

Συνήθεις ιογενείς λοιμώξεις του στόματος

Β. Καραθανάση¹, Μ. Μπουραζάνη¹, Χ. Ορφανού¹, Σ. Τιτσινίδης¹, Κ. Τόσιος², Ν. Σπανάκης¹, Γ. Βρυώνη¹

¹Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

²Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών



Περίληψη

Η στοματική κοιλότητα ως ανοιχτή πύλη του οργανισμού αποτελεί προσφιλές πεδίο εγκατάστασης λοιμώξεων ποικίλης αιτιολογίας. Ειδικότερα, οι ιογενείς λοιμώξεις προσβάλλουν συχνά το στοματικό βλεννογόνο είτε ως μέρος συστηματικής λοίμωξης είτε εντοπισμένα. Οι συχνότερες ιογενείς λοιμώξεις του στόματος αφορούν στους ερπητοϊούς, τους εντεροϊούς και τους ιούς του ανθρωπίνου θηλώματος. Μεταξύ των ερπητοϊών ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1), ο ιός της ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) και ο Epstein-Barr (EBV) προσβάλλουν συχνότερα τη στοματική κοιλότητα. Ο HSV-1 και ο VZV εμφανίζονται κυρίως με τη μορφή φυσαλίδων που ρήγνυνται και καταλείπουν επώδυνες διαβρώσεις. Ο EBV στα πλαίσια λοιμώδους μονοπυρήνωσης μπορεί να προκαλέσει φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, περιαμυγδαλικά αποστήματα, ελκονεκρωτική ουλίτιδα και άτυπες εξελκώσεις ή πετέχειες της υπερώας ενώ παράλληλα αποτελεί το αίτιο της τριχωτής λευκοπλακίας, μιας ανώδυνης λευκωπής αλλοίωσης των πλάγιων χειλέων της γλώσσας η οποία αποτελεί παθολογικό εύρημα της HIV λοίμωξης. Από τους εντεροϊούς συνηθέστερα οι ιοί coxsackie είναι εκείνοι που προσβάλλουν το στόμα προκαλώντας την ερπητική κυνάγχη και τη νόσο στόματος-χειρών-ποδιών που συνίσταται στην ταυτόχρονη εμφάνιση του χαρακτηριστικού κηλιδο-βλατιδο-φυσαλιδώδους εξανθήματος στα εν λόγω μέρη του σώματος. Τέλος, η λοίμωξη του στόματος από τους ιούς HPV γίνεται κυρίως μέσω της σεξουαλικής επαφής και οδηγεί στην ανάπτυξη είτε καλοήθων ογκόμορφων βλαβών (θηλώματα, κονδυλώματα) είτε του ακανθοκυτταρικού καρκίνου του στόματος ανάλογα με

το στέλεχος που εμπλέκεται στη λοίμωξη. Η διάγνωση της ιογενούς στοματικής λοίμωξης τίθεται βάσει του λεπτομερούς ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και των ενδεδειγμένων εργαστηριακών εξετάσεων. Η γνώση των συνηθέστερων στοματικών ιογενών λοιμώξεων είναι απαραίτητη καθώς μπορεί να αποτελούν το πρώτο κλινικό σημείο εκδήλωσης συστηματικής νόσου. Συνεπώς, η ορθή και έγκαιρη διάγνωση της ιογενούς στοματικής λοίμωξης συμβάλλει στην επιτυχέστερη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς καθώς και στη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας της ζωής του.



Λέξεις κλειδιά

στοματική λοίμωξη, HSV, EBV, Coxsackie, HPV

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Βασιλική Καραθανάση

Μαυρομυχάλη 167,

Τ.Κ. 11472, Αθήνα

Τηλ.: 210-6427179

Email: vasia1996@yahoo.com

Εισαγωγή

Το στόμα αποτελεί μία από τις κυριότερες ανοιχτές πύλες του οργανισμού που επιτελεί πολυάριθμες και ποικίλες λειτουργίες με αποτέλεσμα να συνιστά σύνηθες προσφιλές πεδίο ανάπτυξης λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις του στόματος μπορεί να προκαλούνται από βακτήρια, ιούς, μύκητες και παράσιτα. Οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν ένα σημαντικό μέρος της παθολογίας του στόματος, συνήθως είναι μεταδοτικές και ενίοτε μπορούν να παρέχουν πληροφόρηση σχετικά με την αμυντική κατάσταση του ασθενούς ή την παρουσία υποκείμενου νοσήματος (π.χ. κακοήθεια, AIDS).

1. Ερπητοϊός

Ο όρος ερπητοϊός προέρχεται από την ελληνική λέξη «έρπω» που αναφέρεται σε αυτόν που μετακινείται «σερνόμενος»¹ και κατ' επέκταση σε εκείνον που μετακινείται αργά και με κόπο. Οι ερπητοϊοί που προσβάλλουν τον άνθρωπο (*Human Herpes Viruses-HHV*) συνιστούν μία οκταμελή οικογένεια στην οποία περιλαμβάνονται οι ιοί του απλού έρπητα τύπου 1 και 2 (*Herpes Simplex Virus-1,-2, HSV-1,-2*), ο ιός της ανεμευλογιάς-ζωστήρα (*Varicella-Zoster Virus, VZV/HHV-3*), ο ιός Epstein-Barr (*EBV/HHV-4*), ο κυτταρομεγαλοϊός (*Cytomegalovirus-CMV/HHV-5*) και οι ανθρώπινοι ερπητοϊοί HHV-6,-7 και -8^{2,3,4}. Από το σύνολο των ανθρώπινων ερπητοϊών οι HSV-1, VZV και EBV προκαλούν συνηθέστερα στοματικές λοιμώξεις με ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον.

