

Herpes zoster

Dal trattamento antivirale alla prevenzione della nevralgia post-erpetica

I soggetti con età maggiore di 50 anni sono ad elevato rischio di zoster, ma soprattutto di nevralgia post-herpetica (PHN). Questa sequela interessa il 40% dei pazienti con zoster fino a 50 anni di età, ma arriva a colpire il 75% di quelli con più di 75 anni. Allo stato attuale non esiste una singola terapia efficace nel prevenire o ridurre tale complicanza. La misura più adeguata è costituita dalla somministrazione precoce di acyclovir e derivati (valacyclovir e famciclovir) e dall'impiego combinato di antidepressivi triciclici (amitriptilina) o anticonvulsivanti come la gabapentina. La disponibilità nel prossimo futuro di un vaccino anti-VZV potrebbe portare alla riduzione sia del contagio sia delle sue sequele neurologiche. *Trends Med 2002; 2(4):215-240.*

© 2002 Pharma Project Group srl

Giuliano Zuccati, Anna Lisa Rapaccini, Luana Tiradritti, Gaetano Zaccara*

Dip. di Scienze Dermatologiche,
Università di Firenze

*UO di Neurologia, Ospedale "S. Maria Nuova", Firenze

Key words:
herpes zoster
neuralgia
acyclovir
valaciclovir
gabapentin
antidepressant drugs

✉ **Giuliano Zuccati**
Dip. di Scienze Dermatologiche
Università di Firenze
Ospedale "S. Maria Nuova"
Via degli Alfani, 37
50121 Firenze

Definizione e dimensioni del problema

Il virus varicella-zoster (VZV) è un herpes-virus umano di tipo alfa responsabile della varicella durante l'infezione primaria e dello zoster nella riattivazione secondaria. La varicella (*varicelle* dei francesi, *viruela* degli spagnoli, *windpocken* dei tedeschi) è caratterizzata da una condizione febbrile con rash generalizzato di vescicole e presenza di prurito. La malattia colpisce prevalentemente i bambini.

Il VZV è altamente contagioso ed è responsabile di epidemie stagionali, soprattutto in inverno e in primavera nei climi temperati. Dopo l'infezione primaria il virus si pone in latenza nelle cellule dei gangli della via dorsale. La sua riattivazione è responsabile dell'insorgenza dell'herpes zoster (HZ), più frequente nei soggetti anziani e in quelli immunocompromessi.

L'HZ (*zona* degli italiani e degli spagnoli, *gürtel rose* dei tedeschi) è una eruzione di vescicole a grappolo a distribuzione dermatomero, per lo più un solo dermatomero, accompagnata da dolore e frequenti complicanze neurologiche anche di rilievo¹. Il VZV è un agente infettivo praticamente ubiquitario. Nei Paesi industrializzati il 90-95% della popolazione adulta presenta anticorpi specifici circolanti. Nella popolazione generale il 10-20% dei soggetti, indipendentemente da età e sesso, presenterà nel corso della vita un episodio di zoster. L'incidenza annuale della malattia varia in funzione dell'età: da 0,4-1,6 casi ogni 1000 individui con età inferiore ai 20 anni a 2-7 casi per 1000 soggetti nella fascia di età compresa tra 20 e 70 anni, per arrivare a 9-12 casi per 1000 oltre i 70 anni di età. La migliore e più completa documentazione epidemiologica disponibile rimane ancora

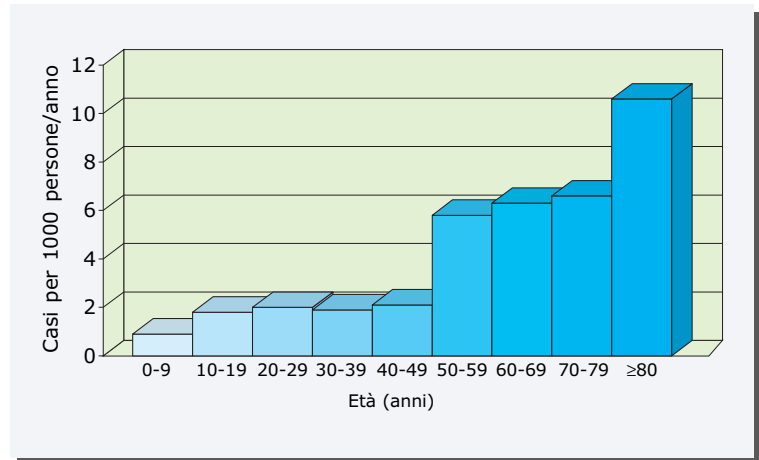
oggi quella di Hope-Simpson, che nel 1965 pubblicò i risultati delle sue osservazioni condotte tra il 1949 ed il 1954 su 3000 pazienti, per i quali aveva registrato sia l'età di insorgenza che le caratteristiche e la durata della malattia² (figura 1). L'Autore osservò anche che il rischio di sviluppare una prima recidiva nel soggetto altrimenti sano è analogo al rischio di sviluppare il primo episodio. Queste osservazioni sono state successivamente confermate da altri studi; nel 50% dei casi la recidiva avverrà nello stesso dermatomero interessato dal primo episodio^{3,4}.

E' noto che nei soggetti immunodepressi l'incidenza di HZ è più elevata, come è stato osservato nei bambini con leucemia acuta, nei pazienti con infezione da HIV e in quelli sottoposti a terapie mielosostitutive. Nei bambini leucemici e nei trapiantati di midollo l'incidenza è infatti 50-100 volte maggiore rispetto a quella osservata nell'individuo sano⁵⁻⁷.

La stratificazione dei dati epidemiologici suggerisce che ogni medico di famiglia ha la possibilità di osservare ogni anno:

- 5 casi di HZ su una popolazione di 1000 soggetti adulti

Figura 1. Incidenza annuale di herpes zoster in relazione all'età.



immunocompetenti (dai 30 ai 50 anni di età)

- 3 casi ogni 300 soggetti anziani sani (>70 anni)
- 1 caso ogni 1000 bambini sani (<10 anni di età).

Oltre all'aspetto epidemiologico, un aspetto non secondario della malattia è rappresentato dalla nevralgia post-erpetica che, mentre tende a risolvere spontaneamente nei soggetti più giovani, rappresenta un'importante sfida terapeutica nei soggetti di età più avanzata. L'eruzione cutanea si accompagna nella quasi totalità dei pazienti a dolore di tipo urente lungo il dermatomero coinvolto. Con la

guarigione delle manifestazioni cutanee, una percentuale variabile di soggetti, dal 10 al 70% dei casi con l'avanzare dell'età, riferisce persistenza o progressione del dolore o la sua ricomparsa dopo remissione clinica (figura 2). Si parla in questi casi di nevralgia post-erpetica (*post-herpetic neuralgia*, PHN), una condizione di particolare impegno terapeutico.

La PHN è rara nei bambini, è presente in circa il 25% dei soggetti di età compresa tra i 45 e i 50 anni, nel 50% dei soggetti di 60 anni e in oltre il 70% dei soggetti con età >75 anni. L'incidenza della PHN è inoltre correlata alla sede coinvolta: nei

Figura 2. Prevalenza e durata del dolore in funzione dell'età.

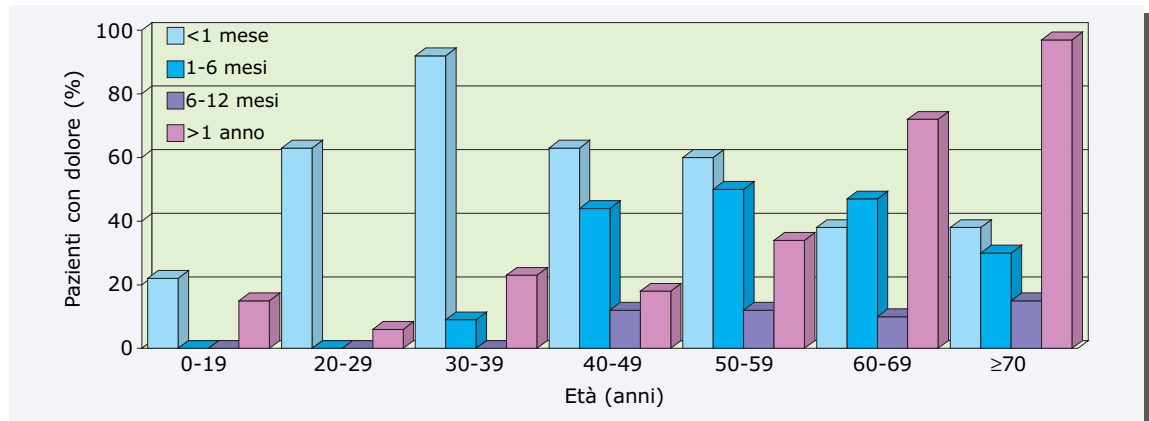
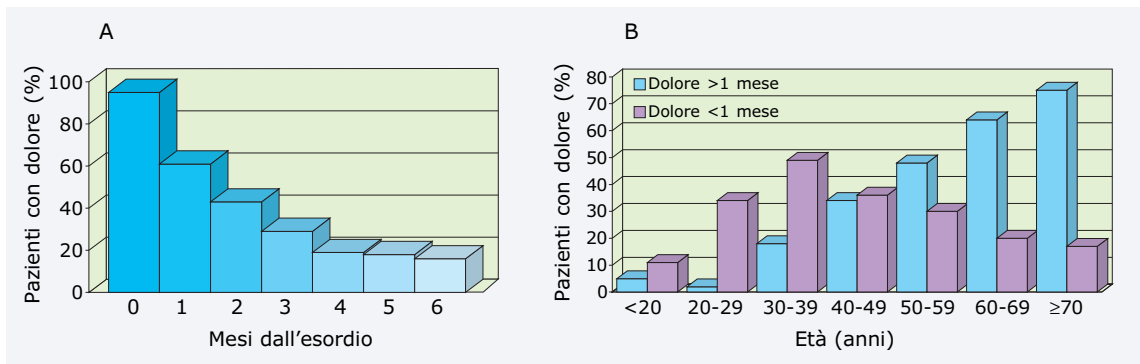


Figura 3. Decorso del dolore nei pazienti con herpes zoster in relazione all'esordio cutaneo (A)⁹ ed all'età (B)¹⁰.



pazienti di età compresa fra 45 e 65 anni con *herpes zoster ophthalmicus* o con *herpes zoster oticus*, il rischio di nevralgia post-erpetica raggiunge il 70%. Anche la risposta al trattamento è condizionata dall'età del paziente e dalla precocità di inizio della terapia. Inoltre, la tempestività del trattamento, soprattutto quando vengano impiegati farmaci antivirali, è in grado di ridurre sensibilmente la percentuale di pazienti che a distanza di 3, 12 e 24 mesi dall'inizio della terapia riferirà ancora dolore. È significativo notare che il rischio di PHN non aumenta nei soggetti immunocompromessi, a testimonianza che il grado di sorveglianza immunitaria non è direttamente coinvolto nel controllo dei meccanismi patogenetici alla base del dolore residuo⁸.

La sovrapposizione fra dolore acuto e PHN rende praticamente arbitraria la distinzione basata sulla data di guarigione delle manifestazioni cutanee e, per questo motivo, è stata concordata recentemente una definizione globale e più univoca del dolore associato allo zoster. La definizione di dolore zoster-associato (*zoster-associated pain*, ZAP) non distingue la nevralgia erpetica acuta (*acute herpetic neuralgia*, AHN) dalla nevralgia post-erpetica (PHN), ma vede

il dolore come un *continuum*, in modo più aderente alla percezione soggettiva del paziente. Nei soggetti altrimenti sani, il dolore può precedere di qualche giorno l'esantema, ma è presente praticamente in tutti i pazienti a cominciare dall'inizio e per tutta la durata dell'eruzione cutanea (figura 3A).

Dopo la IV settimana, in soggetti in buone condizioni generali e di età compresa fra 30 e 50 anni, il dolore è presente in non oltre il 35% dei casi, per ridursi a circa il 10% a distanza di 6 mesi. Questo decorso clinico è completamente diverso nei soggetti di età superiore ai 60 anni che, in oltre il 65% dei casi, continuano a riferire dolore ancora alla IV-V settimana dall'eruzione (figura 3B). Dai dati epidemiologici fin qui riportati vanno esclusi lo *zoster ophthalmicus* ed *oticus*, nei quali la PHN presenta incidenza, gravità e durata sensibilmente maggiore.

Dati storici

I dati salienti della storia dell'herpes zoster e del virus della varicella-zoster (VZV) sono i seguenti: nel 1867 Heberden distingue per primo l'HZ dalla varicella¹¹. Bokay nel 1892 mette in correlazione gli agenti responsabili della varicella e del-

l'HZ osservando la comparsa della varicella in bambini che avevano avuto contatti con adulti affetti da HZ¹¹. Garland nel 1943 sviluppa il concetto che l'HZ sia dovuto alla riattivazione del virus della varicella fino ad allora latente¹². Nel 1944 Goodpasture e Anderson dimostrarono cellule contenenti inclusioni intranucleari e cellule giganti multinucleate in cellule di cute umana inoculate con liquido da vescicole di HZ e mantenute nelle membrane corio-allantoiche di embrione di pollo¹³. Weller e Stoddard nel 1953 isolarono per primi il VZV in colture tissutali¹⁴. Takahashi e coll. nel 1974 misero a punto il primo vaccino con efficacia protettiva contro un componente della famiglia degli herpesvirus umani¹⁵. Straus e coll. nel 1984 hanno dimostrato l'identità del virus della varicella e dell'HZ con tecniche di analisi di restrizione endonucleasica, confermando che l'HZ è dovuto alla riattivazione del virus della varicella dal suo stato di latenza¹⁶. Davison nel 1986 ha sequenziato completamente il genoma del VZV¹⁷ mentre Whitley nel 1992 ha dimostrato che le infezioni da VZV possono essere trattate con agenti antivirali capaci di inibirne la replicazione¹⁸.

Figura 4. Lesioni eritemato-vescicolose tipiche della varicella.



