

Maria Alander-Pekkarinen, Elisa Kortela, Satu Kurkela ja Laura Mannonen

Herpesrakkulasta vatsakivuisen diagnoosiin

Herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttama maksatulehdus on harvinainen mutta pääosin vakava immuunipuutteisen potilaan vatsakivun ja maksan vajaatoiminnan aiheuttaja, joka voi pahimmillaan johtaa kuolemaan. Kuvaamme vastustuskyvyltään normaalin potilaan tapauksen, jossa aaltoilevan voimakkaan vatsakivun syyksi osoittautui tuore HSV-2-primaari-infektio. Epäily harvinaisesta taudinaiheuttajasta heräsi limakalvomuutoksen perusteella.

Suomalaisilla nuorilla aikuisilla herpes simplex -virusten, HSV-1:n ja HSV-2:n, seroprevalenssi on yli 50 %, ja tartunto- ja saadaan edelleen aikuisiässä. Virus tarttuu kosketuksessa, kuten suudeltaessa tai seksin yhteydessä. Primaari-infektio on uusintainfektioita rajumpi (1,2). Tartunta jää elinikäiseksi, ja oireettomien viruseritys on tavallista (3). Useimmiten HSV aiheuttaa lyhytkestoisia limakalvo- ja iholeesioita. Vakavat tautimuodot, kuten aivotulehdus, maksatulehdus tai hengitystieinfektiot ovat harvinaisia. HSV aiheuttaa vain noin 1 % kaikista maksan akuuteista vajaatoimintatapauksista (4).

HSV-1 ja HSV-2 saattavat aiheuttaa immuunipuutteisille potilaille akuutin maksatulehduksen, jossa kuolleisuus on 70–90 % (5–7). Riskitekijöitä ovat elin- ja kantasolusiirrot, hematologiset syövät, solunsalpaajahoidot, suurianoksen glukokortikoidihoito ja raskaus (4). Tapausselostuksia on julkaistu myös vastustuskyvyltään tavanomaisten potilaiden kuolemaan johtaneista HSV-maksatulehduksista (8).

Oma potilas

Potilaamme on noin 50-vuotias nainen, joka sairastaa kilpirauhasen vajaatoimintaa ja verenpainetauti. Nuorempana potilas oli sairastanut hepatiitti B- ja -C-virusten (HBV ja HCV) aiheuttamat maksatulehdukset mutta toipunut näistä ilman lääkehoitoa, eikä hän ollut kummankaan viruksen kantaja. Potilaan alkoholinkäyttö ei määrällisesti ylittänyt riskikäytön rajoja. Potilas oli aiemmin käyttänyt suonensisäisiä huumausaineita mutta oli

ollut vieroitushoidossa valvotusti päihtetön yli kahden kuukauden ajan ennen sairastumistaan.

Kuusi viikkoa ennen nyky sairautta potilaalle oli tehty laparoskooppinen umpilisäkkeen poisto tulehdusepäilyn vuoksi. Leikkausta edeltävässä vatsan tietokonetomografiassa (TT) löydös oli umpilisäketulehdukselle tyypillinen samoin kuin lisäksi myöhempi patologinen tutkimuskin. Parenkyymielimet kuvautuivat TT:ssä tavanomaisina (**KUVAT A ja B**). Maksa-arvot olivat umpilisäketulehduksen yhteydessä viitealueella (**TAULUKKO**). Leikkauksesta toipuminen oli tavanomaista, ja potilas käytti kipuihin suosituksen mukaisia annoksia parasetamolia ja ibuprofeenia.

Potilas tuli sairaalaan 1,5 kuukautta myöhemmin vuorokauden kestäneen oikeanpuoleisen alavatsa- ja nivuskivun sekä 40 asteen kuumeen vuoksi. Todettiin munuaisten koputusarkuus sekä lievää palpaatioarkuutta oikeassa nivuksessa. Kipu oli erilaista kuin umpilisäketulehduksen yhteydessä, ja leikkaushaavat olivat siistit. Sukuelimet eivät aristaneet palpaatiossa. Todettiin tulehdusarvojen suureneminen (CRP-pitoisuus 133 mg/l) ja virtsassa bakteeri-infektioon sopiva kuva. Virtsan bakteeriviljelyssä kasvoi *Escherichia coli*. Epäillyn munuaisallastulehduksen hoidoksi aloitettiin suonensisäinen kefuroksiimi, kipu- ja kuumelääkkeiksi parasetamoli ja ibuprofeeni. Maksa-arvoja ei määritetty. Potilaalla oli ollut suojaamattomia seksikontakteja, minkä vuoksi suljettiin pois klamydia-, tippuri- ja HIV-infektiot. Kuume väistyi ja tulehdusarvot alkoivat pienentyä (CRP-pitoisuus 100 mg/l). Potilaan vointi koheni, ja hän kotiutui kahden vuorokauden hoidon jälkeen suun kautta otettavan mikrobilääkehoidon turvin.

