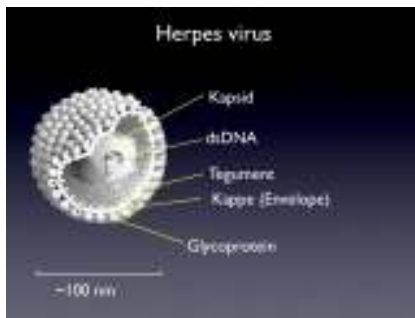


I timen gennemgås herpes virus struktur, klassifikation, tropisme, infektionsforløb, smitteveje, sygdomsbilleder, diagnostik, behandling. Eksemplificeret primært ved Herpes simplex og Ebstein-Barr virus infektioner.

Schaechter: Herpes virus, kap: 41

Kap 41 Alphaherpesviruses: Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus

Alphaherpesvira inkluderer herpes simplex virus type 1 (HSV-1) og 2 (HSV-2) og varizella-zoster virus (VZV).



Alle herpesvira har en lang dobbeltstregnet DNA genome, der koder for mindst 100 proteiner. Genomet er pakket ind i en icosahedral proteinskaldet nucleokapsid. Nucleokapsidet er dækket af et lag af proteiner kaldet tegument, der selv er dækket af lipidholdige membranen eller kappe. Kappen selv indeholder ca. en dosin viral glykoproteiner.

Alphaherpesvirus replikerer sig i epithelial celler i huden eller mucosa og forårsager mucokutanæus læsioner. De kan også replikere sig i andre celletyper. De etablerer herfra latent infektion i neuroner.

HSV-1 kan smittes seksuelt via oral-oral kontakt og oral-genital kontakt eller i barndommen. Ca. 2/3 har antistoffer i deres blod, hvilket indikerer prior infektion. HSV-2 kan også smittes gennem oral-oral kontakt eller oral-genital kontakt, men den primær bliver smittet gennem genital-genital kontakt. Ca. 1/5 er smittet af HSV-2 pga. seksuelle aktiviteter.

Fleste infektioner med disse vira er asymptomatiske, men de kan stadig transmitteres til andre personer.

Herpesvirusser er meget følsomme, og kan blive inaktiveret af varme og visse opløsninger. De findes ofte i slimhinder af munden, øjne, genitalia, respiratorisk vej og anus. Den første forsvarsmekanisme er huden, da keratinlaget af epidermis ikke tillader penetration af HSV til deres receptorer. Derfor er det slimhinder, der altid bliver inficerede.

VZV smittes gennem respiratoriske veje, men kan også spredes ved direkte kontakt med sekretoriske væsker. VZV-infektioner i forhold til HSV-1 og HSV-2 er meget mere smitsomme, da de ikke kræver direkte kontakt. Disse infektioner er som regel symptomatiske, og viser sig ved skoldkopper. Inhalation af VZV-aerosoler er hovedvejen for smitte, som leder til skoldkopper.

Ligesom alle andre vira koder HSV og VZV for mange enzymer, der er krævet for virus replikationen. Men de er stadig afhængige af cellulære enzymer, energi og metaboliske ressourcer. Infektionen starter med at virus binder sig til cellen. Virioner interagerer med heparansulfatkæder på celleoverfladens proteoglycaner gennem glykoproteiner, der projekterer fra viralkappen. Selve bindingen er ikke sufficient for entre af virus i cellen, men bindingen er så tæt, at den bringer viruspartikel tæt på nogle andre overfladiske molekyler, der faciliterer entreen. Man har identificeret mange receptorer nu, der tillader entreen for HSV, men man har endnu ikke fundet receptorer til entreen brugt af VZV.

Bindingen til entre-receptoren trigger fusion af virionmembranen og cellemembranen. Fusionen forårsager frigørelse af viral nucleokapsid i cytoplasmaet. Bagefter følger viral genomet inde i cellen til nucleus. Her kan

