEY JW. Excretion of the Epstein-Barr virus from the genital tract of men. J Infect Dis 1991; 163:1341–3.
8. HIGGINS CD, SWERDLOW AJ, MACSWEEN KF i sur. A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes. J Infect Dis 2007; 195:474–82.
9. THOMAS R, MACSWEEN KF, McAULAY K, CLUTTERBUCK D, ANDERSON R, HIGGINS CD i sur. Evidence of shared Epstein-Barr viral isolates between sexual partners, and low level EBV in genital secretions. J Med Virol 2006 Sep;78(9):1204-9.
10. RAKUŠIĆ S, VINCE A, ŽIDOVEC S, ČULIG Z, LEPUR D, MIŠE B. Vrijednost imunofenotipizacijskog profila limfocita periferne krvi u dijagnostici sindroma infektivne mononukleoze (CMV, EBV). Infektol Glasn 2000;20(1):5-7.
11. CRUMPACKER CS, WADHWA S. CYTOMEGALOVIRUS. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 1786-800.
12. NOBLE S, FAULDS D. Ganciclovir. An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Drugs 1998;56:115-46.
13. CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN MS i sur. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994;266:1865-9.
14. KAYE KM. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (Human Herpesvirus Type 8). U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 1827-32.
15. PAUK J, HUANG ML, BRODIE SJ i sur. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. N Engl J Med. 1998;338:948-54.
16. ANDREONI M, EL-SAWAF G, REZZA G i sur. High seroprevalence of antibodies to human herpesvirus 8 among Egyptian children: Evidence of nonsexual transmission. J Natl Cancer Inst 1999;91:465-9.