

Ala Ammin, Sigbjørn Løes, Inge Fristad

Herpes zosterinfeksjon – kliniske og diagnostiske utfordringer

Varicella zoster-virus (VZV) tilhører herpesfamilien og kan forårsake to forskjellige sykdomsvarianter: vannkopper (varicella) ved primærinfeksjon og helvetesild (herpes zoster, HZ) ved reaktivering av latent infeksjon. Det er identifisert åtte virusvarianter i herpesfamilien (1). VZV er blant dem som kan ramme munnslimhinnen. Vannkopper er en av de vanligste barnesykdommene, men infeksjonen er vanligvis mild og ufarlig. Inkubasjonstiden er vanligvis mellom to og tre uker. Etter et kortvarig forstadium får pasienten feber og et typisk utslett med vesikkeldannelser. Hos utsatte individer kan sykdommen ha et mer alvorlig forløp (1). Etter gjennomgått infeksjon blir viruset liggende latent i spinalgangliene og kan siden reaktiveres og forårsake HZ. Den vesentlige årsaksfaktor er antatt å være et svekket cellemediert immunforsvar (2). Reaktivering av latent virus forårsaker utslett og begrenser seg vanligvis til hudområder innervert fra gangliet, og opptrer nesten alltid halvsidig. Prodromalfasen starter med smerter, kløe, kriblinger og dysestesi i et par dager (2). Når denne fasen har et lengre forløp kan diagnostikken være en utfordring (3). Den akutte fasen av HZ infeksjon består vanligvis av kraftig rubor og grupper av små vesikler innen en eller to dermatomer, og er oftest begrenset til enten venstre eller høyre kroppshalvdel. Pasienten har ofte feber og lett redusert allmenntilstand. Helvetesild er en smertefull lidelse som bærer sitt navn med rette. Den kan opptre i alle aldre, men er vanligst fra 50 år og eldre. De bakenforliggende mekanismene knyttet til virusadferd både i latent og reaktiveringsfase er

forsatt ukjent (4). Utbruddene er hyppigst i brystregionen, og nest hyppigst i hode/halsområdet. Når trigeminalnerven er utgangspunktet, kan lesjoner opptre i ansikt, munnhule, tunge eller øye. Postherpetisk neuralgi (PHN) er en av flere senkomplikasjoner av sykdommen (5). Smerter i ansiktsområdet er av de vanskeligste og mest utfordrende problemstillingene tannleger møter i hverdagen, med en rekke aktuelle differensialdiagnoser. Denne kasuistikken beskriver et utfordrende smertekasus som antas å representere en variant av sykdomsforløpet knyttet til prodromal- og akutt fase av HZ. Slike tilfeller kan representere en diagnostisk og behandlingsmessig utfordring, spesielt når prodromalfasen strekker seg over tid (3). Denne perioden kan være forvirrende og fortvilende for både pasient og behandler fordi en ikke alltid har klare tegn til patologi i området.