Patogenesi e storia clinica

Contagio (infezione primaria)

L'HZ è caratterizzato da una storia clinica particolarmente lunga: il virus viene contratto nella maggior parte dei casi prima dei 10-12 anni di età, da altri bambini con varicella o, più raramente, da adulti con herpes zoster. Il contagio avviene prevalentemente attraverso le vie aeree e la mucosa congiuntiva-

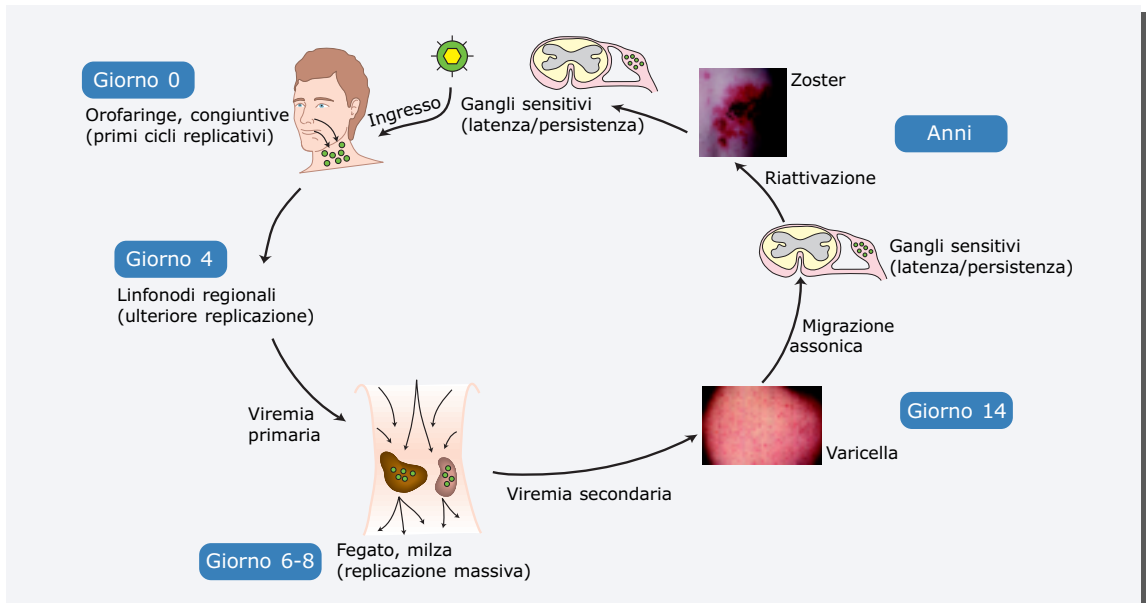
le. In queste sedi, ma soprattutto nelle stazioni linfatiche del collo (anello di Waldeyer) si ha una prima serie di cicli replicativi della durata di pochi giorni. Dopo 5-7 giorni si ha la prima diffusione del virus (viremia primaria) dalle stazioni linfonodali agli organi interni, con particolare interessamento di polmoni, fegato e reni. La colonizzazione di questi organi è generalmente asintomatica nel bambino sano, mentre nell'adolescente e nell'adulto questa prima fase è caratterizzata da malessere generale più intenso.

La diffusione del virus attraverso il torrente ematico spiega i gravi casi di infezione connatale registrati in seguito a contagio della gestante nella settimana precedente il parto, anche in assenza di manifestazioni cliniche apparenti. Durante la fase primaria la carica virale non è particolarmente elevata. Solo in seguito alla replicazione negli organi interessati si ha aumento

significativo delle particelle virali che, attraverso il circolo ematico, passeranno alla cute ed alle mucose (viremia secondaria).

Dopo un periodo di incubazione di 7-21 giorni, il bambino presenta sintomatologia prodromica caratterizzata da febbre di grado lieve e malessere generale. Nell'arco di 24 ore compaiono le prime lesioni cutanee, interessando prima il tronco e successivamente, con distribuzione centripeta, gli arti inferiori, il collo e la testa (figura 4). Nell'arco di 7-10 giorni l'eruzione si esaurisce e, nell'arco di 3 settimane, si ha la guarigione contrassegnata dalla caduta delle croste. Tuttavia, il contagio non si esaurisce con l'eruzione varicellosa poiché a guarigione cutanea avvenuta il virus, attraverso le terminazioni sensitive, risale gli assoni in senso antidromico e si spinge fino ai gangli delle radici dorsali. Infatti il VZV predilige le cellule dei gan-

Figura 5. Ciclo patogenetico del virus VZV in rapporto ai quadri clinici ed ai pattern infettivi nel bambino (varicella) e nell'adulto (zoster). Alcune fasi sono estrapolate dai dati ottenuti sperimentalmente nell'infezione da HSV: allo stato attuale non è mai stata osservata presenza del virus VZV negli assoni periferici durante la fase prodromica, in cui avviene (come dimostrato per l'HSV) la migrazione dalle radici dorsali alla cute.



I meccanismi di controllo della latenza non sono ancora del tutto noti.

gli sensitivi dei nervi spinali e dei nervi cranici. Può tuttavia infettare una ampia varietà di cellule del sistema nervoso centrale e periferico quali neuroni, oligodendrociti, cellule delle meningi, dell'ependima e della parete dei vasi cerebrali. Il fatto che un numero così elevato di cellule sia sensibile all'infezione spiega l'ampio spettro di disturbi neurologici associati a questo virus. Le molteplici manifestazioni cliniche possono variare da una infezione latente, del tutto asintomatica, alla neurite associata a rash cutaneo (zoster) ed alla nevralgia post erpetica, fino a gravi e fortunatamente rare complicanze quali vasculiti, mieliti e meningoencefaliti¹⁹.

Latenza

La possibilità che il VZV potesse albergare in forma latente nelle radici dorsali dei gangli spinali, fu ipotizzata per la prima volta nel 1937 da Stern sulla base dell'osservazione che la modalità con cui nello zoster venivano interessati i vari dermatomeri, rispecchiava la distribuzione centripeta delle lesioni varicellose²⁰. Questi dati sono stati successivamente confermati evidenziando, attraverso tecniche di ibridazione *in situ*, la presenza di trascrizione attiva di geni del VZV in stato di latenza nei gangli dei trigemino. Non è stato tuttavia possibile dimostrare, come per l'herpes simplex 1 e 2, la presenza di trasporto neuronale retrogrado dalla cute ai gangli durante l'infezione primaria. Tuttavia, per quanto la patogenesi dell'infezione

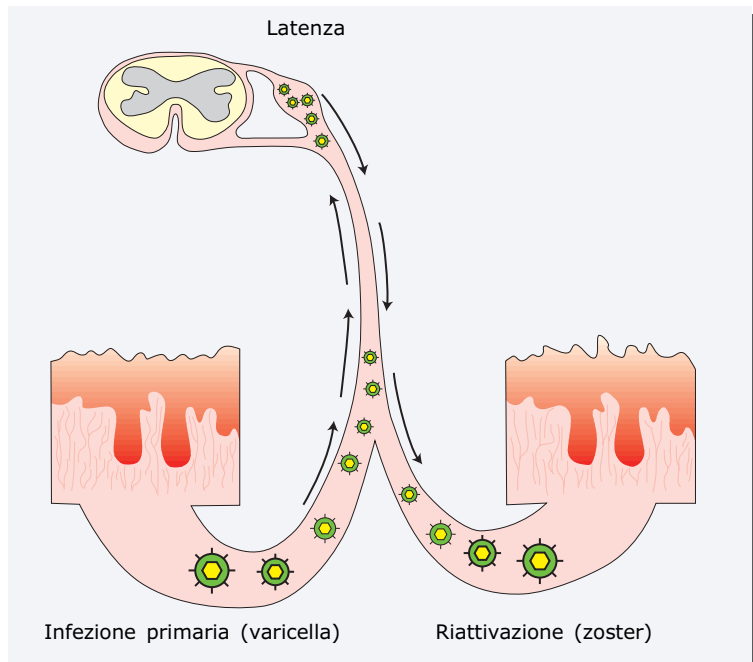
primaria da herpes simplex sia per alcuni aspetti differente da quella del VZV, questo modello viene oggi comunemente accettato (figura 5). Non sono ben noti i meccanismi attraverso cui il virus viene mantenuto in stato di latenza e attraverso cui si possa stabilizzare per anni ed eventualmente slatentizzare, anche in presenza di elevato titolo anticorpale. Le cellule maggiormente coinvolte dai processi di latenza sono costituite da astrociti e cellule di Swann piuttosto che dai neuroni stessi, come si riteneva fino ad alcuni anni fa²¹.

Riattivazione e Herpes Zoster

Nel 5-10% dei pazienti l'eruzione cutanea è preceduta da malessere generalizzato, disestesia, parestesia e bruciore. Nella fase prodromica, il medico può essere spesso tratto in inganno poiché la sintomatologia riferi-

ta dal paziente è attribuibile alle più svariate cause: appendicite, se sono interessati i dermatomeri L1-S2; infarto, se sono interessati i dermatomeri C6, C7, C8, T1, T2, T3 ecc. Ad eccezione dei rari casi nei quali le lesioni sono abortive (*zoster sine herpette*), la diagnosi diventa evidente nei giorni immediatamente successivi, con la comparsa delle manifestazioni cutanee. L'esantema, costituito da grappoli di vescicole su base eritematosa, si presenta con distribuzione per dermatomeri, corrispondenti ciascuno al territorio d'innervazione di uno o più gangli adiacenti. Generalmente viene interessato un solo dermatomero, comunque non più di 2-3 dermatomeri contigui. Il meccanismo di contagio, latenza e riattivazione è riassunto in figura 6. I meccanismi attraverso i quali il VZV rimane silente per decenni nei gangli dorsali non sono noti, benché sia ormai

Figura 6. Infezione primaria, latenza e riattivazione del VZV: raffigurazione schematica dei processi di migrazione dalla cute ai gangli dorsali (guarigione dalla varicella) e viceversa (comparsa dello zoster).



accertato il ruolo svolto dall'immunità cellulo-mediata piuttosto che da quella umorale. Non sono infrequenti infatti casi di riattivazione in presenza di elevato titolo anticorpale e, più in generale, nei soggetti con ipergammaglobulinemia.

Per contro, in tutte le patologie con deficit dell'immunità cellulo-mediata si ha elevata incidenza di zoster. Non tutte le riattivazioni esiteranno tuttavia in una eruzione poiché, quando le particelle virali neoformate iniziano ad accumularsi nelle radici dorsali, le cellule del sistema fagico sono in grado di contenere la diffusione del virus. Quando ciò non avviene il ganglio diviene sede di intenso processo flogistico con presenza di infiltrato granulocitario-macrofagico e necrosi neuronale. La nevralgia pre-erpetica può essere attribuita alla replicazione virale ed al conseguente processo infiammatorio²².

Aspetti immunologici della riattivazione VZV→HZ

Una volta che il VZV si è posto in stato di latenza, l'immunità cellulo mediata è essenziale per mantenere l'equilibrio tra ospite e virus. Ciò è dimostrato dal fatto che esiste un aumentato rischio di sviluppare HZ nei soggetti anziani e negli immunodepressi, soggetti nei quali la proliferazione *in vitro* dei linfociti T dopo stimolo con antigeni VZV è sensibilmente ridotta. I pazienti con accentuata e prolungata depressione dell'immunità cellulo-mediata sono maggiormente a rischio di sviluppare oltre allo zoster anche una viremia da VZV cellulo-associata (leucociti polimorfonucleati) con diffusione ematogena del virus e rischio di complicanze

pericolose per la vita. Nel paziente anziano sano, l'aumentato rischio di sviluppare un HZ è stato attribuito ad immunosenescenza ed è stato correlato alla diminuita risposta di ipersensibilità ritardata verso antigeni VZV (tramite *skin test*) e ad un ridotto numero di linfociti T circolanti capaci di riconoscere gli antigeni VZV.

Quando VZV si riattiva, e compare l'HZ, si ristabilisce la proliferazione dei linfociti T VZV-specifici, che aumentano immediatamente in circolo. La risoluzione delle manifestazioni cliniche si accompagna alla produzione di IFN-alfa nelle vescicole. L'attivazione dell'immunità cellulo-mediata persiste per un periodo prolungato dopo la riattivazione del VZV e ciò spiega come mai un secondo episodio di HZ sia evenienza rara¹.

Diagnosi di Herpes Zoster

Diagnosi clinica

La diagnosi di HZ è essenzialmente di natura clinica. In alcune situazioni tuttavia essa può risultare più insidiosa. Nella fase pre-eruttiva, il dolore dell'HZ può essere confuso con quello provocato da altre cause: pleurite, infarto del miocardio, colecistite, appendicite, colica renale, schiacciamento dei corpi vertebrali, glaucoma, o conseguente a traumi passati inavvertiti. L'HZ disseminato può essere confuso con la varicella²³.

L'eruzione in singolo *cluster* di vescicole può porre problemi di diagnosi differenziale con l'herpes simplex zosteriforme, soprattutto quando sono interessate aree in prossimità della bocca o dei genitali²⁴. La recidiva delle lesioni indirizza verso l'herpes simplex se il paziente non è

immunodepresso. Se lo è, l'isolamento del virus, il rilievo di antigeni correlati al VZV o all'HSV o il rilievo di DNA virale dalle lesioni cutanee è il solo modo per differenziare le due entità.

Diagnosi di laboratorio

Al laboratorio si ricorre solamente per risolvere problemi di diagnostica differenziale.

Lo striscio di Tzanck, ottenuto colorando per lo più con Giemsa o Papanicolau il materiale prelevato col grattamento del fondo di una o più vescicole, mette in evidenza cellule giganti multinucleate e inclusioni acidofile intranucleari: esso non differenzia l'HZ dalla varicella o dall'herpes simplex.

L'esame istologico è utile solo per diagnosticare l'HZ verrucoso nei soggetti con AIDS²⁵. L'identificazione del virus con microscopia elettronica è indagosa e non differenzia VZV da HSV²⁶.

I test sierologici, come la fissazione del complemento (FC), l'immunofluorescenza indiretta (IFI), il test di neutralizzazione del VZV, il test di fluorescenza per la ricerca degli anticorpi contro antigeni di membrana cellulare indotti da VZV (FAMA) ed il test di agglutinazione al lattice, hanno solo valore epidemiologico²⁷⁻²⁹.

Sono invece diagnostici i test di:

- isolamento del virus in colture cellulari, molto specifico ma con una sensibilità del 30-60% a seconda dell'età delle manifestazioni al momento del prelievo³⁰
- rilievo degli antigeni virali su materiale prelevato dalle lesioni cutanee, attraverso metodiche di immunofluorescenza diretta o di immunoperossidasi con anticorpi monoclonali³¹
- rilievo del VZV-DNA con

metodica PCR, attualmente ritenuta il gold standard per la diagnosi di VZV³².