1.1. Ιός του απλού έρπητα - 1 (*Herpes Simplex Virus -1, HSV-1*)

Ο HSV-1 είναι ένας DNA ιός που μεταδίδεται κυρίως με το σάλιο ή μέσω ενεργών στοματικών και περι-

στοματικών βλαβών και μπορεί να προκαλέσει την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ερπητική λοίμωξη του στόματος, γνωστή ως ερπητική ουλοστοματίτιδα^{5,6,7}. Σπανιότερα, μπορεί να ενοφθαλιστεί στη στοματική κοιλότητα ο HSV-2 μέσω στοματογεννητικής επαφής προκαλώντας ανάλογες βλάβες με τον HSV-1⁷.

Η πρωτοπαθής λοίμωξη από τον HSV-1 παρατηρείται συνηθέστερα στην παιδική ηλικία και η κλινική της εκδήλωση είναι είτε θορυβώδης είτε ήπια⁸. Στην πρωτοπαθή ερπητική ουλοστοματίτιδα το άτομο εμφανίζει πολλαπλές φυσαλίδες σε διάφορες θέσεις του στοματικού βλεννογόνου, όπως η ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας, η υπερώα, τα ούλα και ο χειλικός βλεννογόνος. Οι φυσαλίδες γρήγορα ρήγνυνται καταλείποντας επώδυνες διαβρωτικο-ελκωτικές βλάβες, οι οποίες με την πάροδο του χρόνου καλύπτονται από κιτρινωπή ψευδομεμβράνη, ενίοτε αιμορραγική^{7,8,9} (Εικόνα 1). Ο ασθενής εμφανίζει επίσης πυρετική κίνηση (38-38.5°C), λεμφαδενίτιδα, δυσκαταποσία, δυσφαγία, κακουχία και αδυναμία⁷. Τις πρώτες ημέρες της λοίμωξης ενδέχεται ο αναφερόμενος πόνος και ερεθισμός από την περιοχή της μαλθακής υπερώας σε συνδυασμό με την πυρετική κίνηση να εκληφθούν εσφαλμένα ως φαυρρυγοαμυγδαλίτιδα με αποτέλεσμα τη μη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς^{7,9}. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία όταν ο ασθενής είναι μικρής ηλικίας, καθώς τα παιδιά με πρωτοπαθή HSV-1 λοίμωξη λόγω των εξαιρετικά επώδυνων στοματικών βλαβών παρουσιάζουν έντονη δυσκατοποσία με συνεπακούλουθο κίνδυνο ανάπτυξης αφυδάτωσης⁸.

Συνήθως, ο ιός αυτοπεριορίζεται μετά από 2 εβδομάδες περίπου και στη συνέχεια παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα γάγγλια του τρίδυμου νεύρου. Η αναζωπύρωση του HSV-1 συνιστά τη δευτεροπαθή ερπητική ουλοστοματίτιδα, η οποία παρατηρείται όταν μειωθεί η αμυντική κατάσταση του ατόμου π.χ. στρες, έκθεση σε ακραίες θερμοκρασίες, κακή διατροφή, κάπνισμα, προηγηθείσα οδοντιατρική θεραπεία, έμμηνος ρύση, αλλεργία, τραύμα, εγκυμο-



Εικόνα 1. Πρωτοπαθής λοίμωξη από τον HSV-1 σε γυναίκα ηλικίας 21 ετών. Παρατηρούνται συρρέουσες ελκώσεις με ανώμαλα, δενδριτικά όρια στο βλεννογόνο του κάτω χείλους και στα προσπεφυκτά ούλα της κάτω γνάθου. Αντίστοιχες ελκωτικές βλάβες αναπτύχθηκαν στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων οι οποίες καλύπτονται από αιμορραγικές εφελκίδες.



Εικόνα 2. Γυναίκα ηλικίας 68 ετών επανήλθε με δευτεροπαθή ενδοστοματική λοίμωξη από τον HSV-1 2 ημέρες μετά από εργώδη οδοντική εξαγωγή του 17. Παρατηρούνται μικρές συρρέουσες διαβρωτικοελκωτικές βλάβες στη σκληρά υπερώα αντίστοιχα με τη θέση του 17.

σύνη ή ασθενείς με υποκείμενα συστηματικά νοσήματα όπως AIDS και καρκίνο^{6,7,10,11}.

Η δευτεροπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα εκδηλώνεται συνήθως με τη μορφή του επιχείλιου έρπητα και σπανιότερα με ενδοστοματική προσβολή. Στην περίπτωση του επιχείλιου έρπητα το άτομο αρχικά αναφέρει αίσθημα κνησμού το οποίο ακολουθείται από ήπια ερυθρότητα στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων και μετά από 2 ημέρες περίπου εμφανίζεται η χαρακτηριστική φυσαλίδα του ερπητοϊού, η οποία ρήγνυται και καταλείπει επώδυνη ελκωτική βλάβη καλυπτόμενη από εφελκίδα. Σε ανοσοεπαρκή άτομα η βλάβη αυτοιάται σε 7-10 ημέρες, ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους (π.χ. ογκολογικοί ασθενείς, μεταμοσχευμένοι, οροθετικοί, ασθενείς με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη) παρατηρούνται εκτεταμένες βλάβες των χειλέων με αυξημένη τάση υποτροπής^{12,13}.