Kasus

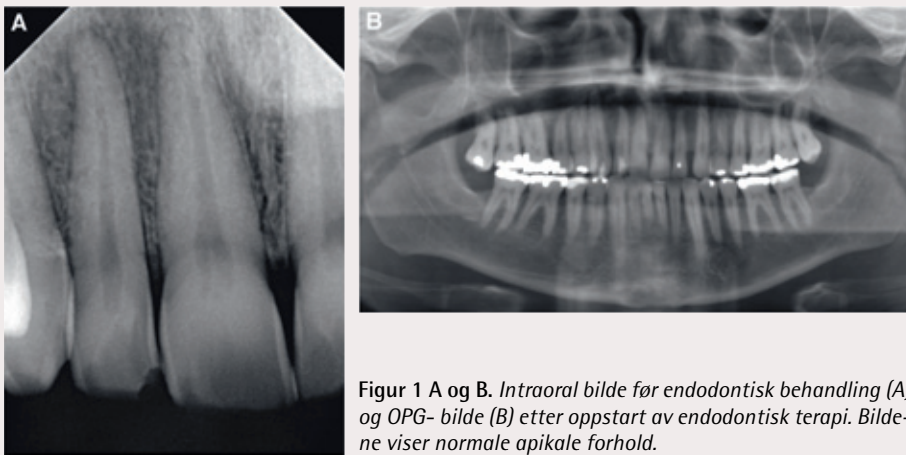
En 51 år gammel mann ble henvist parallelt fra sin tannlege og lege til Kjevekirurgisk poliklinikk, Haukeland universitetssykehus, for utredning av langvarige smerter i overkjevens høyre side. Mannen var frisk uten kjente allergier eller sykdommer. Pasienten tok først kontakt med egen tannlege på grunn av sterk, intens smerte som debuterte fra tann 12. Klinisk var tannen intakt, men sterkt perkusjonsømt. Anamnesen ga ingen indikasjon på traume, og røntgen viste intakt tann uten tegn til patologi (Figur 1A). Tannlegen utredet problemstillingen og konkluderte med sannsynlig akutt pulpitt og påbegynte endodontisk behandling med pulpaekstirpasjon og kalsiumhydroksidinnlegg. Pasienten tok igjen kontakt med sin tannlege etter kort tid pga. økende smerter. Smertene hadde nå spredd seg til nabotannen 13. Endodontisk behandling av 13 ga heller ingen symptomlindring. I løpet av en uke spredte smertene seg til alle tennene i 1. kvadrant, i tillegg til en uttalt palpasjonsømt i hele 1. kvadrant. Pasienten ble utredet for samme problemstilling hos fastlege og ble også undersøkt av øre-nese-hals-lege uten klare funn.

Pasienten ble undersøkt ved Kjevekirurgisk poliklinikk en måned etter første tannlegekonsultasjon, etter en ny akutt smerteepisode. Denne gangen strakk smerten seg opp mot

Forfattere

Ala Ammin, spes. kand. oral kirurgi og oral medisin. Odontologisk universitetsskole, Universitetet i Bergen
Sigbjørn Løes, førsteamanuensis, dr. philos. Kjevekirurgisk avdeling, Haukeland universitetssykehus og Institutt for klinisk odontologi, Det medisinske-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen

Inge Fristad, professor, dr. odont. Institutt for klinisk odontologi, Det medisinske-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen



Figur 1 A og B. Intraoral bilde før endodontisk behandling (A) og OPG- bilde (B) etter oppstart av endodontisk terapi. Bildene viser normale apikale forhold.

kinnet og overleppen på høyre side (Figur 2). Smertene varierte i løpet av dagen og ble intense ved berøring av området. Flere tenner var perkusjonsømme i 1. kvadrant. Det ble ikke påvist tegn til submandibulær lymfadenitt og intraorale røntgenbilder og ortopantogram (OPG) viste ingen patologi med unntak av mulig svak utvidet rothinnespalte på 12 og 13 (Figur 1 B). Det ble startet antibiotikabehandling med fenoksymetylpenicillin (Apocillin®, 660 mg x 4), men uten at dette hadde effekt på symptomene til pasienten. Tennene i 1. kvadrant var fremdeles perkusjonsømme. I tillegg var det uttalt palpasjonsømmhet i omslagsfold i regio 11 til 16, med en hard oppfylling i samme området (Figur 3). Hevelsen var ikke-flukturerende, med rubor og uttalte blodkar i overdekkende slimhinne, men ingen registrert vesikkeldannelse. Det ble registrert mobilitet, grad I til II, på tennene 11 til 15. Sensibilitetstest var negativ på samtlige tenner i første kvadrant (tann 11 til 17). Det ble rekvirert en rekke blodprøver der både hemoglobin (Hb), C-reaktivt protein (CRP), leukocytter og trombocytter lå innenfor referanseverdiene. Fastlege hadde allerede henvist pasienten for computer tomografi (CT)-utredning av ansikt/kjeveområdet som viste normale beinstrukturer uten tegn til infeksjon eller malignitet i maxilla. I mellomtiden hadde pasienten kontinuerlig brukt både ibuprofen (Ibux®600 mg) og Pinex forte® tabletter med kun moderat effekt. Det ble utført en insisjonsbiopsi fra regio 14–15, både i slimhinne og i