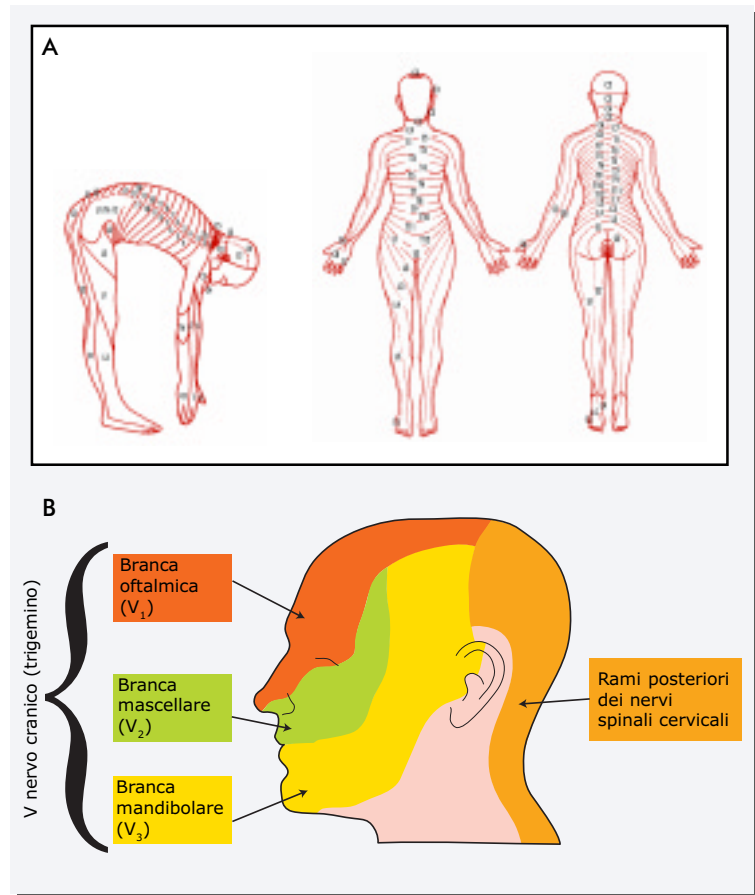
Quadri clinici dell'HZ

Herpes zoster nel paziente immunocompetente

La frequente e ben nota affezione chiamata herpes zoster è legata alla riattivazione del virus VZV precedentemente contratto. La prevalenza nella popolazione generale è di 3-5 casi/1000 per anno. Nei soggetti ultrasessantenni ha una incidenza 8-10 volte superiore a quella osservata nel giovane. È caratterizzata clinicamente da dolore con distribuzione radicolare, eruzione cutanea vescicolare e, meno spesso, perdita della sensibilità segmentale e/o paralisi motoria periferica. Le alterazioni patologiche sono costituite da importante reazione infiammatoria acuta in alcuni gangli spinali o nei gangli sensoriali dei nervi cranici, con presenza di monociti, linfociti, degenerazione neuronale, fenomeni di fagocitosi e successiva cicatrizzazione del ganglio³³. Quando, occasionalmente, il dolore non è seguito dalla comparsa dei sintomi cutanei, si parla di *Zoster Sine Herpette*.

La diffusione del virus avviene nello zoster attraverso le terminazioni nervose tributarie del singolo dermatomero; nella varicella la diffusione virale avviene prevalentemente per via ematogena ed è possibile evidenziare l'“attraversamento” dei capillari sotto forma di citolisi delle cellule dell'endotelio vascolare.

Figura 7. A) Suddivisione dei dermatomeri in relazione ai rami nervosi dorsali. B) Aree di innervazione della branca trigeminale.



L'esantema da herpes zoster si presenta con distribuzione caratteristica e correlata alle aree di innervazione di uno o due gangli nervosi adiacenti (figura 7). Raramente l'eruzione si presenta con simmetria bilaterale e ancora più raro è l'interessamento bilaterale di dermatomeri asimmetrici. Circa il 50% dei pazienti altrimenti sani può presentare elementi vescicolosi al di fuori del dermatomero interessato, senza che ciò costituisca segno predittivo di maggiore gravità o di immunodepressione. Questa evenienza è tuttavia molto più frequente nel paziente defedato, nel diabetico in chetoacidosi e nel paziente oncologico; questo dato supporta la possibilità di diffusione secon-

daria del virus anche per via ematogena.

Le manifestazioni si osservano all'interno di ciascun dermatomero. L'eruzione inizia con chiazze eritematose rotondegianti di varie dimensioni su una parte o sull'intera area del dermatomero. Dopo 1 o 2 giorni compaiono gli elementi vescicolosi variabili per dimensioni e con disposizione a grappolo, differenziandosi nettamente sia dalle lesioni della varicella (vescicolo-bolle di 2-4 mm. di diametro e distribuite su tutto il corpo), sia da quelle dell'*herpes simplex* caratterizzate da gruppi circoscritti di elementi vescicolosi di uguali dimensioni. Lo studio istologico delle lesioni vescicolari in neoformazione in-

dica che l'infezione inizia nel derma per diffondersi verso l'epidermide, che si rigonfia a livello delle cellule dello strato basale fino a formare una cavità, la "vescicola". Mentre nella varicella le lesioni primarie possono essere evidenziate anche a carico dell'endotelio dei vasi sanguigni, dato compatibile con una diffusione ematogena del virus che è obbligato ad attraversare la parete vascolare per accedere all'ipoderma, nello zoster questo reperto istologico è praticamente assente, confermando la diffusione prevalentemente neurogena attraverso gli assoni sensoriali. Il tetto della vescicola è costituito da elementi cellulari provenienti dallo strato spinoso; nel pavimento sono presenti cellule multinucleate giganti. Dopo 3-4 giorni dalla formazione delle vescicole, queste diventano torbide e purulente in conseguenza della componente fibrinica sempre maggiore. Entro 4-5 giorni il loro contenuto, nel quale è presente virus altamente infettante, inizia ad essere riassorbito. Le vescicole tendono quindi a collapsare verso il centro assumendo aspetto ombelicato. Quando il liquido della vescicola è stato interamente riassorbito si forma una crosta piana e incassata, fortemente adesa alla cute, che cade nelle 2-3 settimane successive. Nei soggetti anziani, la risoluzione clinica avviene in 3-4 settimane. Diversamente da quanto osservato nella varicella, l'interessamento del derma è nell'herpes zoster sensibilmente maggiore, sicché non sono rare alla caduta delle croste lesioni cicatriziali che, nei casi più gravi, possono divenire ipertrofiche. I dermatomeri colpiti con frequenza maggiore sono, in ordine di importanza, quelli toracici (T6>

T7>T10>T11>T4), lombari (L3>L2>L1), cervicali (C3>C2>C7) e quelli innervati dal V nervo cranico². Quando il virus si localizza nel ganglio di Gasser, che costituisce la sede dei neuroni sensoriali del V nervo cranico, per ragioni ancora non chiarite, tende a coinvolgere molto più spesso la branca oftalmica del nervo (10-15% di tutti i casi di herpes zoster) e molto meno frequentemente la branca mandibolare o mascellare. In questo caso la complicanza più frequente è quella della cheratite che consegue alla anestesia della cornea e della congiuntiva ma si possono anche osservare paralisi dei muscoli oculomotori e/o segni da coinvolgimento della motricità

oculare intrinseca (ptosi, midriasi). Nel soggetto sano all'esantema si accompagna interessamento dei distretti linfonodali (linfadenopatia satellite), persistente fino a guarigione. Sono inoltre presenti malessere generale e febbre, per quanto il bruciore ed il prurito siano talmente prevalenti sulla sintomatologia generale da non costituire quasi mai la motivazione primaria al consulto medico. Sono di seguito riportate le forme cliniche più comuni di herpes zoster³⁴.

Zoster cervicale

Lo zoster cervicale rappresenta il 20% delle forme e può essere distinto in:

Cervico-occipitale (da C1 a C3). Eruzione che interessa la

Figura 8. Herpes zoster cervico-occipitale.



Figura 9. Herpes zoster cervico-claveare.



nuca e il cuoio capelluto, talora associato a zoster cranico (figura 8).

Cervico-claveare (da C3 a C4). Eruzione a livello della regione laterale del collo fino alla clavicola (figura 9).

Cervico-brachiale (da C4 a C7). Localizzato nella parte bassa del collo, alla spalla, alla faccia esterna del braccio e dell'avambraccio.

In corso di zoster cervicale si può manifestare la sindrome di Claude-Bernard-Corner (miosi, ptosi palpebrale, enoftalmo).

Zoster toracico

Lo zoster del tronco rappresenta il 53% di tutte le manifestazioni; generalmente si localizza alle regioni intercostali e si può distinguere in toracico superiore ed inferiore.

Toracico superiore. Il dolore e l'eruzione si prolungano sulla

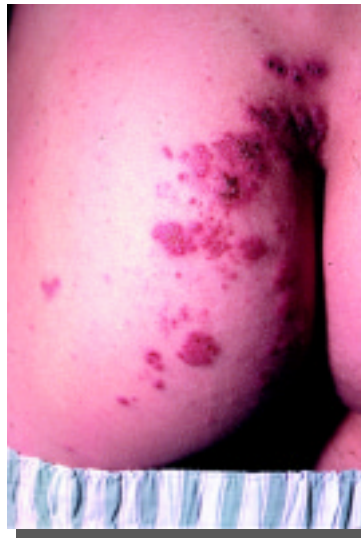
Figura 10. Herpes zoster toracico con la tipica disposizione "a cintura".



Figura 11. Herpes zoster toraco-addominale in cui gli elementi eritemato-vescicolosi si dispongono lungo una fascia monolaterale per arrivare fino all'area ombelicale.



Figura 12. Lesioni eritemato-vescicolose a grappolo in regione interglutea. Rispettata la monolateralità delle lesioni.



faccia interna del braccio (figura 10);

Toracico inferiore o toraco-addominale. Il dolore e l'eruzione possono estendersi all'addome, fino alla cicatrice ombelicale (figura 11).

Il periodo che intercorre tra l'inizio del dolore e la comparsa della manifestazione clinica è in media di 3 giorni.

Zoster lombo-sacrale

Lo zoster lombo-sacrale rappresenta l'11% delle forme, e può essere distinto in lombo-addominale e sacrale.

Lombo-addominale. Sono interessati la regione lombare, la

parete addominale, talora la regione inguinale e gli organi genitali esterni (figura 12);

Sacrale o lombo-sciatico. Sono interessate la regione interglutea, il perineo e gli organi genitali.

Queste localizzazioni talvolta sono associate a disturbi genito-urinari; in particolare cistiti con disuria, pollachiuria, ematuria e quadri di ritenzione urinaria associati anche a stipsi marcata che possono talvolta precedere l'eruzione. Più raramente è presente incontinenza urinaria, dovuta ad irritazione delle radici sacrali parasimpatiche. Questi quadri risolvono tutti spontaneamente, con decorso più o meno protratto. Sono stati inoltre descritti casi di uretrite e vulvite.

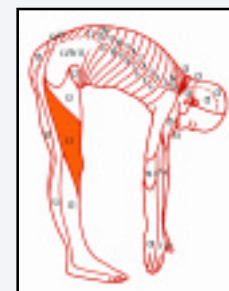
Zoster degli arti

Lo zoster degli arti è una localizzazione rara e può interessare, per l'arto superiore, il territorio d'innervazione del nervo cubitale e, per l'arto inferiore, il territorio d'innervazione dei nervi sciatico e popliteo esterno (figura 13). Queste forme sono talvolta gravate da paralisi motorie periferiche.

Zoster del trigemino

Lo zoster del trigemino, incluso l'oftalmico, rappresenta il 15% delle forme. Il periodo che intercorre tra l'inizio del dolore e

Figura 13. Lesioni vescicolose ed emorragiche di zoster degli arti inferiori.



quello delle manifestazioni cliniche è in media di 1,4 giorni. Ne esistono tre forme cliniche: lo zoster oftalmico, lo zoster mascellare e quello mandibolare³⁵.

Zoster oftalmico. Interessa il nervo oftalmico di Willis, branca superiore del trigemino, talora in tutto il territorio d'innervazione, ma più spesso uno dei suoi rami: frontale, lacrimale o nasociliare (figura 14). L'esordio dello zoster oftalmico è caratterizzato dalla comparsa di parestesie e dolori in sede orbitale o frontale, accompagnati talvolta da anestesia corneale. Frequente è la comparsa di edema palpebrale e della regione frontale, di grado variabile, talvolta tanto esteso da diffondere anche alla palpebra controlaterale.

La localizzazione naso-ciliare si caratterizza per l'imponente sintomatologia dolorosa e per la frequenza di complicazioni oculari, rappresentate da: uveite, cheratite, congiuntivite, edema congiuntivale, sclerite, paralisi del muscolo oculare, occlusione dei vasi retinici ed ulcerazioni della retina. L'eruzione può localizzarsi a livello della punta del naso (segno di Hutchinson), all'angolo interno dell'occhio e alla parte interna della palpebra superiore. Il coinvolgimento del ganglio ciliare può dar luogo anche alla pupilla di Argyll-Robertson. La localizzazione frontale è caratterizzata da lesioni che si estendono a ventaglio dall'angolo interno dell'occhio alla fronte ed al cuoio capelluto. La localizzazione lacrimo-temporale è caratterizzata da lesioni che interessano il terzo esterno della palpebra superiore, la metà esterna della palpebra inferiore e la regione temporo-mascellare.

Zoster mascellare superiore. E' caratterizzato da un'eruzione a carico del velo palatino,

Figura 14. Herpes zoster della branca oftalmica con lesioni necrotiche.



della mucosa geniena, del labbro superiore, della faccia cutanea della guancia e della palpebra inferiore.

Zoster del nervo mandibolare. Si localizza sulla parte anteriore della lingua, il pavimento della bocca e le mucose orali. Le vescicole sulla mucosa orale compaiono successivamente alle lesioni cutanee ed in genere si rompono e si fondono, lasciando erosioni mucose che guariscono senza reliquati. In entrambe le localizzazioni si possono avere disturbi trofici, fino alla necrosi ossea ed alla caduta dei denti, talora associata a superinfezione batterica ed osteomielite.

Zoster genicolato od otico

Lo Zoster genicolato od otico interessa principalmente il nervo intermediario di Wrisberg, che rappresenta la branca sensitiva del facciale. La sintomatologia classicamente descritta da Ramsay-Hunt nel 1907 è caratterizzata da paralisi del facciale, otalgia ed eruzione localizzata alla superficie esterna del timpano, al condotto uditivo esterno e all'interno del padiglione auri-

colare. La paralisi periferica del facciale si manifesta nel 10% dei casi, compare intorno al terzo giorno e regredisce dopo 4-6 settimane. E' stato ipotizzato che sia dovuta a compressione del VII nervo cranico nel canale di Falloppio. In corso di herpes zoster otico possono essere presenti anche danni a carico del nervo acustico, con disturbi cocleo-vestibolari transitori (nausea, vertigini, iperacusia o ipoacusia neurosensoriale) ed interessamento della corda del timpano con eruzione a carico dei due terzi anteriori della lingua ed emiageusia.