virussen transskriberer sig og leder til syntesen af virale proteiner, replikationen af viral DNA og dannelsen af virusser. Ved latent infektion vil viral DNA bare cirkulere inde i nucleus og der vil foregå meget lidt transskription. Transskription foregår ved hjælp fra et aktivt protein, der findes i tegument. Der kodes først nogle proteiner, der er vigtige for at få udtrykt nogle early-gener, hvis proteinprodukter er krævet for at replikere viral DNA. Efterfølgende er der udtrykt nogle late-gener, der koder for proteiner, der er afkom af virioner. Virionerne med nucleokapsidet skyder sig først gennem den indre nuclear membran, og får en midlertidig kappe som den mister igen når de skyder sig gennem den ydre nuclear membran. Den endelige kappe med virale glykoproteiner dannes ved når de skyder sig gennem cytoplasmatiske vacuoler deriveret fra Golgi-apparat. Disse vacuoler med virioner bliver herfra transporteret til celleoverfladen, hvor de frigøres ved exocytose. De frigjorte celler herefter hæfter sig på de andre nærliggende celler og spreder sig (celle-celle-spredning). HSV er lokaliseret til en region med spredning restriktet til regionale nerver. Den forårsager derfor sjældent systematisk infektion undtagen helt små børn og individer med lavt immunforsvar.

ZVZ i modsætning til HSV kan forårsage systematisk infektion pga. dens evne til at inficere og blive transporteret af cirkulerende leukocytter.

HSV og ZVZ begge får adgang til perifere nerveender i epidermis, og gennem disse transporteret til nerveceller i perifere ganglier, hvor latent infektion etableres. Det medfødte og erhvervede immunsystem er ikke i stand til at bekæmpe latente infektioner, fordi inficerede celler trigger ikke immunforsvaret. Nogle faktorer kan reaktiverer latent HSV f.eks. solbad, systematisk infektion, emotionel stress og menstruation. Reaktiveret HSV transporteret gennem axonet ned til epithelial celler og inficerer dem. Der sker replikation af virus, der medfører læsion. Personer med latent infektioner er derfor udsat for nye episoder med infektioner for resten af livet.

Infektion med HSV eller ZVZ kan inducere det medfødte respons såsom aktiveringen af neutrofile og NK-celler og produktion af interferoner og andre cytokiner. Efter nogle dage med infektionen, dannes der antistoffer til visse virale proteiner og T-lymfocytter bliver aktiveret. Antistoffer spiller kun en meget lille rolle i forhold til at bekæmpe af herpesinfektioner. Grunden kan være, at infektionen netop spredes via celle-celle-kontakt, derfor får antistoffer ikke mulighed for at komme i kontakt med virusser.

Celle-medieret immunrespons er mest vigtige for bekæmpelse af infektioner af HSV og ZVZ. Lymfocytter er med til at genkende fremmede virale antigener på inficerede celler, fremvist af major histocompatibility complex (MHC) klasse I og klasse II. T-lymfocytter bliver aktiveret ved interaktion med viralpeptid-MHC kompleks, og dræber de viralinficerede celler direkte, eller de secernerer cytokiner og kemokiner til at tiltrække makrofager der bliver aktiveret og dræber de inficerede celler.

HSV kan forårsage flere forskellige sygdomme, afhængige af de ovennævnte områder, som de kan inficere. F.eks. infektion i cornea kan føre immunrespons, der skader cornea og medfører blindhed. Primær genital infektion forårsaget af HSV-2 kan føre til meningitis. HSV-1 fra perifere nerveender kan føres op til CNS og give livstruende encephalitis. Personer med defekt celle-medieret immunitet er i risiko for at få HSV infektioner, der kan sprede sig til indre organer.

Skoldkopper forårsaget af ZVZ er en systematisk sygdom med feber. Efter inhalation af aerosolerne bliver lymfocytter i lymfocytssystemet inficeret, der inducerer nogle cytokine respons resulterende feber. Replikation af virus finder sted i lymfeknuder. De cirkulerende lymfocytter transmitterer herefter virus til lever og milten, hvor der også sker replikation af virus. Herefter når virus til epithelial celler af huden og slimhinder der resulterer i skoldkopper. Latent infektion som nævnt etableres i perifere ganglier. Komplikationer kan forekomme f.eks. encephalitis hos børn med immundefekt.

Der er ikke fundet nogen vaccine mod herpes. Børn med immundefekter der bliver udsat for skoldkopper, kan behandles med human immunoglobuliner for at forebygge udvikling af skoldkopper.

Den bedste antiviral behandling er acyclovir. Den er analog til guanosin, og kan blive fosforyleret af herpesvirus enzymer og blive indkorporeret i viral DNA. Den påvirker ikke almindelige celler.

Den kan ikke behandle latente virus, dog ved langtidsbehandling kan man holde latent infektion nede. Resistansudvikling forekommer kun hos visse patienter med visse typer immundefekter.