Viidentenä päivänä potilas palasi päivystykseen voinnin heikkenemisen, kuumeen nousun ja löysän ulosteen vuoksi. Vatsa oli laaja-alaisesti kipeä, ja etenkin ylävatsa aristi. CRP-pitoisuus oli 187 mg/l, mutta leukosytoosia ei ollut. Vatsan TT:ssä maksa ja periportaali alue kuvattiin

turpeiksi. Normaalikokoinen sappirakko oli seinämiltään paksuuntunut ja turvonnut. Sappitilaajentumia ei havaittu. Sappirakon muutosta pidettiin reaktiivisena (**KUVAT C ja D**). Perna oli kuuden viikon takaista kuvausta suurempi (10,5 cm → 12,8 cm). Muut elimet kuvautuivat tavanomaisina.

Potilas siirtyi sisätautiosastolle, ja hänelle aloitettiin kefuroksiimi uudelleen. Seurannassa ylävatsa muuttui oikeavoittoisesti defanttiseksi. Maksa-arvojen todettiin suurentuneen. Plasman alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -pitoisuus oli 338 U/l ja alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuus 198 U/l (**TAULUKKO**).

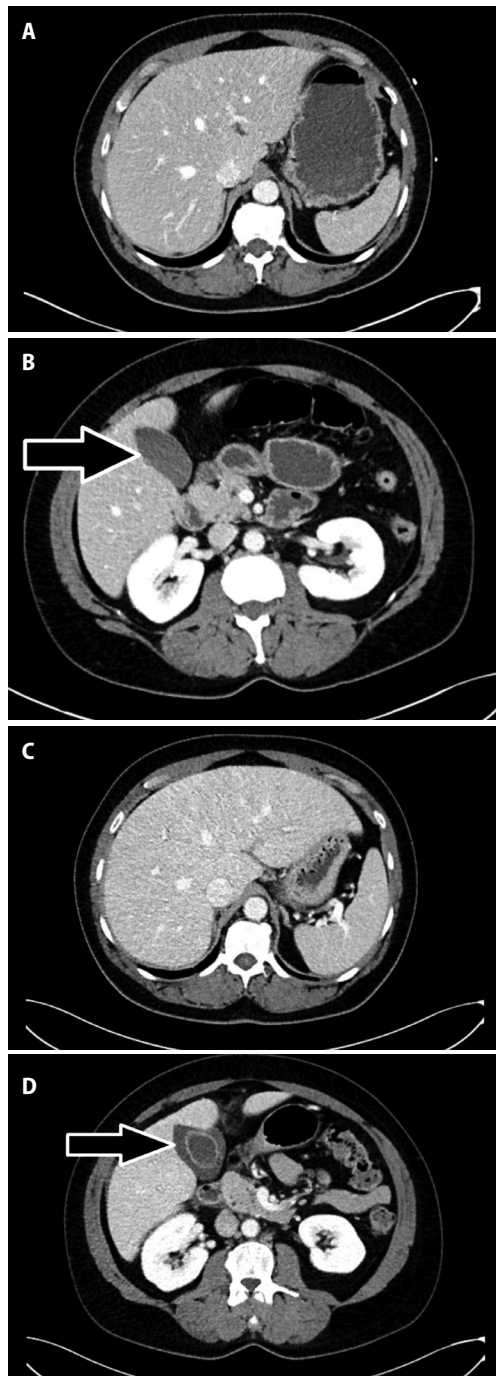
Aiemmin sairastettujen B- ja C-hepatiittien seurauksena seerumin vasta-aineet sekä HBV:n ydinantigeenia (HBcAb) että HCV:tä kohtaan olivat positiiviset mutta HBV:n s-antigeeni (HBsAg) ja HCV:n nukleinihaponosoi-tus negatiiviset. A- tai E-hepatiittivirusvasta-aineita ei todettu. Myös Epstein–Barrin virus (EBV)- ja sytomegalovirus (CMV) -serologia sopi vanhaan immuniteettiin, eikä reaktivaatioon viittaavaa havaittu (nukleinihaponosoi-tukset olivat negatiiviset).