bein, som viste nekrotisk benvev, men uten at dette ga klare holdepunkter med tanke på endelig diagnose (Figur 4 A og B). Problemene til pasienten ble tatt opp til tverrfaglig diskusjon, hvor en på grunnlag av forløpet konkluderte med at pasientens problemer mest sannsynlig skyldtes symptomer som var forenlig med en HZ infeksjon. Fordi pasienten kun var sporadisk til polikliniske observasjon var det ikke mulig å stille diagnose basert på vesikkeldannelser. Blodprøver har i tillegg begrenset verdi, da antistoff mot VZV er svært vanlig i befolkningen. Det tok totalt fem måneder før pasientens symptomer avtok. Pasienten var sykemeldt i hele perioden,

med redusert fødeinntak på grunn av kjevesmerter som gav et totalt vekttap på ca. 12 kg. Foreløpig er kun 12 og 13 behandlet endodontisk. Resten av tennene i 1. kvadrant er under observasjon med tanke på eventuelle endodontiske senkomplikasjoner. Pasienten er nå smertefri, men har fortsatt noe ubehag ved påbiting på 12 og 13.

Diskusjon

Varicella (vannkopper) opptrer i alle verdensdeler, men er mer utbredt i tempererte enn tropiske strøk, og opptrer ofte senvinter og vår. I voksen alder har 90–95% av befolkningen hatt vannkopper (6). Insidensen for HZ i verdens befolkning er rapportert til ca. 5%, og kan forekomme i alle aldersgrupper, riktignok sjeldent blant unge og vanligst hos individer over 50 år. Det er overrepresentasjon blant menn (7). I Norge er insidensen ukjent (8). Prodromalfasen med smerte før utbrudd av utslett er et karakteristisk tegn ved reaktivering av VZV. Derfor mener flere at medikamentell antiviral behandling bør startes ved tidlige symptomer (forutsetter diagnose) for å unngå mulige senkomplikasjoner som postherpetisk nevralgi (PHN) (9).

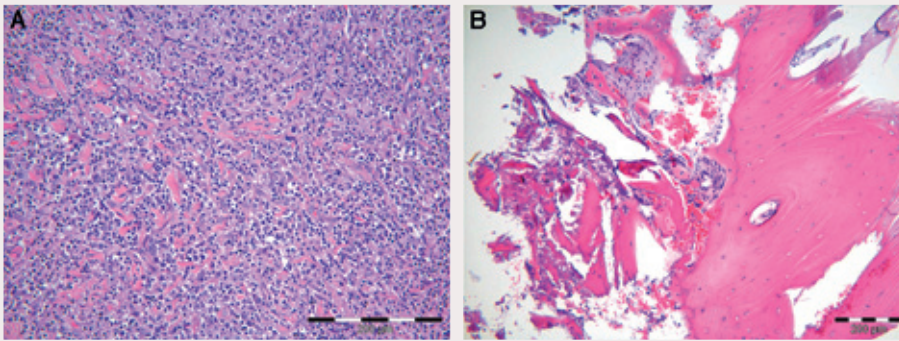
HZ kan affisere hjernenervene og 20% affiserer trigeminalnerven. Nervus optalmicus er mest utsatt, etterfulgt av nervus maxillaris og nervus mandibularis (7). Det klassiske sykdomsforløpet ved reaktivering av HZV er to til fire dager med kløe og brennende



Figur 2. Lett erythematøst mønster i feste gingiva i regio 12 og 13. For øvrig normale forhold.



Figur 3. En lokalisert hevelse i frenulumområdet og hevelse i festet gingiva regio 22. Klinisk sees rikelig karforsyning i området.



Figur 4 A og B. Histopatologisk snittbilde fra både slimhinne (A) og bein (B). Prøven fra slimhinnen viser inflammet vev med betennelsesceller, mens prøven fra alveolarprosessen viser normal beinstruktur og områder med nekrotisk vev.

smerte i området som er innervert av den affiserte nerven og deretter blemmedannelse med vesikler i et erythematøst område. Dermatologiske lesjoner forekommer vanligvis før eventuelle intraorale slimhinnelesjoner (10).