Στη δευτεροπαθή λοίμωξη από HSV-1 με ενδοστοματική εντόπιση παρατηρούνται πολλαπλές μικρές φυσαλίδες, οι οποίες ρήγνυται καταλείποντας χαρακτηριστικές συρρέουσες εξελκώσεις με δενδριτικά ανώμαλα όρια^{6,12}. Η συχνότερη εντόπιση των βλαβών είναι απέναντι από τη μύλη του δεύτερου γομφίου της άνω γνάθου^{7,12} (Εικόνα 2). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο HSV-1 ως επιθηλιότροπος ιός προσβάλλει το επιθήλιο του στόματος στη μεν πρωτοπαθή λοίμωξη γενικευμένα, σε κερατινοποιημένο και μη κερατινοποιημένο επιθήλιο, ενώ στη δευτεροπαθή λοίμωξη προκαλεί διαβρωτικοελκωτικές βλάβες κυρίως σε κερατινοποιημένο επιθήλιο όπως σκληρά υπερώα, ούλα και ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας.

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς ερπητικής λοίμω-

ξης του στόματος τίθεται συνήθως κλινικά βάσει του ιστορικού και των χαρακτηριστικών φυσαλιδωδών βλαβών που αναπτύσσονται στο στοματικό βλεννογόνο. Σε περίπτωση που κριθεί απαραίτητο μπορεί να διενεργηθεί διαγνωστικός εργαστηριακός έλεγχος. Συχνότερα πραγματοποιείται η λήψη κυτταρολογικού επιχρίσματος από την περιοχή των στοματολογικών βλαβών μόνη της ή σε συνδυασμό με βιοψία. Σε αυτήν την περίπτωση παρατηρούνται τα χαρακτηριστικά επιθηλιακά κύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον ιό και εμφανίζουν ευμεγέθη πυρήνα (κοιλοκύτταρα) σε συνδυασμό με ενδοεπιθηλιακή ανάπτυξη φυσαλίδας και ακανθόλυση⁷.

Στο υλικό του επιχρίσματος ή στο δείγμα της ιστικής βιοψίας μπορεί να εφαρμοστεί άμεσος ανοσοφθορισμός, ενώ άλλες διαγνωστικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν μοριακές μεθόδους όπως την PCR (polymerase chain reaction) και ορολογικές τεχνικές. Μολονότι είναι θεωρητικά εφικτή η απομόνωση του ιού από ιστική καλλιέργεια αυτό δεν εφαρμόζεται στην πράξη καθώς προαπαιτείται η λήψη υλικού από ακέραιη φυσαλίδα κάτι που σπάνια παρατηρείται στο ενδοστοματικό περιβάλλον^{5,14}.

Θεραπευτικά, στη συμπτωματική πρωτοπαθή λοίμωξη από HSV-1 χορηγούνται συνήθως αντιικά σκευάσματα ακυκλοβίρης ή βαλακυκλοβίρης p.o. σε ημερήσια δόση 1 gr για ενήλικα ανοσοεπαρκή άτομα και για διάρκεια 5 ημερών, ενώ για ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (π.χ. οροθετικοί, μεταμοσχευμένοι, ογκολογικοί ασθενείς) απαιτείται συνήθως διπλασιασμός της δόσης και της διάρκειας θεραπείας^{7,8,15}.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η έγκαιρη και ορθή διά-

γνωση της ερπητικής λοίμωξης σε μικρά παιδιά ώστε να επέλθει συμπτωματική ανακούφιση, να αρθεί η δυσκαταποσία και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αφυδάτωσης του παιδιού⁸. Η αγωγή στοχεύει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη μείωση της διάρκειας των βλαβών.

Στη δευτεροπαθή λοίμωξη του στόματος συνήθως δεν απαιτείται κάποια θεραπευτική παρέμβαση σε ανοσοεπαρκή άτομα, ενώ η τοπική εφαρμογή ισταμινικής γέλης (π.χ. ακυκλοβίρης) μπορεί να βραχύνει τον κύκλο του ιού μόνο αν εφαρμοστεί στην πρώιμη φάση του κνησμού, πριν την εμφάνιση ορατών βλαβών^{15,16}.

Βασική οδηγία παραμένει η διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής και η αντικατάσταση της οδοντόβουρτσας μετά την αποδρομή της ερπητικής λοίμωξης, καθώς και η πλήρης αποφυγή επαφής των στοματικών βλαβών με γυμνά δάχτυλα τα οποία μπορεί ασυναίσθητα να αγγίξουν μετά τους οφθαλμούς. Σε αυτήν την περίπτωση υπάρχει η πιθανότητα ανάπτυξης ερπητικής παρονυχίας ή ερπητικής ενοφθαλμίτιδας, η οποία σε ακραίες καταστάσεις μπορεί να καταλήξει σε τύφλωση^{7,15}.

1.2. Ιός ανεμοβλογιάς – ζωστήρα (*Varicella Zoster Virus-VZV*)