Herpes zoster nel paziente immunocompromesso

Particolare cura deve essere posta nella valutazione di quei casi che dovessero eventualmente presentare decorso anomalo e/o particolarmente aggressivo³⁶. Nei casi in cui vengano impegnati più di 2 dermatomeri adiacenti, siano presenti nuove vescicole ancora dopo il dodicesimo giorno dall'eruzione, vi sia tendenza alla formazione di lesioni emorragiche e ulcerative e, più in generale, in tutti i casi in cui la sintomatologia generale e

la linfoadenopatia siano particolarmente intense, dovranno essere eseguiti tutti gli accertamenti di diagnostica strumentale e di laboratorio volti ad escludere la presenza di neoplasie o di altre condizioni causa di immunodepressione (es. terapie croniche con corticosteroidi, diabete ecc.). I due elementi più importanti che dovrebbero dirigere verso un'attenta valutazione dello stato immunitario rimangono ancora oggi la disseminazione cutanea e la disseminazione viscerale^{37,38}. La disseminazione cutanea è raramente presente nel soggetto sano anche se di età avanzata, mentre il coinvolgimento viscerale è praticamente assente in condizioni normali (tabella 1).

La disseminazione cutanea può essere definita come la comparsa di almeno 25 lesioni varicelliformi in distretti cutanei lontani dal dermatomero interessato. La morbilità associata alla disseminazione cutanea è modesta, ma il maggior interessamento cutaneo è sintomo di disseminazione anche viscerale e/o neurologica in un'alta percentuale di pazienti. La maggiore mortalità che accompagna l'herpes zoster nei neutropenici è correlata direttamente all'infezione degli organi interni. La dissemi-

nazione cutanea è presente nel 6-30% dei pazienti oncologici, in rapporto al deficit della risposta cellulosa-mediata; essa non è contemporanea all'esordio cutaneo ma si ha solo nella settimana successiva³⁹. Il polmone costituisce il bersaglio preferenziale della disseminazione viscerale: la polmonite da VZV rimane ancora la prima causa di morte nel paziente oncologico con herpes zoster. Fino all'inizio degli anni '80 la mortalità per polmonite varicellosa superava il 36%. Con l'introduzione in terapia dell'acyclovir sistemico i tassi di mortalità sono scesi al 4-10%.

Herpes zoster in gravidanza

In linea generale, qualunque infezione virale contratta durante la gravidanza può determinare sindromi infettive del prodotto del concepimento, la cui gravità è correlata sia alla specie virale che ad altri fattori, come l'età gestazionale in cui l'infezione è stata contratta e la risposta immunologica dell'ospite. Ad eccezione della rosolia, del citomegalovirus, del morbillo e dell'herpes simplex, non vi sembrano essere al momento altre specie virali dotate di sicura attività teratogena⁴⁰. Per quanto attiene specificamente alla famiglia er-

petica è stata riportata un'associazione fra malformazioni congenite ed infezione embriofetale solo per il CMV e l'herpes simplex I e II. Questa associazione si basa tuttora su osservazioni sporadiche e non confermate, in base alle quali si può solo supporre l'esistenza di un nesso causale con le lesioni congenite del SNC (microcefalia) o dell'occhio (retinopatia e microftalmia). Non esiste alcun effetto teratogeno del VZV, né sul feto né sulla madre, indipendentemente dal momento in cui viene contratta l'infezione^{41,42}. La frequenza con cui questa infezione si presenta nella gravida sana è molto rara, pari a circa 1,5 casi /10.000 gravidanze.

Nella gravida con varicella si osserva una frequenza molto più elevata (14%), rispetto alla popolazione generale, di complicanze polmonari: in genere la polmonite esordisce con tosse secca 2-6 giorni dopo il rash cutaneo e nei casi più gravi può essere accompagnata da severa sintomatologia respiratoria: dispnea, emottisi e cianosi. qualora la madre dovesse contrarre l'infezione nei 5 giorni precedenti al parto o nei 2 giorni successivi, si ha in circa il 25% dei casi varicella congenita. Le lesioni appariranno nel neonato nei

Tabella 1. Decorso clinico dell'herpes zoster nel soggetto immunocompetente rispetto al paziente neoplastico in fase iniziale. (Dati da Feldman S, 1977³⁷ e Feldman S, 1976³⁸).

Caratteristica	Immunocompetente	Immunocompromesso
	giorni dall'esordio	
Guarigione delle bolle (50%)	11,9	12,0
Nuove bolle	4,9	5,0
Bolle prive di VZV	5,3	7,0
	Incidenza (%)	
Nevralgia post-erpetica	17,0	17,0
Disseminazione viscerale	0,0	8,0
Disseminazione cutanea	5,0	21,0

Figura 15. Herpes zoster a sede glutea in un bambino di 2 anni di età.



accorgimenti utili a migliorare il decorso della malattia e prevenire eventuali complicanze⁴³.

Herpes zoster nel bambino

La manifestazione tipica del virus VZV nel bambino è costituita dalla varicella, un'infezione autolimitante e, nell'ospite sano, particolarmente benigna, con clinica e decorso tipici (figure 15 e 16).

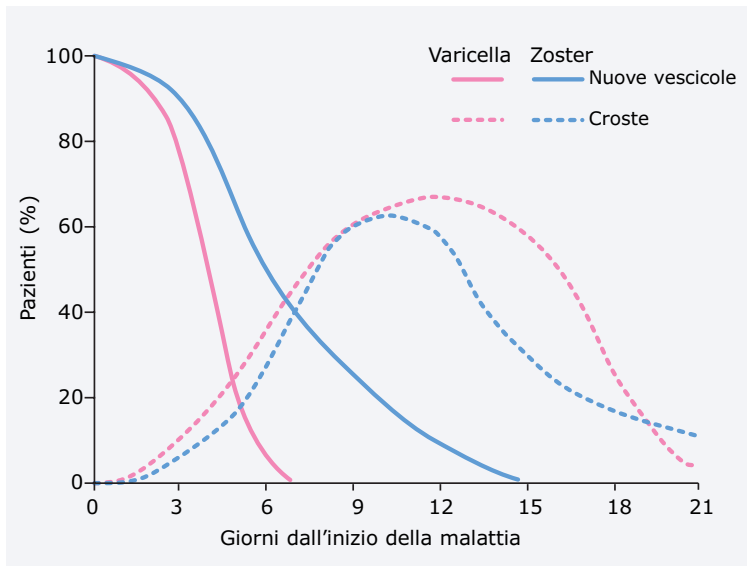
Benché raro, l'herpes zoster può presentarsi nel bambino altrimenti sano con una frequenza annua dello 0,74/1000 tra 0 e 9 anni e dell'1,38/1.000 tra 10 e 19 anni^{1,44-46}. Diversamente da quanto osservato nell'adulto, in alcuni bambini l'eruzione può essere del tutto asintomatica. Se le lesioni cutanee non sono particolarmente estese, o quando queste siano a carico della II branca del trigemino, o infine nelle fasi più precoci quando le bolle non sono ancora comparse su tutta l'area dermatomericca, può generarsi confusione diagnostica con l'herpes simplex. Un'importante caratteristica dello zoster in pediatria è co-

successivi 5-10 giorni, con una mortalità molto elevata (30%). Nel caso in cui la varicella venga contratta dalla madre nelle 3 settimane precedenti il parto, le lesioni compariranno nel neonato entro i primi 4 giorni di vita. In questi casi, grazie alla produzione ed al passaggio transplacentare degli anticorpi materni, la prognosi è buona ed il rischio di mortalità inesistente. In gravidanza sono necessari alcuni

La gravità dell'infezione da VZV nel neonato dipende dal momento in cui la madre è stata contagiata: se l'infezione è contratta nella settimana precedente al parto 1/4 dei neonati mostrerà zoster o varicella nei 10 giorni successivi con mortalità elevata; se l'infezione è stata contratta almeno 3 settimane prima del parto, la produzione di anticorpi materni proteggerà il neonato dall'infezione le cui lesioni, se presenti, saranno di gravità lieve e molto precoci (entro 4-5 giorni dalla nascita).

stituita dalla ridotta incidenza di nevralgia post-erpetica che, nel bambino immunocompetente, non supera il 10%. E' buona norma l'isolamento del bambino con eruzione in corso fino a caduta delle croste dai coetanei che non abbiano ancora sviluppato la varicella a causa dell'elevato rischio di acquisire l'infezione per contagio diretto con le lesioni infette. In condizioni di normalità lo zoster del bambino non richiede alcun trattamento specifico; si dimostrano invece utili i trattamenti palliativi su prurito e bruciore, quali antistaminici e lozioni lenitive, mentre è inutile l'applicazione di creme contenenti cortisonici singoli o in associazione con antibiotici⁴⁷.

Figura 16. Decorso schematico dell'eruzione nella varicella e nello zoster.



Complicanze dello zoster

Nel paziente immunocompetente l'herpes zoster costituisce una malattia generalmente autolimitante ed a guarigione completa. Ad eccezione della nevral-

Tabella 2. Complicanze e sequele dell'herpes zoster. Nella maggior parte dei casi queste si presentano prevalentemente nel paziente immunocompromesso; quelle oculari e talune delle paralisi motorie (sindrome di Bell e Ramsay-Hunt) possano essere riscontrate anche nei soggetti sani.

Neurologiche	Viscerali	Oculari	Cutanee
Nevralgia acuta	Polmonite	Cheratite	Superinfezioni
Nevralgia post-erpetica	Esofagite*	Congiuntivite	Cicatrici cheloidi
Neuropatie motorie craniche	Enterocolite	dendritica	Disseminazione*
periferiche	Miocardite*	stromale	Herpes gangrenoso*
Mielite	Pancreatite*	Neurite	
Encefalite		ottica	
Meningoencefalite*		retrobulbare	
Vasculopatia trombotica		Uveite	
Sindrome di Guillain-Barré		Panoftalmite	

*Prevalentemente in pazienti con deficit dell'immunità cellulo-mediata

gia post-erpetica, è molto probabile che non si osservino altre manifestazioni e sequele della malattia. Tuttavia, indipendentemente dalle gravi complicanze osservate nel paziente immunocompromesso, va considerata la possibilità che il VZV possa infettare altri organi e tessuti^{1,43} (tabella 2). Verranno di seguito descritte le complicanze più frequenti nella pratica clinica.

Complicanze neurologiche

Benché la nevralgia post-erpetica costituisca la complicanza più frequente dell'infezione da VZV nell'adulto, l'herpes zoster è responsabile di tutta una serie di complicanze a carico sia del SNC che delle terminazioni periferiche. È interessante notare che le complicanze neurologiche sono molto diverse se associate alla eruzione varicellosa nel bambino o allo zoster nel soggetto adulto; i meccanismi alla base del differente comportamento del virus non sono noti.

Neuropatie motorie periferiche (NMP)

La neuropatie motorie periferiche, note anche come paresi

motorie segmentali, costituiscono la complicanza neurologica più frequente dopo la nevralgia post-erpetica e sono presenti in circa il 3% dei pazienti. Il deficit motorio sopraggiunge dopo pochi giorni dall'esordio cutaneo ed è preceduto da dolore ed anomalie sensorie nel dermatomero interessato dalla eruzione. Diversi Autori hanno evidenziato come questa complicanza possa costituire il segnale di allarme di neoplasie non ancora diagnosticate, giacché in questo gruppo di pazienti si riscontra una incidenza tripla di tumori maligni⁴⁸. Il recupero del deficit motorio avviene nel 70-80% dei casi interessati. Se si considera l'elevata frequenza di herpes zoster (8 casi/1000 individui/anno) nella popolazione di età superiore a 50 anni, una incidenza del 3% di NMP corrisponde nel nostro Paese a circa 4.800 casi/anno, di cui circa 1.200 (25%) presenteranno deficit motorio permanente.

Sindrome di Ramsay-Hunt. Costituisce la più frequente neuropatia motoria da herpes zoster, benché anomalie motorie e sensoriali a carico dei nervi cranici siano riportate

nel 30% dei casi nei quali è coinvolta la branca oftalmica del trigemino, una incidenza nettamente maggiore rispetto a quella riportata per tutti gli altri dermatomeri potenzialmente interessati dall'infezione da VZV⁴⁹. La ragione della particolare suscettibilità dei nervi cranici alle complicanze infiammatorie e degenerative non è nota. Nel 1907 Ramsay-Hunt pubblicò le sue osservazioni sulla "Infiammazione da virus erpetico del ganglio genicolato: una nuova sindrome e le sue complicanze auricolari", introducendo il termine di *Herpes zoster oticus* come conseguenza della flogosi del ganglio genicolato. Il primo sintomo dell'herpes zoster del ganglio genicolato è costituito da ipoacusia, vertigine e dolore auricolare cui segue, nell'arco dei successivi 2-4 giorni, il rash cutaneo. Questo è presente sulla membrana timpanica, sul meato uditivo esterno e, nel 25% dei casi, anche su faringe e palato. Entro pochi giorni dall'eruzione cutanea inizia la paralisi progressiva dei neuroni motori, con impossibilità a chiudere o aprire la palpebra volontariamente, incapacità a contrarre le labbra

e perdita di saliva. L'espressione mimica è persa e ciò aiuta a distinguere questa sindrome da talune lesioni del SNC che non coinvolgono i centri della espressività emotiva. L'esame alla RMN evidenzia rigonfiamento del ganglio genicolato che, all'accertamento istologico, presenta inclusioni virali. Alcuni studi clinici sembrano attribuire a riattivazione dell'herpes simplex 1 l'eziologia della paralisi di Bell, ritenuta fino a pochi anni fa del tutto ignota o potenzialmente correlata ad insulto termico (paralisi a frigore⁵⁰). In tabella 3 sono riportati i diversi segni e sintomi presenti nelle due sindromi.

Le analogie fra le due sindromi sono evidenziabili dall'interessamento degli stessi nervi cranici, anche se in misura diversa nei due casi (tabella 3). Ulteriori dati a conforto dell'analogia fra queste due malattie provengono sia dal decorso clinico sia dalla risposta alla terapia: il trattamento combinato acyclovir più corticosteroidi è infatti in grado di migliorare significativamente entrambi i quadri clinici.

Meningoencefalite

L'encefalite costituisce un evento raro nel soggetto sano, in buone condizioni generali, senza precedenti episodi e di età

inferiore ai 70 anni⁵¹. L'incidenza aumenta sensibilmente nei soggetti anziani con deficit dell'immunità cellulo-mediata, soprattutto nei pazienti con linfomi, trapianto di midollo osseo o in quelli sottoposti a chemioterapia ad alte dosi³⁹. Nei pazienti con zoster disseminato o con recidive multiple e ravvicinate nel tempo, la frequenza di encefalite può arrivare al 30%. Il quadro clinico non è distinguibile da qualunque altra encefalite infettiva. L'esordio avviene con cefalea intensa, 3-10 giorni dopo l'eruzione, seguita da delirio. Sono maggiormente esposti i pazienti con coinvolgimento dei dermatomeri innervati dai nervi cranici. Il reperto autoptico evidenzia alla microscopia elettronica la presenza di particelle virali all'interno dei neuroni interessati; nei casi più gravi può essere presente necrosi massiva con infarto dei vasi di piccolo calibro. Nei pazienti con AIDS è possibile osservare demielinizzazione della sostanza bianca, massivamente infiltrata da particelle virali; ciò può avvenire anche in assenza di eruzione cutanea e ciò rende particolarmente difficile la diagnosi⁵¹. In questi casi può essere utile valutare la presenza degli anticorpi anti-VZV nel *liquor*, presenti in oltre il 90% dei pazienti con qua-

L'utilità dell'acyclovir nella prevenzione dell'insulto neuropatico è evidente in corso di mielite da VZV, quando un utilizzo precoce del farmaco può migliorare il decorso e la prognosi della malattia.

dro clinico di sospetta encefalite ed eruzione cutanea in corso.