HZ infeksjon i prodromalfasen kan representere en diagnostisk utfordring, siden smerte ofte er det eneste klinisk funn. Det er rapportert at smerterelatert prodromalfase kan variere fra noen timer og opptil sju måneder (3). Diagnostikken er ofte basert på klinisk anamnese og symptomer. For å bekrefte diagnose av HZ kan man ta virusprøve direkte fra vesikkel eller utslett for påvisning av virusantigen ved direkte immunfluorescenssteknikk (ELISA), eller ved polymerase chain reaction (PCR) for påvisning av DNA av VZV (11). Sistnevnte undersøkelse synes å ha høyest sensitivitet (12).

Serologisk test er en annen metode for å detektere VZV antistoff i serum (IgM antistoff). Antistoffpåvisning er imidlertid ingen indikasjon for sykdom, da dette vil finnes hos alle som har vært utsatt for smitte. Reaktivert HZ-infeksjon gir bare unntaksvis titerstigning (13). Metoden er derfor uegnet i denne sammenheng. Vår diagnose er derfor basert på sykdomsutvikling og ikke bekreftet av laboratoriefunn. Intraorale utbrudd av HZ vil kunne forekomme i alle områder i munnslimhinnen og er karakterisert ved kraftig enanтем. Tilstanden kan likne på akutt herpetisk stomatitt, men opptrer nesten alltid unilateralt og avgrenset. Prodromal smerte kan mistolkes som tannpine når orale vev rammes. Det er derfor viktig med grundig anamnese og klinisk utredning (14). Ved intraoralt utbrudd av HZV er det i flere rapporter nevnt at sykdommen kan være dramatisk med sterke smerter, osteomyelitt og nekrose i underliggende bein, i noen tilfeller med påfølgende avstøting av flere tenner (7,10). Dette kan forklare funnet av nekrotisk vev i vår biopsi og at sensibiliteten i samtlige tenner i kjevehalvdelen var negativ. Infeksjon i tennene 12 og 13 må i denne sammenheng tolkes som en sekundær infeksjon på grunn av kompromittering av pulpa. Bortfall av vitalitet i øvrige tenner kan på sikt også tenkes å gi sekundærinfeksjoner, med påfølgende behov for endodontisk terapi. For pasienten vil sykdommen derfor også kunne få store økonomiske følger. Siden denne varianten av HZ er relativt sjelden, kan den være vanskelig å definere inn i trygdereglene. Etter dialog med HELFO ble det besluttet at pasienten ble tilkjent refusjon fra trygden etter innslagspunkt 3. Her er det begrepet «lokalt aggressiv til-

stand» som ble avgjørende. Når diagnosen er stilt er antiviral behandling av HZV førstevalg. Valaciklovir (Valtrex®) er førstevalg, der dosering er 1000 mg tre ganger daglig i sju dager. Behandlingen er som regel effektiv dersom den startes innen 72 timer etter at utslettet kan påvises, eller i den prodromale fasen dersom diagnose er stilt. Behandling med antiseptiske midler er viktig for å forebygge sekundære infeksjoner. For smertekontroll anbefales bruk av analgetikum som paracetamol med kodein eller, NSAID, enten alene eller i kombinasjon. Flere studier har vist at tidlig oppstart med disse antivirale

medikamenter reduserer alvorlighet, varighet og risiko for komplikasjoner og postherpetiske smerter (9). Kombinasjonsbehandling med antivirale og kortikosteroide medikament er kontroversielt og det er fortsatt ingen evidens for at steroid kan forkorte akutfase ved HV infeksjon eller hindre postherpetisk neuralgi (15).