Η πρωτοπαθής λοίμωξη από τον ιό VZV πραγματοποιείται συνήθως μέσω αεροσταγονιδίων ή άμεσης επαφής με την περιοχή των βλαβών και συνίσταται στην ανεμοβλογιά η οποία προσβάλλει συνηθέστερα παιδιά. Η νόσος εκδηλώνεται με το χαρακτηριστικό φυσαλιδώδες ερύθημα στο δέρμα του προσώπου και του κορμού συνοδευόμενο από κακουχία, φαρυγγίτιδα και ρινίτιδα¹⁷. Οι στοματικές και περιστοματικές βλάβες στην ανεμοβλογιά είναι συχνές και συνήθως προηγούνται της ανάπτυξης του γενικευμένου εξανθήματος. Χαρακτηριστικά, αναπτύσσονται πολλαπλές λευκωπές φυσαλιδώδεις βλάβες κυρίως στη μαλθακή υπερώα, στο ερυθρό κράσπεδο των χειλιών και στις παρειές οι οποίες ρήγνυνται καταλείποντας συρρέουσες εξελκώσεις που καλύπτονται από ψευδομεμβράνη, οι οποίες σε αντίθεση με τις βλάβες που προκαλεί ο HSV-1, είναι σχετικά ανώδυνες. Σε ήπιες περιπτώσεις οι στοματικές βλάβες είναι παρούσες στο 1/3 των προσβεβλημένων ατόμων και συνίστανται σε 1-2 ελκώσεις που επουλώνονται εντός 1-3 ημερών, ενώ σε βαρύτερες περιπτώσεις οι στοματικές εκδηλώσεις μπορεί να αντιστοιχούν σε πολυάριθμες ελκωτικές βλάβες (περίπου 30) οι οποίες επιμένουν για περίοδο 5-10 ημερών. Στη δεύτερη περίπτωση παρατηρείται μίγμα φυσαλιδών και ελκώσεων στο στοματικό βλεννογόνο^{18,19}.

Μετά την ανάπτυξη της ανεμοβλογιάς ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα νωτιαία γάγ-

γλια και όταν ενεργοποιηθεί ξανά προκαλείται ο ζωστήρας με την εμφάνιση χαρακτηριστικών κηλιδοφυσαλιδώδους εξανθήματος κατά μήκος της περιοχής διανομής του προσβεβλημένου αισθητικού νεύρου. Υπολογίζεται ότι το 10-20% των ατόμων θα εκδηλώσει κάποια στιγμή στη ζωή τους ζωστήρα, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους¹⁷.

Οι στοματικές βλάβες προκαλούνται όταν προσβληθεί το τρίδυμο νεύρο και μπορεί να εντοπίζονται είτε σε στέρεα προσφυόμενα στοματικό βλεννογόνο είτε σε κινητό. Οι βλάβες αντιστοιχούν σε πολλαπλές φυσαλίδες που ρήγνυνται καταλείποντας ελκώσεις καλυπτόμενες από κιτρινωπή ψευδομεμβράνη, οι οποίες σταματούν χαρακτηριστικά στη μέση γραμμή του στόματος. Αντίστοιχες φυσαλιδοελκωτικές βλάβες μπορεί να αναπτυχθούν στο σύστοιχο τμήμα του δέρματος του προσώπου^{7,20}. Επίσης, έχει καταγραφεί η πιθανότητα πρόκλησης σημαντικής οστικής νέκρωσης των γνάθων και απώλειας δοντιών οφειλόμενης σε προσβολή από τον έρπητα ζωστήρα²¹.

Η διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό της ανεμοβλογιάς-ζωστήρα είναι συνήθως κλινική καθώς ο ασθενής αναφέρει έκθεση στον ιό (μέσω επαφής με άτομο που νοσούσε) περίπου 3 βδομάδες πριν ο ίδιος αναπτύξει το χαρακτηριστικό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα. Αν κριθεί απαραίτητη η εργαστηριακή επιβεβαίωση μπορεί να απομονωθεί ο ιός από κυτταροκαλλιέργεια προερχόμενη από υγρό ακέραιης φυσαλίδας. Στην περίπτωση αυτή παρατηρούνται χαρακτηριστικές αλλοιώσεις των προσβεβλημένων κυττάρων παρόμοιες με αυτές που ανευρίσκονται στη λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα. Επίσης, μπορεί να εφαρμοστούν ορολογικές και μοριακές μέθοδοι (άμεσος ανοσοφθορισμός, PCR)⁷.

Θεραπευτικά δεν προτείνεται η χορήγηση κάποιου αντιικού σκευάσματος σε ανοσοεπαρκή παιδιά που εμφανίζουν ανεμοβλογιά, εκτός από υποστηρικτική αγωγή όπως αντιπυρετικά. Όμως, σε περίπτωση που προσβληθεί μεγαλύτερο ή ανοσοκατεσταλμένο άτομο από ανεμοβλογιά ή ζωστήρα τότε ενδείκνυται η χορήγηση αντιικών σκευασμάτων (π.χ. ακυκλοβίρη, βαλακυκλοβίρη, φαμικλοβίρη) σε δόση προσαρμοσμένη στη βαρύτητα της νόσου, στην ηλικία και στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς^{22,23}. Ειδικά στην περίπτωση του ζωστήρα προτείνεται η άμεση έναρξη της αντιικής αγωγής, αν είναι εφικτό εντός 2-3 ημερών προκειμένου να επιταχυνθεί η επούλωση των στοματικών βλαβών και να περιοριστεί το άλγος. Παράλληλα για την αντιμετώπιση της μεθερπητικής νευραλγίας έχει προταθεί πλήθος φαρμάκων εκτός από τα συνήθη αναλγητικά όπως επιφανειακά αναισθητικά, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά και κορτικοστεροειδή, η αποτελεσματικότητά των οποίων προκύπτει να είναι εξατομικευμένη^{23,24}.

1.3.Ιός Epstein-Barr (Epstein Barr Virus-EBV)

Ο ιός Epstein-Barr αναπτύσσει συνήθεις στοματικές εκδηλώσεις κυρίως στα πλαίσια πρόκλησης της λοιμώδους μονοπυρήνωσης, ενώ παράλληλα συνιστά αίτιο ανάπτυξης της τριχωτής λευκοπλακίας του στόματος, μιας στοματικής αλλοίωσης με ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον^{25,26,27}.