Vakuuttavaa autoimmuunimaksasairauteen viittaavaa ei todettu, kun tumavasta-ainetitteri oli raja-arvoinen (320, värjäytymiskuvio täplikäs) ja sileälihasvasta-ainetitteri hieman suurentunut (200). Plasman immunoglobuliinien (IgG, IgM ja IgA) pitoisuudet olivat viitealueella. Alkoholin suorkulutusta mittaava fosfatidyylietanoli (PEth) -pitoisuus oli mittaamattoman pieni, eivätkä aiemmat PEth- ja niukkahiihihdydraattisen transferriinin (CDT) määritykset viitanneet alkoholin runsaaseen käyttöön. Kuumelääkkeenä käytettyjen ibuprofeenin ja parasetamolin suositusannoksia ei ollut ylitetty, ja maksa-arvojen suurennuttua näitä väl-tettiin.

Vatsa kipeytyi säännönmukaisesti ruokailun jälkeen. Ylävatsan kaikukuvauksessa sappirakon seinämät olivat turvonnut, mutta sapen johdoin oli normaalin levyinen eikä sappikiviä havaittu. Kipukohtausten välissä potilas oli kivuton ja hyvävointinen. Sappitiehytkivet suljettiin pois magneettikolangiografialla. Kolmen päivän kuluttua edellisestä TT:stä tehdyssä magneettikuvauksessa todettiin enää lievää sappirakon seinämän turpeutta ja vähäistä periportaaliEDEMAA.

Yhdeksäntenä hoitopäivänä posken limakalvolle ilmaantui rakkula, jonka HSV-2-nukleinihaponosoi-tus oli positiivinen, ja tuloksen perusteella aloitettiin ensin suun kautta otettava, sitten suonensisäinen asikloviiri annoksella 10 mg/kg x 3.

Rakkulälöydös herätti epäilyn HSV:n aiheuttamasta maksatulehduksesta. Yhdententoista hoitopäivänä plasman HSV-2-nukleinihaponosoi-tus oli positiivinen. Kyseessä oli tuore HSV-2-primaari-infektio, mikä pystytettiin osoittamaan parinäytteiden välisellä serokonversiolla: kuusi viikkoa ennen sairaalahoitoa otetusta verinäyttestä jälkikäteen analysoitu HSV-serologia oli negatiivi-



KUVA. Potilaamme varjoainetehosteiset tietokonetomografiakuvat. A. Maksa kuvattuna umpilisäketulehduksen yhteydessä. B. Sappirakko (nuoli) umpilisäketulehduksen yhteydessä. C. Hepatiitin yhteydessä otetussa kuvauksessa maksa on aiempaan verrattuna suurentunut erityisesti vasemman lohkon osalta, mikä on maksavaurion merkki. D. Hepatiitin yhteydessä sappirakon (nuoli) seinämät kuvautuvat turpeina. Ilmiö on maksatulehdukselle sekundaarinen.

TAULUKKO. Potilaamme HSV-määritysten tulokset sekä maksa- ja tulehdusarvojen kehitys.

Aika	P-ALAT (U/l)	P-AFOS (U/l)	P-Bil (μmol/l)	P-TT (%)	P-CRP (mg/l)	B-Leuk (x 10 ⁹ /l)	HSV-määritykset
58 vrk ennen sairaalahoitoa (rutiinitarkistus)	29	—	—	—	—	9,5	S-HSV1AbG neg S-HSV2AbG neg S-HSVAbM neg
44 vrk ennen sairaalahoitoa (umpi-lisäketulehdus)	21	88	10	100	82	30,3 (neut 27,8)	—
Päivä 0 (pyelonefriitti – sairaalaan-tulovaihe)	—	—	—	—	133	7,6	—
Päivä 5	338	198	5	81	137	5,1 (yksittäisiä atyyppisiä lym-fosyyttejä)	—
Päivä 6	265	195	5	—	113	5,3	—
Päivä 9	—	—	—	—	—	—	Limakalvorakkulan HSVNho pos S-HSV1AbG neg S-HSV2AbG pos S-HSVAbM pos
Päivä 10	153	257	—	—	24	7,9 (yksittäisiä atyyppisiä lym-fosyyttejä)	P-HSVNho: plasman HSV-2 positiivinen
Päivä 12 (kotiutus-vaihe)	102	183	5	100	—	8,4	—
Päivä 21	43	113	—	122	< 4	10,3	—
Päivä 47	30	—	—	—	—	8,9	—