Konklusjon

Smerter som oppstår i ansiktsområdet kan iblant være vanskelig å diagnostisere. HZ kan være en av flere mulige årsaker til smerte. Prodromalfasen av HZ kan representere diagnostiske utfordringer for behandler, spesielt når den debuterer som tannpine. Prodromale smerter er vanligvis av få dagers varighet som avsluttes med et akutt utbrudd av vesikler i affisert område. Når den manifesteres slik, er vanligvis diagnostikken enkel og kan bekreftes klinisk og ved hjelp av laboratorietester. Dette kasus representerte en diagnostisk utfordring på grunn av varigheten til smerten. Hvis en ikke får gjort klinisk diagnostikk i den akutte fasen med vesikler, kan diagnosen kun baseres på sykdomshistorie. Langvarig prodromal smerte assosiert med HZ er uvanlig, men dette er rapportert tidligere. Samtidig er det nyttig for tannleger å kjenne til at et intraoralt utbrudd kan gi sterke smerter som kan være vanskelig å diagnostisere, og at sykdommen i noen tilfeller kan gi dramatiske følger med nekrose og endodontiske komplikasjoner. Det er derfor viktig å ta i betraktning ulike mulige differensialdiagnoser når behandler møter slike tilfeller.

English summary

Ammin A, Løes S, Fristad I.

Herpes zoster infection – clinical and diagnostic challenges

Nor Tannlegeforen Tid 2010; 120: 918–21.

The diagnostics of orofacial pain may represent one of the most difficult problems faced by both physicians and dentists. Most cases are diagnosed as being of pulpal or periapical origin. However, some cases turn out quite differently than their initial appearance. This case report presents a patient referred to the department of oral and maxillofacial surgery because of symptoms mimicking an irreversible pulpitis. The referring dentist had initiated root canal therapy in two teeth with no response on the patient's symptoms.

Examination did not show any obvious cause for the patient's symptoms. Neither dental x-ray examination nor CT scan could reveal any underlying disease. Hematological examination was non contributory. After few months of follow-up it was concluded that the lesion was most probably a variant of herpes zoster infection. This case illustrates the need for an accurate diagnosis before performing invasive and irreversible treatment.

Takk

Takk til Professor Anne Christine Johannessen ved Gades institutt for histologisk diagnostikk og utlån av bilder.

Referanser

1. Weaver BA. Herpes zoster overview: natural history and incidence. *J Am Osteopath Assoc.* 2009; 109: 2–6.
2. Kennedy PG. Varicella-zoster virus latency in human ganglia. *Rev Med Virol.* 2002; 12: 327–34.
3. Fristad I, Bårdsen A, Knudsen GC, Molven O. Prodromal herpes zoster, a diagnostic challenge in endodontics. *Int Endod J.* 2002; 35: 1012–6.
4. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 1015–28.
5. Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 130–5.
6. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 26–33.
7. 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: 148–53.
8. Folkehelseinstituttet. Varicella og herpes zoster. <http://www.fhi.no/dokumenter/C7C91248DD.pdf>
9. Mustafa MB, Arduino PG, Porter SR. Varicella zoster virus: review of its management. *J Oral Patho Med.* 2009; 38: 673–88.
10. Shwartz O, Kvonning A. Tooth exfoliation, osteonecrosis of the jaw and neuralgia following Herpes zoster of the trigeminal nerve. *Int J Oral Surg.* 1982; 1: 364–71.
11. Beards G, Graham C, Pillay D. Investigation of vesicular rashes for HSV and VZV by PCR. *J Med Virol.* 1998; 54: 155–7.
12. Stránská R, Schuurman R, de Vos M, van Loon AM. Routine use of a highly automated and internally controlled real-time PCR assay for the diagnosis of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Clin Virol.* 2003; 30: 39–44.
13. McKendrick MW, Care CC, Kudesia G, Bates CJ, Oxley MK, Eley A. Is VZV reactivation a common cause of unexplained unilateral pain? Results of a prospective study of 57 patients. *J Infect.* 1999; 39: 209–12.
14. Sigurdsson A, Jacowary JR. Herpes zoster infection presenting as an acute pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 80: 92–5.
15. Wood MJ, Johanson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med.* 1994; 330: 896–900.

Adresse: Ala Ammin, Odontologisk universitetssklinik, Årstadvn 17, 5009 Bergen. E-post: ala.ammin@student.uib.no

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering. 