Η βαρύτητα και το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της λοιμώδους μονοπυρήνωσης ποικίλουν κυρίως βάσει της ηλικίας του ατόμου. Γενικά, αναφέρεται πυρετός, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, φαρυγγίτιδα, αδυναμία και ανορεξία²⁸. Ενδοστοματικά, παρατηρείται κυρίως διόγκωση της στοματοφαρυγγικής και περιαμυγδαλικής περιοχής, μερικές φορές με σχηματισμό αποστημάτων^{25,27}. Η γλωσσική αμυγδαλή ενδέχεται να διογκωθεί και να προκαλέσει απόφραξη της άνω αεραγωγού²⁹. Περίπου το 25% των ασθενών παρουσιάζουν ερυθρότητα και πετέχειες στη σκληρά και μαλακή υπερώα, οι οποίες αποδράμουν μετά από 1-2 ημέρες^{25,27}. Συνήθως, η νόσος αυτοπεριορίζεται μετά από 4-6 εβδομάδες και η θεραπευτική αντιμετώπιση συνίσταται κυρίως σε αντιπυρετικά και αναλγητικά σκευάσματα²⁸.

Στο πλαίσιο της λοιμώδους μονοπυρήνωσης έχει παρατηρηθεί η ανάπτυξη μίας βακτηριακής λοίμωξης, της ελκονεκρωτικής ουλίτιδας, η οποία χαρακτηρίζεται από νέκρωση και εσχαροποίηση των θηλών των ούλων που παρεμβάλλονται μεταξύ των δοντιών. Σε συνύπαρξη λοιμώδους μονοπυρήνωσης, η ελκονεκρωτική ουλίτιδα αντιστέκεται στη συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση^{27,30}.

Καθώς οι στοματικές βλάβες της λοιμώδους μονοπυρήνωσης δεν είναι παθογνωμονικές της νόσου απαιτείται περαιτέρω κλινικοεργαστηριακός έλεγχος προκειμένου να τεθεί η διάγνωση. Η κλασική εργαστηριακή διάγνωση της λοιμώδους μονοπυρήνωσης προκύπτει από την ορολογική δοκιμασία Paul-Bunnell κατά την οποία ανευρίσκονται τα ομώνυμα ετερόφιλα αντισώματα, ενώ στη γενική εξέταση αίματος παρατηρείται λευκοκυττάρωση και άτυπα λευκοκύτταρα στο περιφερικό αίμα^{26,28}.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η λοιμώδης μονοπυρήνωση υποχωρεί εντός 4-6 εβδομάδων και η αγωγή είναι κυρίως υποστηρικτική πχ χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών σκευασμάτων. Η αντιμετώπιση των στοματικών βλαβών είναι συντηρητική ενώ σε περίπτωση εμφάνισης έντονης φαρυγγίτιδας ή ελκονεκρωτικής ουλίτιδας μπορεί να χορηγηθούν με φειδώ αντιβιοτικά ή/και κορτικοστεροειδή. Συνήθως προτιμάται η χορήγηση μετρονιδαζόλης που κρίνεται πιο αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της επιμένουσας ελκονεκρωτικής ουλίτιδας, ενώ η πενικιλίνη έχει συσχετισθεί με ανάπτυξη δερματικού αλλεργικού ερυθρήματος σε έδαφος λοιμώδους μονοπυρήνωσης και για αυτό δεν προτιμάται^{7,27,30}.



Εικόνα 3. Τριχωτή λευκοπλακία χαρακτηριζόμενη από ασυμπτωματικές λευκές πλάκες που φέρονται παράλληλα μεταξύ τους και κάθετα προς τα πλάγια χείλη της γλώσσας σε νεαρό HIV (+) ασθενή. Η τριχωτή λευκοπλακία αποτέλεσε πρώιμο δείκτη ανάπτυξης AIDS στον ασθενή.

Η τριχωτή λευκοπλακία του στόματος εμφανίζεται με τη μορφή μη αποκολλώμενων λευκών πλακών ή γραμμών, οι οποίες φέρονται παράλληλα μεταξύ τους και κάθετα προς τα πλάγια χείλη της γλώσσας (Εικόνα 3). Είναι ασυμπτωματική βλάβη με υψηλή κλινική αξία, καθώς αποτελεί διαγνωστικό δείκτη οροθετικότητας και ανάπτυξης πλήρους AIDS^{31,32,33}. Σπανιότερα μπορεί να ανευρεθεί και σε άλλους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, κυρίως σε μεταμοσχευμένους. Ως ιογενής βλάβη οφειλόμενη στον Epstein-Barr, η τριχωτή λευκοπλακία ανταποκρίνεται πλήρως στη χορήγηση αντικών φαρμάκων, συνήθως όμως δε χρήζει αγωγής καθώς είναι ασυμπτωματική και δε σχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης επιθηλιακής δυσπλασίας ή καρκινώματος *in situ*²⁷.

Τέλος, ο EBV έχει συσχετιστεί με διάφορα κακοήγη νεοπλασμάτα που μπορούν να αναπτυχθούν στο στοματοφάρυγγα, όπως το λέμφωμα και το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα^{25,26,27}.

2. Εντεροϊοί

Οι εντεροϊοί παραδοσιακά ταξινομούνταν στους echoviruses, ιούς coxsackie A και B, και πολιοϊούς (polioviruses). Από το 1960 και μετά η ανακάλυψη και άλλων εντεροϊών έχει εγείρει ζητήματα δυσταξινόμησης, ενώ το κλινικό φάσμα των παθήσεων που προκαλούνται από τους εντεροϊούς είναι ευρύ και σύνθετο καθώς κυμαίνεται από ασυμπτωματικές και υποκλινικές λοιμώξεις μέχρι δυνητικά θανατηφόρες³⁴. Συνηθέστερα στοματικές εκδηλώσεις παρατηρούνται κατά τη λοίμωξη από τους ιούς coxsackie και την πρόκληση της ερπητικής κυνάγχης και της νόσου χειρών-ποδών-στόματος.