ALAT = alaniiniaminotransferaasi, AFOS = alkalinen fosfataasi, Bil = bilirubiini, CRP = C-reaktiivinen proteiini, B-Leuk = veren leukosyyttimäärä, HSV1AbG tai HSV2AbG = tyypin 1 tai 2 herpes simplex -viruksen IgG-vasta-aineet; HSVAbM = herpes simplex -viruksen IgM vasta-aineet; HSVNho = tyypin 1 ja 2 herpes simplex -viruksen nukleinihapon osoitus; P = plasmasta; S = seerumista, TT = tromboplastiiniaika

nen ja yhdeksäntenä hoitopäivänä seerumissa todettiin HSV-2-IgG- ja HSV-2-IgM-vasta-aineita.

Potilaan vointi alkoi parantua jo ennen virusröykäilyksen aloitusta. Asikloviirin aloituksen jälkeen vatsakivut väistyivät nopeasti. Kotiutumisvaiheessa jatkettiin suun kautta otettavaa valasikloviiria. Virusröykäilystä potilas sai yhteensä kymmenen vuorokauden ajan. Noin kuukauden ajan hänen olonsa oli voimaton ja heikko, minä jälkeen hän koki vointinsa tavanomaiseksi ja maksa-arvotkin normaalistuivat.

Pohdinta

HSV:n aiheuttaman maksatulehduksen tyyppioireisiin lukeutuvat kuume, oikeanpuoleinen ylävatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu. Löydöksenä todetaan suurentunut ja aristava maksa. Alle 50 %:ssa tapauksista havaitaan HSV:lle tyyppillisiä iho- tai limakalvomuutoksia, jotka

johtivat tässä tapauksessa diagnoosin jäljille. Laboratoriolöydöksinä todetaan plasman aminotransferaasipitoisuuksien (ASAT ja ALAT) suurenemista ilman merkittävää bilirubiinipitoisuuden suurenemista. Fulminantin hepatiitin yhteydessä pitoisuuksien suureneminen voi olla 50–100-kertainen. Tilanne voi kehittyä nopeasti monielinvaurioksi (7). HSV:n ei ole osoitettu johtavan krooniseen maksasairauteen tai altistavan maksasolusyövälle (7).

Diagnoosi perustuu kliinisiin löydöksiin, virologisiin määrittelyihin sekä tarvittaessa maksabiopsian histopatologiaan. Virusdiagnoosi perustuu seerumin IgG- ja IgM-vasta-ainemäärittelyihin sekä nukleinihaponosoitukseen plasmasta ja maksakudoksesta. Diagnoosi ei edellytä maksabiopsiaa, mutta HSV-DNA:n osoittaminen maksan kudospalasta varmistaa

diagnoosin. Herpesvirusten aiheuttamien maksatulehdusten histopatologinen löydös on tyypillinen.

Toistuva kliininen tutkimus ja mikrobiologisten näytteiden ottaminen kannattaa, vaikkei yhteys ensisijaiseen ongelmaan ole ilmeinen. Potilaamme toipuessa maksabiopsiaa ei otettu, mutta HSV-2-viremia, oireet ja samanaikainen serokonversio viittasivat todennäköiseen HSV-2-primaari-infektion aiheuttamaan akuuttiin maksatulehdukseen.

HSV:n immuunipuutteisille aiheuttamat hepatiitit ovat vakavampia, ja kuolleisuus niihin on suurempaa kuin vastustuskyvyltään tavanomaisilla ihmisillä. HSV:n aiheuttaman maksatulehduksen saaneista potilaista 25 % on immunokompetentteja (9). Potilaamme alkoholin ja pistoshuumeiden käyttö oli ennen sairastumista satunnaista. Päihteiden käytön tiedetään heikentävän puolustuskykyä, mutta potilaamme oli sairastumishetkellä ollut luotettavasti arvioituna useiden kuukausien ajan päihteetön, eikä hänellä ollut vastustuskykyä heikentävää lääkitystä (10). Kuitenkin aikaisempi runsas päihteiden käyttö sekä sairastetut B- ja C-hepatiitit ovat voineet vaikuttaa potilaan vastustuskykyyn.