Mielite

Analogamente all'osservazione che il VZV localizzato a livello trigeminale può diffondere in senso centripeto verso la scatola cranica, quando il VZV si localizza a livello spinale, oltre a diffondere in senso centrifugo verso la cute può viaggiare in alcuni casi in senso centripeto, verso il midollo spinale⁴³. In tal caso, l'infezione coinvolge la branca afferente del nervo e quindi il midollo spinale ove, con un effetto citopatico diretto, può causare una mielite trasversa. La mielite trasversa si può realizzare anche a livello cervicale con gravissimi segni neurologici quali tetraplegia, perdita del controllo sfinterico, disturbi sensitivi, oppure a livello sacrale, con possibile disfunzione della vescica e dello sfintere anale.

La mielite costituisce un evento rarissimo nel soggetto immunocompetente. Dopo alcuni giorni dall'eruzione cutanea i pazienti presentano alterazioni motorie monolaterali che, nell'arco di 1-2 settimane evolvono verso paralisi flaccida. Nella maggior parte dei casi si ha interessamento del tratto toracico con possibile paralisi del diaframma e morte improvvisa. E' inoltre presente demielinizzazione focale, infezione degli oligoden-

Tabella 3. Interessamento dei nervi cranici nella sindrome di Ramsay-Hunt e nella paralisi di Bell.

Nervo	Ramsay-Hunt	Bell
	Frequenza %	
V (motorio)	11	4
VIII (vestibolare)	36	42
VII (cocleare)	26	29
IX (sensorio)	23	35
X (laringeo superiore)	19	19

drociti ed infiammazione perivascolare. Diversi studi hanno evidenziato che l'impiego precoce di vidarabina o acyclovir è in grado di migliorare significativamente il decorso della malattia, suggerendo che la replicazione virale giochi un ruolo fondamentale nella patogenesi della mielite, indipendentemente dal quadro infiammatorio e della risposta immunitaria⁴³.

Vasculopatia cerebrale trombotica

Questo quadro patologico è stato identificato solo recentemente grazie allo sviluppo di tecniche di indagine sofisticate quali la *polimerase chain reaction* (PCR). Nel caso del VZV, a differenza di altri herpes virus, la presenza di acido nucleico virale nei tessuti, correla nella maggior parte dei casi con la presenza di disturbi neurologici. Ciò ha reso possibile associare al virus alcune complicanze, quali ad esempio le trombosi cerebrali che si osservano in corso di herpes zoster della branca oftalmica del trigemino e di capirne la patogenesi^{52,53}.

Sono stati da tempo descritti casi di pazienti affetti da herpes zoster della branca oftalmica del trigemino in cui, dopo circa una settimana dalla eruzione vescicolare, si assisteva alla comparsa di emiplegia controlaterale. Un infarto cerebrale, causato da vasculite della carotide interna o di sue diramazioni, con conseguenti fenomeni trombotici, risulta la causa più accreditata di questa strana complicanza. Il quadro anatomopatologico in alcuni casi è caratterizzato da un'arterite necrotizzante; altre volte si osserva solo una modesta infiammazione del vaso. Recentemente è stato dimostrato che il virus può diffondere attraverso le fibre gangliari affe-

renti del trigemino nella scatola cranica ed infettare la parete dei grossi vasi alla base dell'encefalo, causando in tal modo una vasculite⁵⁴. E' stata infatti dimostrata la presenza del virus nella parte esterna del vaso ma non nell'endotelio.

Ad essere colpiti sono in misura analoga sia i pazienti immunocompromessi che quelli altrimenti sani, per quanto l'età avanzata sembra costituire un fattore di rischio. L'esordio può avvenire anche a distanza di molto tempo dall'eruzione cutanea (1-30 settimane), con cefalea improvvisa ed emiparesi. Le tecniche di imaging evidenziano la presenza di infarto cerebrale con trombosi multifocali dei rami prossimali dell'arteria cerebrale anteriore media. La mortalità sopraggiunge in circa il 25% dei casi e solo il 30% dei pazienti sopravvissuti recupera completamente.

Complicanze neurologiche nei pazienti immunodepressi

Esse presentano un diverso quadro clinico. Gli studi condotti per individuare la presenza di DNA virale con tecnica PCR nel *liquor* di pazienti affetti da AIDS in cui erano comparsi sintomi neurologici, indicano che il VZV è presente nel 2,5-5% del SNC dei casi⁵⁵. C'è da dire che la presenza del VZV nel *liquor* testimonia la presenza di una infezione in atto del SNC. Il virus, quando è silente, può risiedere solo nel sistema nervoso periferico. Nei pazienti in cui è stato individuato DNA del VZV nel *liquor*, la ripetizione dell'esame è molto importante. Se il trattamento antivirale ha successo, il DNA virale scompare dal *liquor*. Una persistente positività della PCR orienta per una cattiva prognosi.

La riattivazione del virus nel paziente immunodepresso causa sempre uno zoster esteso a più radici dorsali, con un decorso più grave e più prolungato⁵². Inoltre la diffusione del VZV al midollo spinale ed al cervello è più frequente. L'interessamento cerebrale, oltre ai quadri già descritti, si caratterizza anche per alcuni peculiari aspetti patologici. Si può infatti osservare vasculite dei piccoli vasi ed infiammazione dell'ependima, in particolare dell'ependima che circonda i ventricoli cerebrali (ventricolite). Tutto ciò, oltre alla concomitante infezione di cellule gliali, determina una sofferenza della sostanza bianca e quindi il quadro della leucoencefalopatia multifocale. In prossimità delle lesioni, a testimonianza della compromissione delle difese immunitarie, sono scarsi gli elementi infiammatori ma numerose cellule presentano le tipiche inclusioni virali intranucleari (corpi di Cowdry di tipo A). Le vasculiti e l'ependimite determinano un evidente aumento delle proteine liquorali che possono ostruire il riassorbimento del *liquor* e causare idrocefalo. La sintomatologia clinica in questi casi, oltre ai deficit neurologici focali è caratterizzata anche dai segni della possibile ipertensione endocranica⁵⁵.

Complicanze viscerali

La polmonite interstiziale costituisce la più importante e frequente complicanza viscerale dell'infezione da VZV nel paziente immunocompromesso e nella donna gravida. L'infezione può interessare tutto l'albero respiratorio, dalla trachea ai bronchi, con massiva ulcerazione delle superfici epiteliali. Il paziente riferisce tosse stizzosa, frequentemente accompagnata

da emottisi, dispnea, cianosi pleurodinia e rialzo febbrile. Le indagini radiologiche evidenziano l'aspetto tipico delle pneumopatie acute interstiziali, con trama polmonare accentuata e noduli diffusi. La mortalità, nei pazienti con AIDS in fase avanzata ed in quelli con trapianto di midollo, rimane ancora molto elevata (5-10%), soprattutto in presenza di diagnosi tardiva⁴³. Esofagiti, pancreatite ed enterocoliti possono essere repertate nei pazienti HIV positivi o nei pazienti in terapia immunosoppressiva, ma la loro incidenza rimane relativamente bassa anche in questi soggetti.

Complicanze cutanee

Oltre ad impetiginizzazione e necrosi delle lesioni, l'HZ può dare origine a forme disseminate cutanee. Nel 17-35% dei pazienti immunocompetenti si trovano poche lesioni vescicolose in aree distanti da quelle interessate dallo zoster. La disseminazione di un maggior numero di lesioni con aspetto varicelliforme (HZ generalizzato) si osser-

va nel 2-10% dei pazienti, in particolare quelli con AIDS, malignità (particolarmente linfomi) o in terapia immunosoppressiva^{35,43}.

Nevralgia post-erpetica

Definizione

L'HZ è caratterizzato da dolore associato alla fase acuta che tende a regredire spontaneamente, nella maggior parte dei soggetti nell'arco di poche settimane. La distinzione fra dolore acuto e nevralgia post-erpetica (PHN), e quindi la definizione stessa di PHN pone come punto di riferimento la data di guarigione delle manifestazioni cutanee. Tuttavia, mentre la guarigione cutanea è facilmente verificabile, definire quando inizia il dolore della PHN è più difficile. La definizione più comunemente usata di PHN è quella di dolore cronico che permane per almeno un mese dopo la scomparsa delle lesioni eritemato-vescicolose. Molti Autori danno definizioni più generiche, classifi-

cando come tale qualunque forma di dolore che permanga dopo la guarigione completa delle lesioni cutanee. In altri studi, il periodo minimo perché il dolore sia classificato come PHN è invece più lungo, passando dalle 4 alle 6-24 settimane successive alla guarigione cutanea⁵⁶⁻⁵⁹. Per ovviare a questi inconvenienti nel 1993 l'International Herpes Management Forum (IHMF) ha introdotto una definizione più univoca, che raggruppa sia il dolore associato all'esantema sia la nevralgia post-erpetica in un'unica entità definita dolore zoster-associato (*zoster-associated pain, ZAP*)⁵⁶. Il concetto di ZAP vede il dolore come un *continuum*, per quanto sia riconosciuta una diversa eziopatogenesi ed una differente qualità dei sintomi per le due forme. Il concetto di dolore zoster-associato è schematizzato in figura 17.

La definizione di ZAP si rivela particolarmente utile qualora si voglia testare l'efficacia di farmaci antivirali potenzialmente attivi anche sul decorso della PHN.

Figura 17. Nevralgia acuta, nevralgia post-erpetica e dolore zoster-associato. Nel 5% dei pazienti è presente dolore intercostale puntorio prima dell'eruzione cutanea (nevralgia pre-erpetica). L'inizio della PHN è variamente definito dai diversi Autori: mentre taluni adottano classificazioni poco restrittive (A), in base alle quali il dolore successivo alla completa guarigione cutanea è già definibile come PHN, altri definiscono come nevralgia post-erpetica solo le forme di dolore residuo che persistano per più di 4 (B) o più di 6 (C) settimane dall'eruzione cutanea.

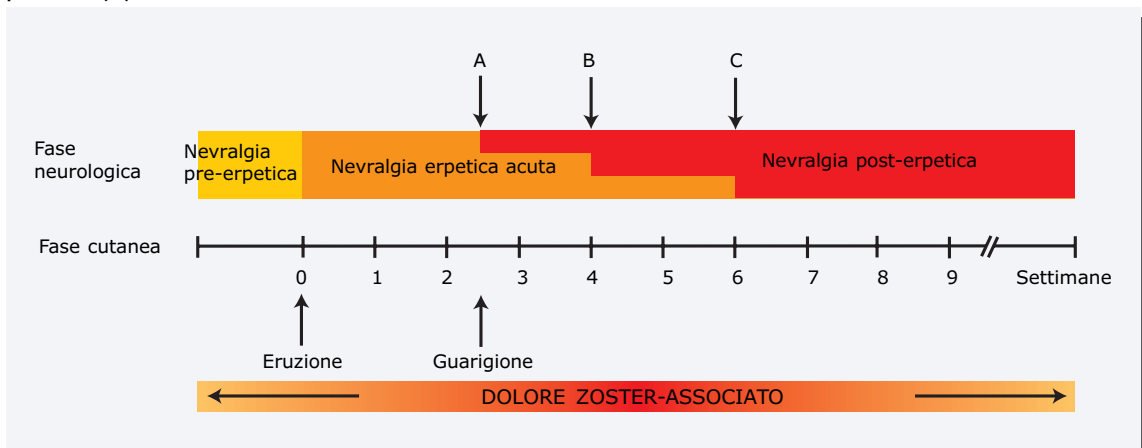
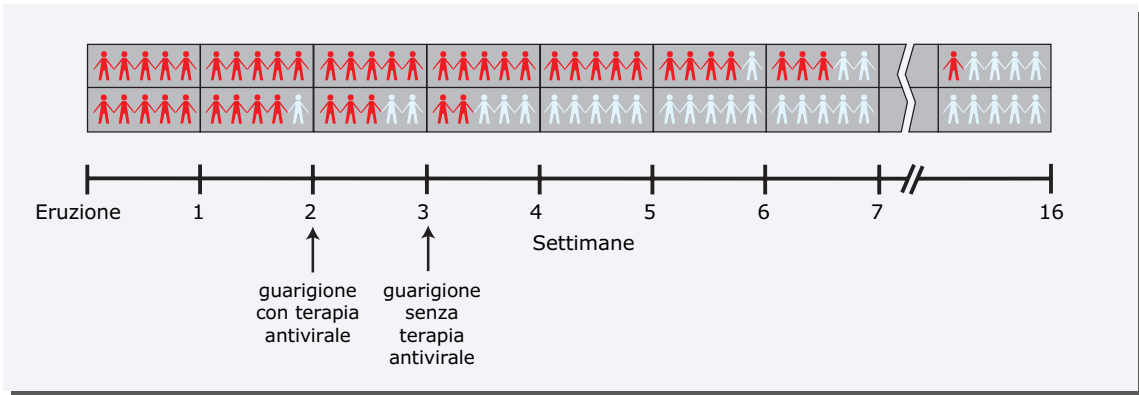


Figura 18. Variazione apparente dell'incidenza di PHN in rapporto al trattamento con farmaci antivirali in grado di accelerare la guarigione delle lesioni. Per ciascuna settimana, a partire dall'eruzione cutanea, è riportato il numero di pazienti con PHN (omino rosso) e senza PHN (omino azzurro), in una ipotetica coorte di 10 pazienti: più rapida sarà la scomparsa delle lesioni cutanee, maggiore sembrerà l'incidenza di PHN.



È evidente che farmaci in grado di accelerare la guarigione delle lesioni cutanee spostano il punto di riferimento (guarigione cutanea) sul quale viene calcolata l'insorgenza e la durata della nevralgia. Nei pazienti in cui il trattamento antivirale accelera la guarigione delle lesioni cutanee di una settimana senza anticipare la scomparsa del dolore, l'incidenza di nevralgia post-erpetica intesa come permanenza di dolore residuo a guarigione cutanea avvenuta, sembrerà più elevata (figura 18). Si tratta di un evidente "artefatto" statistico, e non di un reale aumento di PHN indotto dai farmaci antivirali. Il termine di ZAP, oltre ad evitare problemi di definizione, è più aderente alla percezione soggettiva del paziente che non avverte il dolore acuto come nettamente distinto dal dolore cronico presente a guarigione avvenuta.