Στην ερπητική κυνάγχη παρατηρείται αιφνίδια εγκατάσταση δυσφαγίας, ξηρού λαιμού και πυρετού. Η νόσος γενικά έχει ήπια πορεία και συνοδεύεται από μικρό αριθμό στοματικών βλαβών. Συγκεκριμένα, παρατηρείται ερυθρότητα της οπίσθιας περιοχής του στόματος, κυρίως της μαλθακής υπερώας και των αμυγδαλών, όπου στη συνέχεια εμφανίζονται φυσαλίδες που ρύγγηται ταχέως καταλείποντας ανώδυνες διαβρωτικοελκωτικές βλάβες. Η νόσος αποδράμει σε 7-10 ημέρες³⁵.

Στη νόσο χεριών-ποδών-στόματος παρατηρείται η ταυτόχρονη ανάπτυξη κηλιδοβλατιδοφυσαλιδώδους εξανθήματος σε χέρια-πόδια και στοματικό βλεννογόνο. Οι στοματικές βλάβες είναι ανώδυνες και προηγούνται των δερματικών βλαβών σε χέρια και πόδια. Αντίθετα με την ερπητική κυνάγχη, οι στοματικές εκδηλώσεις δεν περιορίζονται στην οπίσθια ενδοστοματική χώρα, αλλά είναι πολυάριθμες και επεκτείνονται στη γλώσσα, τον παρειακό και χειλικό βλεννογόνο. Παρόμοια με την ερπητική κυνάγχη η νόσος υποχωρεί μετά από 7-10 ημέρες³⁶.

Η διάγνωση των ανωτέρω βλαβών που προκαλούνται από εντεροϊούς συνήθως είναι κλινική λόγω των χαρακτηριστικών βλαβών που αναπτύσσονται. Σε περίπτωση άτυπων βλαβών η τελική διάγνωση τίθεται εργαστηριακά με απομόνωση του ιού από κυτταροκαλλιέργεια, με ορολογικές ή μοριακές μεθόδους⁷.

3. Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (*Human Papillomavirus-HPV*) αποτελεί πολυάριθμη οικογένεια DNA ιών (υπερβαίνει τους 100 υποτύπους), οι οποίοι διακρίνονται σε στελέχη με χαμηλό, μεσαίο και υψηλό ογκογόνο δυναμικό, γεγονός που αντανάκλα την κλι-

νική τους βαρύτητα³⁷. Είναι γνωστό από χρόνια ότι συγκεκριμένα ογκογόνα στελέχη (κυρίως τα 6, 11, 16 και 18) ευθύνονται για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη γυναίκα³⁸, γεγονός που οδήγησε τελευταία στην ανάπτυξη προληπτικού εμβολίου για την προστασία των νεαρών γυναικών απέναντι στα ισχυρά ογκογόνα στελέχη HPV³⁹. Πιστεύεται σήμερα ότι η χορήγηση του εν λόγω εμβολίου πιθανόν να αναστείλει την ανάπτυξη HPV βλαβών στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, καλοήθους και κακοήθους χαρακτήρα⁴⁰.

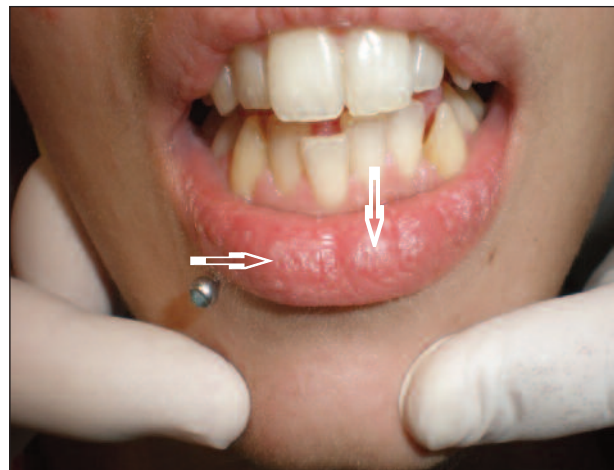
Ο HPV προκαλεί διάφορες βλάβες στη στοματική και περιστοματική περιοχή κυρίως καλοήθεις, ενώ τα τελευταία χρόνια η παρουσία του έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος^{40,41}. Εκτιμάται ότι τουλάχιστον 17 στελέχη του ιού σχετίζονται με την ανάπτυξη βλαβών σε κεφαλή και τράχηλο, ενώ το στέλεχος 16 εμφανίζεται ως το επικρατέστερο⁴².

Το θήλωμα είναι η συχνότερη καλοήθης βλάβη που μπορεί να προκληθεί στο στόμα από τον HPV. Πρόκειται για ασυμπτωματικό, καλοήθη, λευκωπό, έμμοιχο όγκο με ανθοκραμβοειδή επιφάνεια και μικρές διαστάσεις που αναπτύσσεται συχνότερα στο όριο μαλθακής-σκληράς υπερώας (Εικόνα 4), στη γλώσσα και τα χείλη⁴³. Οφείλεται κυρίως στα στελέχη 6 και 11 του HPV⁴⁴, όμως τα θηλώματα παρουσιάζουν χαμηλό ικό φορτίο, μειωμένη μεταδοτικότητα και δε θεωρείται ότι μπορούν να υποστούν κακοήθη εξαλλαγή^{43,44}. Ανάλογη κλινική εικόνα παρουσιάζουν και οι μυρμηκίες που είναι σπάνιες στο στόμα⁴⁵.