Ei tiedetä, miksi HSV voi aiheuttaa vakavan infektion myös aiemmin terveille henkilöille. Mekanismeista on erilaisia olettamuksia, kuten tartunnassa saadun suuren virusmäärän aiheuttama puolustusmekanismien ylitys, erityisen hepatovirulenttien HSV-kantojen esiintyminen taikka T-lymfosyyttien tai makrofagiin toimintahäiriöt HSV-antigeenin käsittelyssä (11). Perinnöllisiä, HSV:n aiheuttamille enkefaliiteille ja meningiiteille altistavia immuunihäiriöitä on kuvattu viime vuosina lukuisia (12–14). Potilaallamme saattaa olla perinnöl-

linen alttius vaikealle HSV-infektioille, mutta geenitutkimuksia ei pidetty tarpeellisina, sillä potilas parani, eikä hänellä ole aikaisemmin ollut poikkeuksellisia vakavia infektoita.

Lopuksi

HSV:n aiheuttaman maksatulehduksen diagnosointi on vaikeaa, sillä vain alle puolella potilaista on tyypillisiä rakkulamuutoksia. Valtaosa tapauksista diagnosoidaan vasta kuoleman jälkeen (9). On mahdollista, että HSV:n aiheuttamat maksatulehdukset ovat alidiagnosoituja, sillä kokemuksemme perusteella HSV-diagnosointia tehdään harvoin maksa-arvojen suurenmisen seurauksena. Varhaisella diagnoosilla ja asikloviirihoidon aloituksella voidaan kuitenkin parantaa ennustetta merkittävästi, vaikka oma potilaamme alkoikin parantua jo ennen asikloviirilääkityksen aloittamista. ■

MARIA ALANDER-PEKKARINEN, LL, sisätautien erikoislääkäri

HUS Sisätaudit ja kuntoutus

ELISA KORTELA, LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri

HUS Tulehduskeskus

SATU KURKELA, LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri

HUS Diagnostiikkakeskus

LAURA MANNONEN, sairaalamikrobiologi, virologian dosentti

HUS Diagnostiikkakeskus

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Maria Alander-Pekkanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi)

Elisa Kortela: Luento-/asiantuntijapalkkio (Pfizer), luottamustoimet (Infektiautien Tutkimusyhdistys, hallituksen jäsen 2019–2023)

Satu Kurkela: Ei sidonnaisuuksia

Laura Mannonen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Puhakka L, Sarvikivi E, Lappalainen M, ym. Decrease in seroprevalence for herpesviruses among pregnant women in Finland: cross-sectional study of three time points 1992, 2002 and 2012. *Infect Dis* 2016;48:406–10.
2. Laakso J, Vuorinen T, Rautava J, ym. Herpes simplex virus seroprevalence among pregnant finnish women and their spouses—a six-year follow-up cohort study. *Microorganisms* 2022;10:1506.
3. Miller CS, Danaher RJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus (HSV) in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:43–50.
4. Riediger C, Sauer P, Matevossian E, ym. Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure. *Clin Transplant* 2009;23:37–41.
5. Pinna AD, Rakela J, Demetris AJ, ym. Five cases of fulminant hepatitis due to herpes simplex virus in adults. *Dig Dis Sci* 2002;47:750–4.
6. Ahmed R, Green K, Litovsky S, ym. Fulminating herpes simplex hepatitis. *Autops Case Rep* 2022;12:e2021410. DOI:10.4322/acr.2021.410.
7. Ali S, Prakash S, Murali AR. Hepatic manifestations of nonhepatotropic infectious agents including severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, adenovirus, herpes simplex virus, and coxiella burnetii. *Gastroenterol Clin North Am* 2021;50:383–402.
8. Poley RA, Snowdon JF, Howes DW. Herpes simplex virus hepatitis in an immunocompetent adult: a fatal outcome due to liver failure. *Case Rep Crit Care* 2011;2011:138341.
9. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, ym. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl* 2007;13:1428–34.
10. Blackard JT, Sherman KE. Drugs of abuse and their impact on viral pathogenesis. *Viruses* 2021;13:2387.
11. Miyazaki Y, Akizuki S, Sakaoka H, ym. Disseminated infection of herpes simplex virus with fulminant hepatitis in a healthy adult: a case report. *APMIS* 1991;99:1001–7.
12. Hetemäki I, Laakso S, Välimaa H, ym. Patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 have an increased susceptibility to severe herpesvirus infections. *Clin Immunol* 2021;231:108851.
13. Skouboe MK, Werner M, Mogensen TH. Inborn errors of immunity predisposing to herpes simplex virus infections of the central nervous system. *Pathogens* 2023;12:310.
14. Lim HK, Seppänen M, Hautala T, ym. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology* 2014;83:1888–97.