Meccanismi di produzione del dolore

Nevralgia erpetica

La valutazione del dolore con impiego di tecniche elettrofisiologiche, evidenzia una notevole

differenza soggettiva fra dolore acuto e PHN (tabella 4). Le differenze qualitative fra dolore acuto e PHN sono il risultato della diversità delle componenti patogenetiche che intervengono in momenti distinti della malattia. Il dolore prodotto durante la fase acuta origina dalla reazione infiammatoria prodotta dalla migrazione virale dai gangli sensoriali alle terminazioni nervose cutanee e sottocutanee, processo accompagnato da intensa replicazione intraneuronale con liberazione di citochine pro-infiammatorie. Il dolore viene generato e prodotto in modo parzialmente analogo a quello in corso di ustione, attraverso cioè l'attivazione diretta dei nocicettori cutanei che, ipersensibilizzati, acquisiscono le tre caratteristiche fondamentali del

dolore acuto da zoster^{56,59,60}:

- spontaneo e discontinuo: elevata frequenza di scarica spontanea,
- esagerato in risposta a stimoli generalmente innocui, quale il semplice contatto con gli indumenti (allodinia tattile e termica),
- molto più intenso di quello normalmente avvertito nei dermatomeri contigui a parità di stimolazione (iperalgesia).

Oltre alla iperattivazione dei nocicettori periferici, il VZV è tuttavia in grado di produrre dolore con meccanismi addizionali, primo fra tutti attraverso il danno citolitico diretto degli assoni e dei corpi cellulari interessati dalla replicazione, cui segue sofferenza neuronale indiretta da risposta infiammatoria nelle zone non interessate dalla repli-

Tabella 4. Caratteristiche soggettive del dolore acuto e cronico (PHN).

Fase acuta	PHN
Pungente	Continuo
Lancinante	Sordo
Discontinuo	Emotività-correlato
Urente	

cazione virale. Questa condizione è accompagnata, nei casi più gravi, da emorragia intragangliare. L'infiammazione delle guaine nervose e l'attività di scarica spontanea da parte dei nocicettori ipersensibilizzati, costituiscono la base etiologica del dolore e della disestesia che talvolta precedono il rash cutaneo (nevralgia pre-erpetica) e che, in alcuni casi, costituiscono l'unico sintomo della replicazione virale (*zoster sine herpate*)⁴⁸.

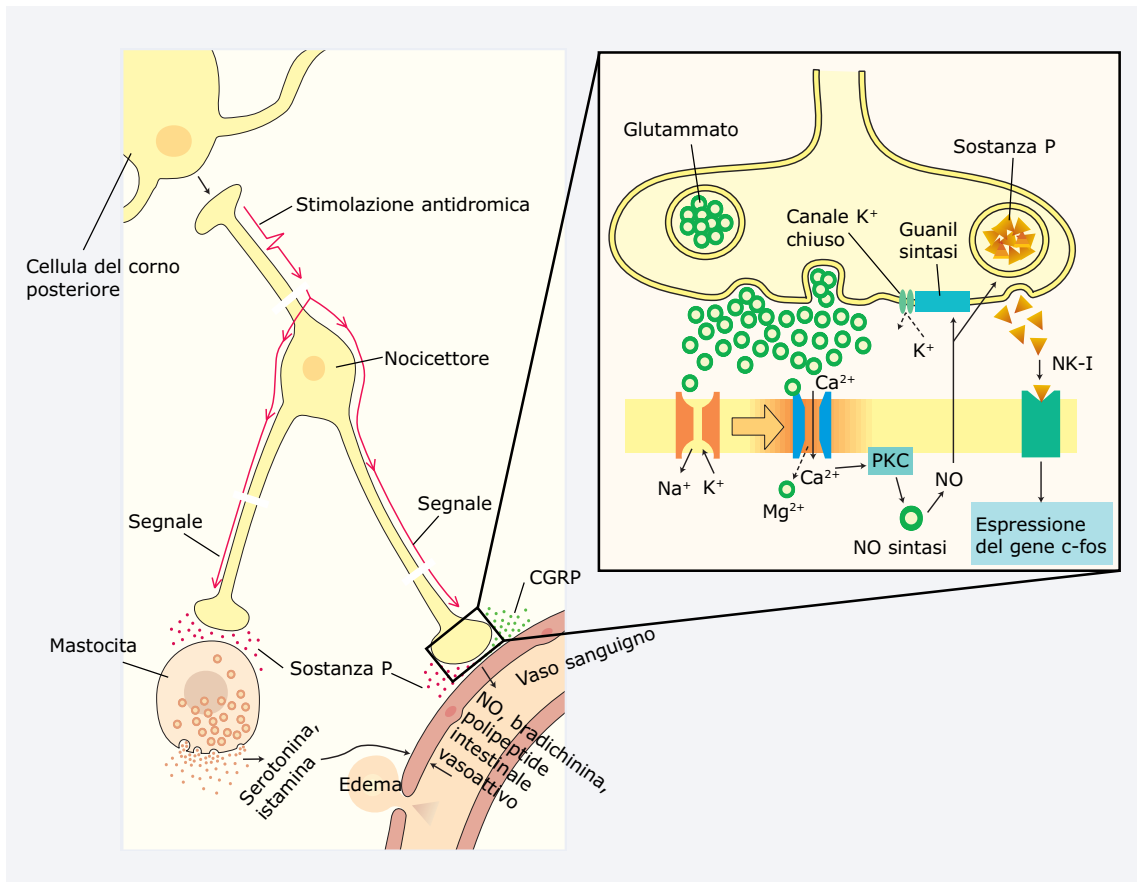
Nevralgia post-erpetica

Il dolore presente nella PHN condivide solo in parte le basi neurofisiologiche del dolore acuto. Nella PHN gli stimoli algici attivano i nocicettori presenti nel derma e nelle mucose che,

ipersensibilizzati dai processi infiammatori virus-correlati, scaricano con frequenza più elevata della norma a parità di sollecitazione. Attraverso le fibre C amieliniche, il segnale viene prima trasferito ai gangli delle radici dorsali e quindi alle corna posteriori, ove si trovano le sinapsi con i neuroni di II ordine. Questi sono sottoposti al controllo inibitorio delle fibre adrenergiche e serotonergiche ascendenti, che costituiscono il bersaglio dei triciclici e degli anticonvulsivanti. L'aumento del tono inibitorio esercitato da questi farmaci riduce la trasmissione del segnale doloroso al fascio neurospinalo e quindi ai centri corticali (figura 19).

Diversi Autori⁵⁶⁻⁶⁰ hanno dimostrato, sia nell'uomo sia nell'animale, che i nocicettori periferici ipersensibilizzati nella fase acuta, non sono più in grado di ritornare alla condizione pre-infiammatoria. Esperimenti condotti su modelli animali indicano che le fibre-C amieliniche e le sottili fibre Ad sopravvissute all'insulto virale acquisiscono caratteristiche di "ipersensibilità cronica", con anomalie elettriche analoghe a quelle riscontrate nei nocicettori sensibilizzati durante la fase acuta. Esse cioè, pur non essendo in uno stato di permanente attivazione, mostrano elevata sensibilità alle catecolamine circolanti o rilasciate dalle terminazioni simpatetiche, cui rispondono con

Figura 19. Produzione e trasmissione del dolore nello zoster: alle alterazioni periferiche vanno aggiunte le alterazioni di errata interpretazione ed elaborazione del segnale a livello della corteccia somestesica.



**La nevralgia acuta è mediata dalla liberazione di citochine pro-infiammatorie ed è sensibile al cortisone. Nella PHN i nocicettori periferici ipersensibilizzati nella fase acuta scari-
cano con frequenza maggiore verso i neuroni di II° ordine. Questo meccanismo, essendo mediato dal tono inibitorio delle fibre adrenergiche e serotonergiche ascendenti, è sensibile ai triciclici ed ai GABA-ergici.**

aumento dell'attività elettrica e scariche spontanee. Questo meccanismo spiega la correlazione fra dolore nella PHN e stato emotivo, nonché la risposta terapeutica all'applicazione topica di lidocaina che sembra in grado di ridurre la sintomatologia algica riducendo l'abnorme attività dei nocicettori periferici⁵⁶.

Diverse osservazioni suggeriscono inoltre che nel dolore cronico è presente un'alterata elaborazione dei segnali sensoriali nelle aree corticali somestiche.

Trattamento dell'herpes zoster

Farmaci antivirali

L'efficacia di alcuni analoghi dell'acycloguanossina nel ridurre i tempi di guarigione cutanea è comprovata da una notevole mole di dati sperimentali⁶¹⁻⁶⁸. Negli ultimi 15 anni sono stati allestiti una serie di trial clinici volti espressamente a verificare l'efficacia dell'acyclovir e dei suoi derivati anche nella prevenzione della PHN, molti dei quali con risultati incoraggianti (tabella 5). I derivati dell'acyclovir più recenti testati nell'herpes zoster sono il famciclovir ed il valaciclovir. L'efficacia di quest'ultimo è stata attentamente valutata oltre che sulla velocità di guarigione cutanea anche come capacità di ridurre la frequenza, la durata e la gravità della PHN.

Il famciclovir esprime *in vitro* la stessa attività antivirale dell'acyclovir, ma il suo metabolita attivo (penciclovir trifosfato) è dotato di una emivita maggiore di quella dell'acyclovir (9,1 ore vs 0,8 ore). Nello studio di Tyring i 419 pazienti che ricevevano famciclovir (500-750 mg bid x 7 giorni) hanno evidenziato ac-

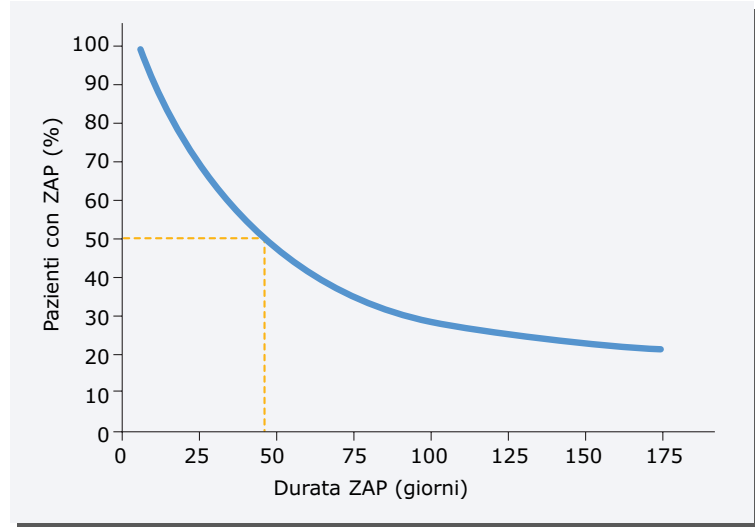
celerata riduzione del dolore⁶⁴. Il valaciclovir, profarmaco dell'acyclovir registrato alla fine del 1995 negli USA ed in altri Paesi Europei, è caratterizzato da elevata biodisponibilità anche quando somministrato per os, raggiungendo concentrazioni plasmatiche analoghe a quelle ottenibili con acyclovir per via endovenosa. L'elevato assorbimento gastrico e l'assenza di interferenze farmacologiche con diuretici ed altri farmaci di frequente impiego nel paziente anziano, costituiscono una delle caratteristiche più importanti di questa molecola. In uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su un gruppo di 20 volontari sani di età compresa fra 65 ed 83 anni in terapia con tiazidici, Wang e collaboratori non hanno riscontrato alterazioni significative della clearance renale rispetto ai pazienti normotesi del gruppo di controllo; il farmaco è stato rapidamente assorbito nel tubo digerente e convertito in acyclovir, con concentrazioni plasmatiche di profarmaco sempre inferiori a 0,4 mg/mL. Le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si sono ottenute a distanza di 1-2 ore dalla somministrazione con una emivita di 3-4 ore⁶⁸. Questo

Tabella 5. Principali trial clinici con acyclovir e derivati condotti fra il 1987 ed il 2000 nella prevenzione della nevralgia post-erpetica. In tutti gli studi è stato previsto il trattamento entro 72 ore dall'inizio dell'esantema. La valutazione quantitativa del dolore è stata effettuata con scale visive (VAS) o per categorie descrittive (CAT) secondo una classificazione soggettiva della risposta clinica: insufficiente, sufficiente, buona, eccellente.

Autore	Terapia	N° paz.	Età	Efficacia
Huff et al. 1987 ⁶¹	Acyclovir 800 mg x 5 x 10 gg.	187	5-58	sì 3 mesi
Morton et al. 1989 ⁶²	Acyclovir 800 mg x 5 x 7 gg.	83	52	sì 2 mesi
Harding et al. 1991 ⁶³	Acyclovir 800 mg x 5 x 10 gg.	46	62	sì 2-5 mesi
Tyring et al. 1995 ⁶⁴	Famciclovir 500,750 mg tid x 7 gg.	419	50	sì 5 mesi
Beutner et al. 1995 ⁶⁵	Valaciclovir 1 g tid x 7-14 gg.	1141	68	sì 6 mesi
Grant et al. 1997 ⁶⁶	Valaciclovir 1 g tid x 7-14 gg.		>50	sì 6 mesi
Tyring et al. 2000 ⁶⁷	Valaciclovir 1 g tid x 7 gg.	297	>50	sì 24 sett.

farmaco è inoltre dotato di elevata attività contro il citomegalovirus (CMV), agente responsabile di frequenti complicanze oculari e polmonari nei pazienti con AIDS in fase avanzata. In studi più recenti, il valacyclovir è stato comparato all'acyclovir nel trattamento dello zoster in pazienti >50 anni^{66,67}. Durante l'allestimento dello studio, gli Autori hanno sviluppato un metodo per la valutazione dei costi connessi al trattamento: è stato quindi possibile analizzare sia i costi diretti sia quelli indiretti⁶⁴. Rispetto all'acyclovir, valacyclovir ha ridotto i costi diretti medi del 17% per singolo paziente ed i costi indiretti del 25%. Le variabili di costo analizzate in questo studio (tabella 6) sono state quindi testate con analisi di sensibilità, evidenziando che i costi associati al trattamento col valacyclovir rimanevano significativamente inferiori a quelli dell'acyclovir per l'intero range di analisi. Per quanto riguarda la risposta terapeutica, la durata del dolore è risultata essere sensibilmente ridotta rispetto all'acyclovir (13 giorni). Il valacyclovir consente inoltre una maggiore compliance, essendo necessarie 3 sole somministrazioni al giorno rispetto alle 5 somministrazioni richieste dall'acyclovir. Nello studio di Tying il trattamento con valacyclovir (1 g tid) somministrato entro le prime 72 ore ha permesso di abolire il

Figura 20. Risoluzione del dolore in pazienti con herpes zoster che hanno ricevuto valacyclovir entro 72 ore dall'esordio cutaneo. (Dati da Tying SK et al.⁶⁷).



dolore zoster-associato nel 50% dei trattati entro 40 giorni dall'esordio, un valore significativamente minore rispetto a quello osservato nei non trattati⁶⁷ (figura 20).