Το θήλωμα μεταδίδεται είτε με στοματογεννητική επαφή είτε μέσω στενής επαφής, με το σάλιο, με μολυσμένα αντικείμενα και μέσω θηλασμού. Η περίοδος επώασης ποικίλει ευρέως από 3 μέχρι 12 μήνες, ενώ



Εικόνα 4. Άνδρας ηλικίας 45 ετών προσήλθε για έλεγχο ασυμπτωματικής μάζας στην υπερώα διάρκειας 1 μηνός. Η στοματολογική εξέταση αποκάλυψε έμμοιχο, λευκωπό όγκο με θηλωματώδη επιφάνεια στο όριο σκληράς-μαλθακής υπερώας, συμβατό με θήλωμα.



Εικόνα 5. Οξυτενή κονδυλώματα του κάτω χείλους σε γυναίκα ηλικίας 28 ετών με τη μορφή ασυμπτωματικών ήπιων λευκών πλακών στο ερυθρό κράσπεδο των χειλιών.

η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί την ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση^{7,43}.

Τα οξυτενή κονδυλώματα, εκτός από την περιοχή των γεννητικών οργάνων, μπορούν να αναπτυχθούν και στη στοματική περιοχή. Θεωρούνται σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα και η βλάβη αναπτύσσεται στο σημείο επαφής μετά από 1-3 μήνες συνήθως. Τα οξυτενή κονδυλώματα εμφανίζονται κυρίως στα χείλη (Εικόνα 5) και στη μαλθακή υπερώα ως καλά περιγεγραμμένα, ροδαλή, εξωφυτική μάζα με θηλωματώδη όψη. Τα οξυτενή κονδυλώματα του στόματος είναι μεγαλύτερα από τα θηλώματα και τείνουν να είναι περισσότερα από ένα^{46,47}. Επειδή είναι μεταδοτικά πρέπει να αφαιρούνται χειρουργικά, ενώ η χρήση laser εγείρει

κάποια ερωτηματικά αναφορικά με την ασφάλεια της μεθόδου λόγω της αερογενούς διασποράς του ιού^{7,48}.

Συμπεράσματα

Οι συχνότερες ιογενείς λοιμώξεις του στόματος οφείλονται στους ιούς HSV-1, Epstein-Barr, Coxsackie και HPV. Οι στοματικές εκδηλώσεις που αναπτύσσονται πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά διότι συμβάλουν στην ορθή διάγνωση της εν λόγω λοίμωξης και συνοδών υποκείμενων νοσημάτων, ενώ αντίθετα η μη αναγνώρισή τους επιβαρύνει τον ασθενή και ενίοτε τη φυσική πορεία της λοίμωξης.



Summary

Common oral viral infections

V. Karathanasi¹, M. Bourazani¹, C. Orfanou¹, S. Titsinidis¹, Kl. Tosios², N. Spanakis¹, G. Vrioni¹

¹ Department of Microbiology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

² Oral Pathology & Medicine Department, Dental Faculty, University of Athens, Athens, Greece

Oral cavity as being an “open gate” of the human body comprises an appropriate field for the establishment of varying infections. Oral viral infections can be either primary and localized or secondary to systematic infection. The most common oral viral infections are caused by herpes viruses, enteroviruses and human papilloma viruses. Among herpes viruses, herpes simplex virus 1 (HSV-1), varicella-zoster virus (VZV) and Epstein-Barr virus (EBV) affect the oral cavity more frequently. HSV-1 and VZV appear in the form of vesicles that break leaving secondary painful ulcerations. EBV within the development of infectious mononucleosis can cause pharyngo-amygdalitis, periamygdalic apostemas, ulcerative necrotizing gingivitis and atypical ulcerations and petechiae of the palate. Additionally, EBV is the causing factor of oral hairy leukoplakia, a painless whitish lesion of the lateral tongue borders that comprises a pathognomonic feature of HIV infection. Coxsackie viruses are the main enteroviruses that affect oral mucosa and might develop herpetic angina or mouth-hand-foot disease that is characterized by the simultaneous development of the maculopapular exanthema in mouth, hands and feet. Finally, HPV oral infection is primarily sexually transmitted and leads to the development of either benign tumors such as papillomas and condylomata or oral squamous cell carcinoma depending on the virus type involved in the infection. Diagnosis of oral viral infection is accomplished by the combination of a thorough medical and dental history, clinical examination and the application of adequate laboratory tests. The knowledge of the common oral viral infections is necessary as they can be the first clinical manifestation of an underlying systematic disease. Thus, the correct and immediate diagnosis of the oral viral infection might contribute to the treatment success and improve the prognosis and the quality of life of the patient.