Prevenzione e trattamento del dolore zoster-associato

La PHN è una condizione di grande impegno terapeutico. Fortunatamente risolve spontaneamente entro 3 mesi nel 50% dei pazienti e nel 75% entro un anno⁵⁸⁻⁶⁰.

La nevralgia post-erpetica, come tutte le forme dolorose croniche, è stata oggetto nel corso dei secoli di trattamento con una miriade di farmaci e procedure

varie, tutte caratterizzate da deludente risposta. A ciò si deve aggiungere che i criteri di misurazione della risposta alla terapia non sono uniformi. Inoltre, i risultati della maggior parte degli studi condotti fino ad oggi sono stati limitati dall'insufficiente peso statistico attribuito a quei fattori in grado di influenzare la risposta alla terapia della PHN: età del paziente, durata del dolore ed inizio del trattamento. Solo negli ultimi anni sono stati disegnati studi clinici con rigidi criteri di inclusione volti a valutare, con l'uso di metodiche più uniformi, la risposta a determinati trattamenti. Nonostante la pletera di farmaci analizzati successivamente, la

Tabella 6. Variabili di costo valutate da Grant durante il trattamento con valacyclovir vs acyclovir in pazienti con herpes zoster di età maggiore di 50 anni⁶⁶.

Costi diretti	Costi indiretti
Valacyclovir/acyclovir	Ore lavorative
Analgesici/anestetici/altro	Mancati guadagni
Visite mediche	
Ospedalizzazione	
Antivirali/antibiotici (cheratite)	

L'elevata biodisponibilità di valacyclovir per os consente elevati tassi di risposta terapeutica e nei casi più severi lo switching dalla formulazione e.v. a quella orale dopo i primi 5-10 giorni di trattamento.

possibilità di ridurre significativamente la durata della PHN rimane ancora oggi correlata all'uso di misure di prevenzione da attuarsi già nella fase acuta. La PHN conclamata rimane ancora oggi una condizione di difficile trattamento e, soprattutto nei soggetti anziani, le terapie devono essere individualizzate e rapportate alle altre condizioni cliniche coesistenti, nonché al rischio di interazioni farmacologiche. Andrebbe inoltre meglio valutata sia l'incidenza della nevralgia post-erpetica sia l'efficacia dei trattamenti.

La scarsa disponibilità di presidi terapeutici realmente attivi nel trattamento della PHN stabile ha indotto molti clinici a valutare la possibilità di intervenire direttamente, durante la fase acuta, con farmaci atti a ridurre l'incidenza, la durata e la gravità⁶⁹.

Corticosteroidi

Prima dell'introduzione dell'acyclovir, i corticosteroidi erano considerati l'unico presidio in grado di ridurre e prevenire la componente infiammatoria correlata all'insulto virale. Tuttavia, i dati provenienti dai 5 più importanti trials condotti fra il 1970 ed il 1995 su un totale di 421 pazienti trattati contro placebo o farmaci di confronto sono discordanti⁷⁰⁻⁷³. In due casi sono state riportate risposte positive, rispettivamente a 3 anni

e ad 1 anno con la somministrazione precoce di triamcinolone (16 mg t.i.d. x 21 gg) e prednisolone (40 mg/die x 28 gg)⁷³. In altri studi clinici si è avuta riduzione del dolore acuto, senza tuttavia ridurre né l'incidenza né la gravità della PHN. Inoltre, la terapia con corticosteroidi può essere presa in considerazione solo nei soggetti <50 anni, con sufficiente copertura antivirale, quando il dolore sia particolarmente intenso ed in assenza di controindicazioni (glaucoma, ipertensione e diabete mellito). Nei pazienti in cui il trattamento con steroidi per via generale sia controindicato, il paziente potrà essere trattato solo con formulazioni locali.

Trattamento della PHN stabile

L'approccio terapeutico alla PHN è estremamente vario, passando dall'uso di formulazioni topiche alla terapia sistemica, fino ad arrivare, nei casi più refrattari, alla neurochirurgia funzionale (tabella 7 e figura 21).

Antidepressivi triciclici

Il trattamento elettivo del dolore cronico si basa sull'impiego degli antidepressivi triciclici e degli antiepilettici (carbamazepina e gabapentina). Il meccanismo attraverso cui alcuni triciclici sono in grado di ridurre la

PHN è correlato alla capacità di agire sul dolore bloccando la ricaptazione della noradrenalina, in misura minore della serotonina ed inibendo i neuroni spinali coinvolti nella trasmissione del segnale^{77,78}. La somministrazione di amitriptilina (75 mg/die) è in grado di ridurre la sintomatologia dolorosa in oltre il 60% dei pazienti trattati^{74,75}. Benché l'amitriptilina sia in grado di inibire anche la ricaptazione della serotonina, gli inibitori selettivi del *re-uptake* di questo mediatore (fluoxetina, buspirone e paroxetina) non si sono dimostrati altrettanto efficaci⁷⁹. Il prevalente coinvolgimento della trasmissione adrenergica nella nevralgia post-erpetica è ulteriormente sottolineato dalla elevata attività espressa dalla maprotilina, un inibitore selettivo del *re-uptake* della noradrenalina completamente inattivo sulla serotonina⁷⁵. Il lorazepam, un agonista dell'acido g-aminobutirrico, alla dose di 0,5-6 mg/die si è dimostrato inferiore all'amitriptilina ma nettamente superiore ai fenotiazinici.

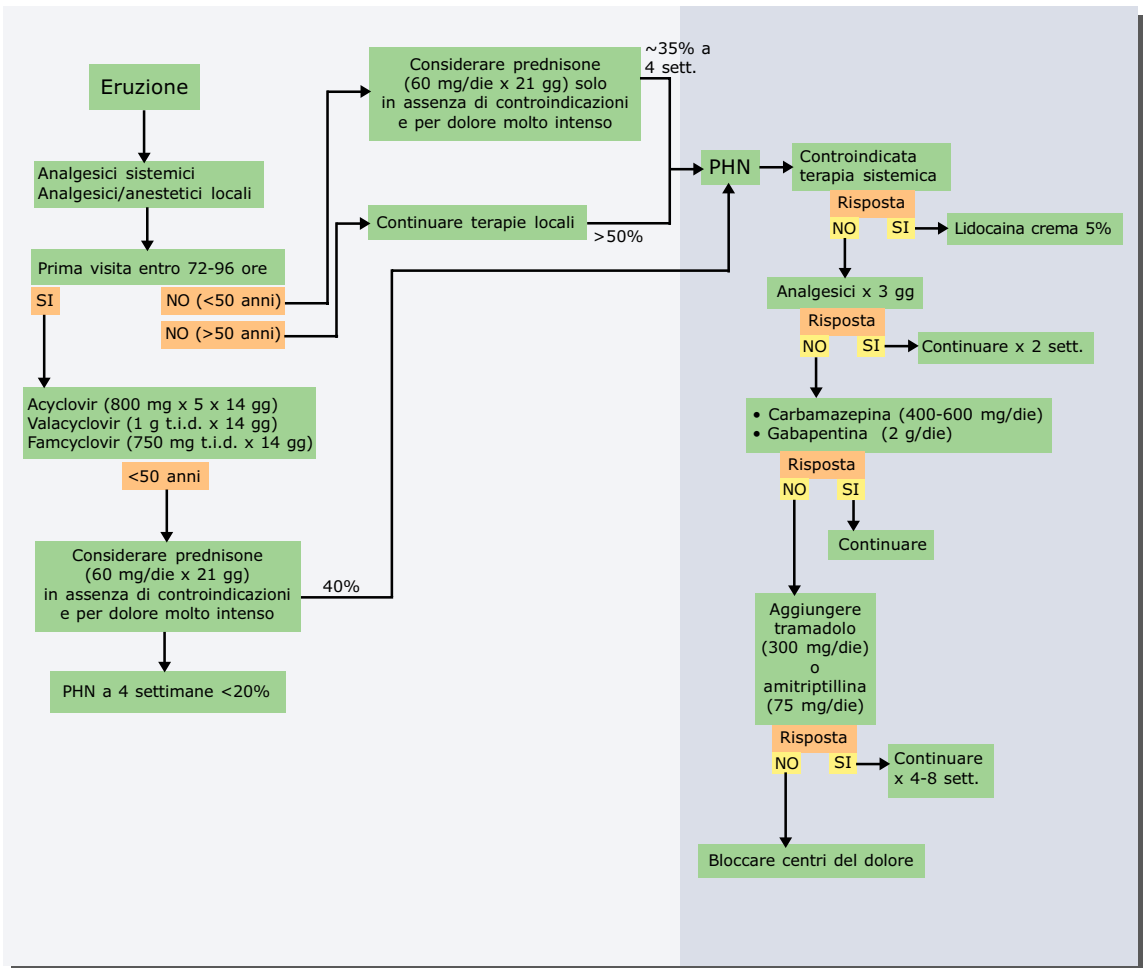
Anticonvulsivanti

I farmaci anticonvulsivanti, soprattutto gli stabilizzatori di membrana, sono frequentemente impiegati nel trattamento della PHN perché molto attivi nel controllare l'eccesso di segnali eccitatori provenienti da eventuali connessioni aberranti neo-

Tabella 7. Trattamento della nevralgia post-erpetica.

Locale	Sistemico	Blocco nervoso	Neurochirurgia
Aspirina	Triciclici	Simpatico	Cordotomia
Lidocaina	Amitriptilina	Peridurale	Talamotomia
Procaina	Desipramina	Elettrocoagulazione delle	
Mepivacaina	Maprotilina	radici dorsali	
Capsaicina	Antiepilettici		
	Carbamazepina		
	Gabapentina		

Figura 21. Approccio terapeutico integrato al paziente con zoster. Le decisioni terapeutiche sono prese con due obiettivi: 1) accelerare la guarigione delle lesioni cutanee e ridurre l'incidenza della PHN (parte sinistra); 2) ridurre la gravità della PHN (parte destra).



formatesi nelle corna posteriori del midollo. In uno studio controllato in doppio cieco, la carbamazepina ha dimostrato di ridurre prevalentemente il dolore urente discontinuo e per questo motivo trova specifica applicazione nelle nevralgie post-herpetiche (figura 21).

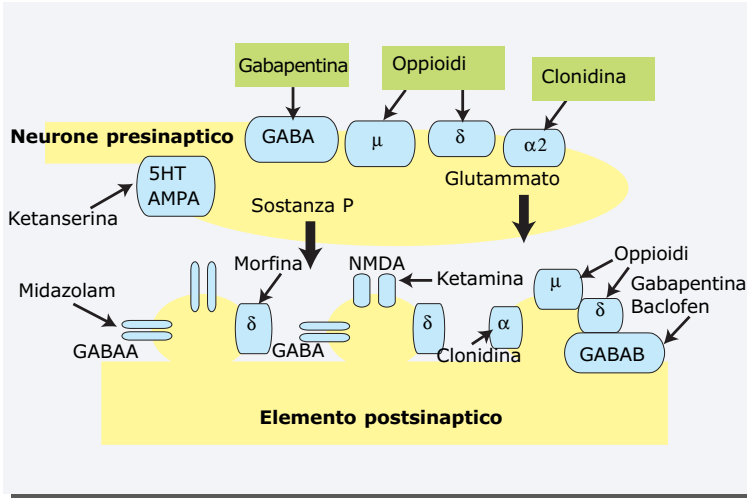
Gabapentina. L'eccesso di stimolazione eccitatoria che origina nelle vie sensoriali periferiche danneggiate dall'infezione, può essere ridotta per effetto di farmaci che agiscono potenziando le vie inibitorie GABA-ergiche (figura 22)⁷⁷. La gabapentina sembra avere un ruolo di rilievo nel trattamento del dolore

neuropatico, come testimoniato da numerosi lavori comparati recentemente in letteratura^{78,80,81}. Si tratta di una molecola strutturalmente simile all'acido gamma-amino-butyrico (GABA), normalmente presente come neurotrasmettitore nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) e dotata di attività inibitoria della neurotrasmissione, sia attraverso la diminuzione del glutammato a livello delle sinapsi nervose, sia attraverso l'inibizione della depolarizzazione cellulare, la vera causa della aumentata conduzione dello stimolo algogeno e del dolore. Il meccanismo d'azione della gabapentina non

è ancora del tutto noto, ma studi con traccianti radiomarcanti evidenziano che questa molecola esercita i suoi effetti attraverso un meccanismo peculiare e complesso, mediato dai canali Ca^{++} voltaggio-dipendenti a livello dei neuroni post-sinaptici delle corna dorsali (figure 19 e 22). Alla luce di questo meccanismo d'azione, gabapentina sembra essere uno dei pochi farmaci in grado di interrompere l'intera serie di eventi che porta al dolore neuropatico zoster-associato.

Tali meccanismi sono stati confermati dalla somministrazione preventiva in modelli chirurgici

Figura 22. Meccanismo d'azione dei farmaci sul dolore cronico. Gabapentina e baclofen agiscono sul recettore per il GABA, il più potente aminoacido inibitorio della neurotrasmissione.



sperimentali, nei quali gabapentina ha dimostrato di prevenire la formazione dello stimolo algico.

Nel recente studio di Rice, 334 pazienti anziani (± 73 anni) resistenti a precedenti trattamenti sono stati randomizzati al trattamento con gabapentina (1800-2400 mg/die) per 7 settimane⁸¹. L'intensità del dolore è stata valutata con diverse scale. Rispetto all'intensità algica registrata al basale, il trattamento con gabapentina ha ridotto il dolore del 34,4%. Risultati importanti sono stati osservati sulla qualità di vita, con miglioramento del sonno e delle attività diurne.

Gabapentina è caratterizzata da un profilo di tollerabilità eccellente e sicuramente paragonabile con i triciclici più maneggevoli, i farmaci tradizionalmente utilizzati per questo tipo di dolore.

Altri trattamenti della PHN

Altri possibili presidi terapeutici sono la clonidina e gli oppioidi deboli (tramadolo). Sono stati anche proposti trattamenti chirurgici, quali l'applicazione di sti-

molatori nel midollo spinale o la stimolazione cerebrale profonda, con risultati purtroppo deludenti. Nei casi resistenti si dovrebbe provare la combinazione di più farmaci con differenti meccanismi di azione. La combinazione gabapentina tramadolo risulta di notevole utilità nei casi più resistenti perché i farmaci agiscono con meccanismi complementari.