Key words

oral viral infections, HSV, EBV, Coxsackie, HPV

Βιβλιογραφία

1. Juretic M. Natural history of herpetic infection. *Helv Paediatr Acta* 1966;21:356-368
2. Spear P G. Biology of the herpesviruses. In: Holmes K, Mårdh P-A, Sparling F P, Wiesner P J (eds). *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw Hill Information Services Company, 1990, ch. 34.
3. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-1268
4. Stewart J A, Reef S E, Pellet P E, Corey L, Whitley R J. Herpesvirus infections in persons infected with human immuno-deficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21 (Suppl. 1):S114-20.
5. Overall JC. Oral herpes simplex: pathogenesis, clinical and virologic course, approach to treatment. In Hooks JJ, Jordan G: *Viral infections in oral medicine*, pp 53-78, New York, Elsevier, 1982.
6. Huber MA. Herpes simplex type-1 virus infection. *Quintessence Int* 2003;34:453-457
7. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial pathology*, 3rd ed Philadelphia WB Saunders, 2009.
8. Amir J. Clinical aspects and antiviral therapy in primary herpetic gingivostomatitis. *Paediatr Drugs* 2001;3:593-597.
9. Kolokotronis A, Doumas S. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:202-211
10. Cohen SG, Greenberg MS. Chronic oral herpes simplex virus infection in immunocompromised patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:465-471
11. Stoopler ET, Greenberg MS. Update on herpesvirus infections. *Dent Clin North Am* 2003;47:517-532
12. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008;37:107-21
13. Worrall G. Herpes labialis. *Clin Evid (Online)*. Sep 23;2009.
14. Nahmias AJ. Sero-epidemiological and -sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;69:19-36.
15. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Dis* 2006;12:254-270.
16. Jensen LA, Hoehns JD, Squires CL. Oral antivirals for the acute treatment of recurrent herpes labialis. *Ann Pharmacother* 2004;38:705-709.
17. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, Felser JM, Freifeld A, Croen KD, Sawyer MH. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment and prevention. *Ann Intern Med* 1988;108:221-237.
18. Badger GR. Oral signs of chickenpox (varicella): report of two cases. *J Dent Child* 1980;47:349-351.
19. Kolokotronis A, Louloudiadis K, Fotiou G, Matiais A. Oral manifestations of infections due to varicella zoster virus in otherwise healthy children. *J Clin Pediatr Dent* 2001;25:107-112.
20. Barrett AP, Katelaris CH, Morris JGL et al. Zoster sine herpette of the trigeminal nerve. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:173-175.
21. Mendieta C, Miranda J, Brunet LI, Gargallo J, Berini L. Alveolar bone necrosis and tooth exfoliation following herpes zoster infection: a review of the literature and case report. *J Periodontol* 2005;76:148-153.
22. Wutzler P. Antiviral therapy of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Intervirology* 1997;40:343-356.
23. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 61:2437-2448, 2000.
24. Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract* 2000;49:255-264
25. Courant P, Sobkov T. Oral manifestations of infectious mononucleosis. *J Periodontol* 1979;40:279-283
26. Niedobitek G, Meru N, Delecluse H-J. Epstein-Barr virus infection and human malignancies. *Int J Exp Pathol* 2001;82:149-170
27. Slote J, Saygun I, Sabeti M et al. Epstein-Barr in oral diseases. *J Periodontol Res* 2006;41:235-244
28. Newcom KD. Infectious mononucleosis. A clinical review. *Adv Nurse Pract.* 2001;9:36-38
29. Roberge RJ, Simon M, Russell M, Decker M. Lingual tonsillitis: an unusual presentation of mononucleosis. *Am J Emerg Med* 2001;19:173-175
30. Cassingham RJ, O'Leary TJ, Hansen NM, Swenson HM, Walker FE. A possible relationship between acute necrotizing ulcerative gingivitis and infectious mononucleosis. *J Oral Med* 1971;26:134-7
31. Reznik DA. Oral manifestations of HIV disease. *Top HIV Med.* 2006;13:143-8.
32. Nokta M. Oral manifestations associated with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2008;5:5-12
33. Patton L, Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Nittayananta W, Carrozzo M, Ranganathan K. Urban legends series: oral manifestations of HIV infection. *Oral Dis.* 2013 Mar 12.
34. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA; Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance-United States, 1970-2005. *MMWR Surveill Summ* 2006;55:1-20
35. Fershing J, Drobinsky M. Cocksackie virus diseases; a review with some new clinical observations concerning herpangina. *SD J Med Pharm.* 1955;8:154-7.
36. Buchner A. Hand, foot, and mouth disease. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol* 1976;41:333-337
37. Carr J, Gyorfí T. Human papillomavirus. Epidemiology, transmission, and pathogenesis. *Clin Lab Med* 2000;20:235-255
38. Jin XW, Lipold L, McKenzie M, Sikin A. Cervical cancer screening: what's new and what's coming? *Cleve Clin J Med.* 2013;80:153-60.
39. Monsonego J. Cervical cancer prevention - current perspectives. *Endocr Dev.* 2012;22:222-9
40. Tribius S, Hoffmann M. Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:184-90.
41. Summersgill KF, Smith EM, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:62-69
42. Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Oral mucosa as a reservoir of human papillomavirus: point prevalence, genotype distribution, and incident infections among males in a 7-year prospective study. *Eur Urol.* 2012;62:1063-70.
43. Abbey LM, Page DG, Sawyer DR. The clinical and histopathologic features of a series of 464 oral squamous cell papillomas. *Oral Surg*

- Oral Med Oral Pathol 1980;49:419-428
44. Ward KA, Napier SS, Winter PC, Maw RD, Dinsmore WW. Detection of human papilloma-virus DNA sequences in oral squamous – cell papillomas by the polymerase chain-reaction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1995;80:63-66
 45. Fagel N, Wilczynski S, Lowe L, Su LD. Clinical, histopathologic, and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections. Dermatol Clin 1999;17:521-536
 46. Henley JD, Summerlin DJ, Tomich CE. Condyloma acuminatum and condyloma-like lesions of the oral cavity: a study of 11 cases with an intraductal component. Histopathology 2004;44:216-221
 47. Dos Reis HL, Rabelo PC, de Santana MR, Ferreira DC, Filho AC. Oral squamous papilloma and condyloma acuminatum as manifestations of buccal-genital infection by human papillomavirus. Indian J Sex Transm Dis. 2009;30:40-2.
 48. Gloster HM, Roenigk RK. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. J Am Acad Dermatol 1995;32:436-441.