Trattamento topico (FANS/anestetici)

Il trattamento topico prevede l'impiego di formulazioni contenenti vari principi attivi, fra cui acido acetilsalicilico, indometacina, diclofenac e lidocaina. Questi principi attivi sono abitualmente impiegati per il trattamento delle affezioni flogistiche muscolo-scheletriche. La commercializzazione di formulazioni topiche contenenti lidocaina al 5% o l'associazione lidocaina/prilocaina, ha migliorato significativamente la risposta a breve termine della PHN⁸². Negli ultimi anni sono stati introdotti in alcuni Paesi europei formulazioni transcutanee (cerotto) contenenti lidocaina al

5%; i primi studi clinici condotti con questa formulazione hanno evidenziato la superiorità del farmaco rispetto ai controlli; le localizzazioni dolorose a carico del trigemino si sono dimostrate molto più refrattarie dei dermatomeri del tronco⁸³.

La capsaicina, principio attivo contenuto nel peperoncino per uso alimentare (*Capsium annuum*), è in grado di depauperare la sostanza P, il più importante neurotrasmettore peptidico, inducendo blanda anestesia cutanea. La capsaicina in crema allo 0,075% costituisce l'unico presidio approvato dalla FDA per il trattamento topico della nevralgia post-erpetica.

Blocchi nervosi e neurochirurgia

Le procedure neurochirurgiche ed anestesologiche costituiscono l'ultima risorsa nel trattamento della PHN refrattaria alle terapie farmacologiche. Nella maggior parte dei casi le tecniche basate sull'interruzione chirurgica delle vie del dolore hanno efficacia limitata nel tempo e raramente sono in grado di abolirlo completamente. Nella nevralgia del trigemino si dimostra utile l'alcolizzazione del ganglio di Gasser. Nel 1980 Forrest ha valutato l'efficacia del metilprednisolone per via epidurale in un gruppo di pazienti con nevralgia post-erpetica di lunga data⁸⁴. Ad un anno dal trattamento quasi il 90% dei pazienti è risultato asintomatico. Nei casi refrattari al blocco nervoso si può effettuare la termocoagulazione con radiofrequenza del ganglio di Gasser per via percutanea. Questa procedura consente di ottenere buoni risultati, senza analgesia facciale residua e con ridotto deficit della sensibilità tattile. **TIM**

Herpes zoster

From antiviral treatment to prevention of postherpetic neuralgia

Summary

Over 50-year-olds run a high risk of contracting herpes zoster and, especially, postherpetic neuralgia (PHN). This sequela affects 40% of 50-year-old herpes zoster patients, and 75% of over 75-year-old cases. At present, no single therapy is effective in preventing or reducing this complication. The most adequate measure entails administering acyclovir and its derivatives (valacyclovir and famciclovir) combined with tricyclic antidepressants (amitriptyline) or anticonvulsants, such as gabapentin, early in the course of the disease. Widespread availability in the near future of a VZV vaccine may lead to a reduction both in the infection and its neurological sequelae.

Zuccati G, Rapaccini AL, Tiradritti A, et al. Herpes zoster. From antiviral treatment to prevention of postherpetic neuralgia. *Trends Med* 2002; 2(4):215-240.

Bibliografia

1. **Arvin AM.** Varicella-Zoster Virus. In: Fields DM, Knipe PN, Howley PM, et al (Eds). *Fields Virology*, Third ed. Lippincott, Philadelphia, 1996:2547-2485.
2. **Hope-Simpson RE.** The nature of Herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc Royal Soc Med* 1965; 58:9-20.
3. **Ragozzino MW, Melton LJ III, Kurland LT, et al.** Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982; 61:310-316.
4. **Molin L.** Aspects of the natural history of herpes zoster: a follow-up investigation of outpatient material. *Acta Derm Venereol* 1969; 49:569-583.
5. **Rusthoven JJ, Ahlgren P, Elhakim T, et al.** Varicella-zoster infection in adult cancer patients: a population study. *Arch Intern Med* 1988; 148:1561-1566.
6. **Hardy I, Gehrson AA, Steinberg SP, et al, Varicella Vaccine Collaborative Study Group.** The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325:1545-1550.
7. **Freidman-Kein AE, Lafleur FL, Gendler E, et al.** Herpes zoster: a possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:1023-1028.
8. **Balfour HH Jr.** Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts: a review of the natural history and management. *Am J Med* 1988; 85:68-73.
9. **Wood MJ, Ogan PH, McKencrick MW, et al.** Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med* 1988; 85:79-83.
10. **De Moragas JM, Kierland RR.** The outcome of patients with herpes zoster. *Arch dermatol* 1957; 75:193-196.
11. **Gordon JE.** Chicken pox: an epidemiologic review. *Am J Med Sci* 1962; 244:362-370.
12. **Garland J.** Varicella following exposure to herpes zoster. *N Engl J Med* 1943; 228:336-337.
13. **Goodpasture EW, Anderson K.** Infection of human skin, grafted on the chorioallantois of chick embryos with the virus of herpes zoster. *Am J Pathol* 1944; 20:447-455.
14. **Weller TH.** The propagation *in vitro* of agents producing inclusion bodies derived from varicella and herpes zoster. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 83:340-346.
15. **Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, et al.** Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; 2:1288-1290.
16. **Straus SE, Reinhold W, Smith HA, et al.** Endonuclease analysis of viral DNA from varicella and subsequent zoster infection in the same patient. *N Engl J Med* 1984; 311:1362-1364.
17. **Davison AJ, Scott JE.** The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. *J Gen Virol* 1986; 67:1759-1816.
18. **Whitley RJ.** Therapeutic approaches to varicella-zoster virus infections. *J Infect Dis* 1992; 166 (suppl. 1): S51-S57.
19. **Takashima S, Becker LE.** Neuropathology of fatal varicella. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103:209-213.
20. **Stern ES.** The mechanism of herpes zoster and its relation to chicken-pox. *Br J Dermatol Syphilis*. 1937; 49:264-271.
21. **Gilden DH, Vafai A, Shtram Y, et al.** Varicella-zoster virus DNA in human sensory ganglia. *Nature* 1983; 306: 478-480.
22. **Head H, Campbell AW.** The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localization. *Brain* 1900; 23:353-523.
23. **Patterson SD, et al.** Atypical generalized zoster with lymphadenitis mimicking lymphoma. *N Engl J Med* 1980; 10:848.
24. **Kalman CM, Laskin OL.** Herpes zoster and zosteriform herpes simplex infections in immunocompetent adults. *Am J Med* 1986; 81:775-778.
25. **Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S, et al.** Acyclovir-resistant varicella-zoster infection after chronic oral acyclovir therapy in patients

- with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 112:187-191.
26. **Folkers E, Vreeswijk J, Oranje AP, et al.** Rapid diagnosis in varicella and herpes zoster. Reevaluation of direct smears (Tzanck test) and electron microscopy in including colloidal gold immunoelectron microscopy in comparison with virus isolation. *Br J Dermatol* 1989; 121:287-296.
 27. **Brunell PA, Gershon AA, Uduman SA, et al.** Varicella-zoster immunoglobulins during varicella, latency, and zoster. *J Infect Dis* 1975; 132:49-54.
 28. **Larussa P, Steinberg S, Waithe E, et al.** Comparison of five assays for antibody to varicella-zoster virus to the fluorescent antibody to membrane antigens assay. *J Clin Microbiol* 1987; 25:2059-2062.
 29. **Steinberg SP, Gershon AA.** Measurement of antibodies to varicella-zoster virus by using a latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1527-1529.
 30. **Cohen PR.** Tests for detecting herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. *Dermatol Clin* 1994; 12:51-68.
 31. **Coffin SE, Hodinka RL.** Utility of direct immunofluorescence and virus culture for detection of varicella-zoster virus in skin lesions. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2792.
 32. **Puchhammer-Stockl E, Popow-Kraupp T, Heinz FX, et al.** Detection of varicella-zoster DNA by polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of patients suffering from neurological complications associated with chicken pox or herpes zoster. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1513-1516.
 33. **Oaklander AL.** The pathology of shingles. *Arch Neurol* 1999; 56:1292-1294.
 34. **Sorice F, Vullo V.** Manifestazioni cliniche dell'herpes zoster. In: Rocchi G (ed). *Le infezioni da virus varicella-zoster. Il pensiero Scientifico, Roma, 1995, 13-26.*
 35. **Liesegang TJ.** Diagnosis and therapy of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1991; 98:1216.
 36. **Balfour HH Jr.** Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts. A review of the natural history and management. *Am J Med* 1988; 85:68-73.
 37. **Feldman S, Chaudary S, Ossi M, et al.** A viremic phase for herpes zoster in children with cancer. *J Pediatr* 1977; 91:597-600.
 38. **Feldman S, Epp E.** Isolation of varicella zoster virus from blood. *J Pediatr* 1976; 88:265-267.
 39. **Dolin R, Reichman RC, Mazur MH, et al.** Herpes zoster-varicella infections in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med* 1978; 89:375-388.
 40. **Siegel M, Fuerst HT, Press NS.** Comparative fetal mortality in maternal virus diseases: a prospective study on rubella, measles mumps, chickenpox and hepatitis. *N Engl J Med* 1966; 274:768-774.
 41. **Endes G, Miller E, Craddock-Watson J, et al.** Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343:1548-1551.
 42. **Pastuszek AL, Levy M, Schick B, et al.** Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330:901-905.
 43. **Straus SE, Oxman MN.** Varicella and herpes zoster. In: *Friedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 5^o ed. McGraw-Hill, New York, 1999:2427-2450.*
 44. **Wurzel C, Kahan J, Heitler M, et al.** Prognosis of herpes zoster in healthy children. *Am J Dis Child* 1986; 140:477-478.
 45. **Baba K, Yabuuchi H, Takahashi M, et al.** Increased incidence of herpes zoster in normal children infected with varicella-zoster virus during infancy: community-based follow-up study. *J Pediatr* 1986; 108:372-377.
 46. **Rogers R III, Tindal J.** Herpes zoster in children. *Arch Dermatol* 1972; 106:204-207.
 47. **Pulvirenti N, et al.** Herpes zoster in età pediatrica. *G Ital Dermatol Venereol* 2001; 136:147-151.
 48. **Jacobs A, Bamborschke S, Szeliess B, et al.** Varicella-zoster-virus myelitis without herpes: an important differential diagnosis of the radicular syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121:331-335.
 49. **Robillard RB, Hilsinger RL, Adour KK.** Ramsay-Hunt facial paralysis: clinical analysis of 185 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95:292-297.
 50. **Feldman SR, Ford MJ, Briggaman RA.** Herpes zoster and facial palsy. *Cutis* 1988; 42:523-524.
 51. **McKendall RR, Klawans HL.** Nervous system complications of varicella-zoster virus. In: *Vinken PJ Bruyn GW (Eds). Handbook of Clinical Neurology, vol. 34. Infections of the nervous system. Amsterdam, North Holland, 1978:161-167.*
 52. **Gilden DH, Kleinschmidt-De Masters BK, La Guardia JJ, et al.** Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342:635-645.
 53. **Hilt DC, Buchholz D, Krumholz A, et al.** Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angitis: Diagnosis and management approaches. *Ann Neurol* 1983; 14:543-553.
 54. **Melanson M, Chalk C, Georgevich L.** Varicella zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. *Neurology* 1996; 47:569-570.
 55. **Kleinschmidt-De Masters BK, Gilden DH.** Varicella-zoster virus infections of the Nervous System. Clinical and pathologic correlates. *Arch Pathology and Laboratory Medicine* 2001; 125:770-780.
 56. **Watson CPN (ed).** Pain research and clinical management: vol. 8. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. New York, Elsevier, 1993.
 57. **Donahue JG, Choo PW, Manson JE, et al.** The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995; 155:1605-1609.
 58. **Choo PW, Galil K, Donahue JG, et al.** Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997; 157:1217-1224.
 59. **Galil K, Choo PW, Donahue JG, et al.** The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med, 1997; 157:1209-1213.*
 60. **Kost RG, Straus SE.** Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J*

- Med 1996; 335:32-42.
61. **Huff JC.** Oral acyclovir therapy of acute herpes zoster: a multicenter study. *Res Clin Forums* 1987; 9:37-45.
 62. **Morton P, Thomson AN.** Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *N Z Med J* 1989; 102:93-95.
 63. **Harding SP, Porter SM.** Oral acyclovir in herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res* 1991; 10 (Suppl.): 177-182.
 64. **Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al.** Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:89-96.
 65. **Beutner KR, Freidman DJ, Forzspaniak C, et al.** Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 80:62-68.
 66. **Grant DM, Mauskopf JA, Bell L, et al.** Comparison of valacyclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster in immunocompetent patients over 50 years of age: a cost-consequence model. *Pharmacotherapy* 1997; 17:333-341.
 67. **Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, et al.** Antiviral therapy for herpes zoster - Randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9:863-869.
 68. **Wang LH, Schultz M, Weller S.** Pharmacokinetics and safety of multiple dose valacyclovir in geriatric volunteers with and without concomitant diuretic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:80-85.
 69. **Portenoy RK.** Neuropathic pain. In: Portenoy RK, Kanner RK (Eds). *Pain management: theory and practice.* Philadelphia: FA Davis Company 1996:83-125.
 70. **Eaglestein WH, Katz R, Brown JA.** The effects of early corticosteroid therapy on the skin eruption and pain of herpes zoster. *JAMA* 1970; 211:1681-1683.
 71. **Clemmensen OJ, Andersen KE.** ACTH versus prednisone and placebo in herpes zoster treatment. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9:557-563.
 72. **Keczkes K, Basheer AM.** Do corticosteroids prevent post-herpetic neuralgia? *Br J Dermatol* 1980; 102:55-555.
 73. **Esmann V, Geil JP, Kroon S, et al.** Prednisolone does not prevent post-herpetic neuralgia. *Lancet* 1987; 2:126-129.
 74. **Watson CPN, Evans RJ.** A comparative trial of amitriptyline and zimelidine in post-herpetic neuralgia. *Pain* 1985; 23:387-394.
 75. **Watson CPN, Chipman M, Reed K, et al.** Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48:29-36.
 76. **Kishore-Kumar R, Max MB, Schaefer SC, et al.** Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47:305-312.
 77. **Bonezzi C, Demartini L.** Treatment options in postherpetic neuralgia. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1999; 173:25-35.
 78. **Novelli GP, Trovati F.** Gabapentin and neuropathic pain. *The Pain Clinic* 1988; 11:5-32.
 79. **Kishore-Kumar R, Schaefer SC, Lawlor BA, et al.** Single doses of the serotonin agonists busiprone and m-chlorophenylpiperazine do not relieve neuropathic pain. *Pain* 1989; 37:223-227.
 80. **Nicholson B.** Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:359-371.
 81. **Rice AS, Maton S.** Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94:215-224.
 82. **Rowbotham MC, Fields HL.** Topical lidocaine reduces pain in postherpetic neuralgia. *Pain* 1989; 38:297-301.
 83. **Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL.** Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995; 37:246-253.
 84. **Wood MJ.** Terapia del dolore associato allo zoster. In: Rocchi G (Ed). *Le infezioni da virus varicella-zoster.* Il Pensiero Scientifico, Roma, 1995:125-135.

pubblicità Synthelabo

pubblicità Synthelabo 2 (scheda tecnica)