

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Settembre 2001

numero 7

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Herpes simplex virus

I virus dell'herpes simplex, che appartengono alla famiglia degli herpes virus, sono con gran frequenza causa di infezioni negli esseri umani, dalle infezioni mucocutanee, non accompagnate da complicazioni, alle manifestazioni generalizzate che mettono in pericolo la vita. Nelle ultime decine di anni sono state compiute importanti scoperte nella conoscenza della biologia molecolare dei virus dell'herpes simplex che hanno gettato nuova luce sulla patogenesi e il trattamento delle malattie causate da questi virus.

Una recentissima rivista di RJ Whitley e B Roizman (Lancet 357, 1513-8, 2001) ci permette di tornare sull'argomento, anche per ricordare il prof. Maurizio Terni, professore di Microbiologia dell'Università di Ferrara e di Bologna che fino a una ventina di anni fa ha condotto con Bernard Roizman le più approfondite ricerche sui virus dell'herpes simplex.

Si riconoscono due tipi di herpes simplex virus (HSV):

- il tipo 1 (HSV-1) associato a infezioni orofacciali ed encefalite
- il tipo 2 (HSV-2) associato a infezioni genitali, che può essere trasmesso dalla madre infetta al neonato

Ambedue i virus causano infezioni latenti nei neuroni sensitivi, dai quali, durante le riattivazioni causano lesioni al punto di entrata o in sua vicinanza.

STRUTTURA

Sia l'HSV-1 che l'HSV-2 contengono una grande molecola a doppia elica di DNA.

Il virione dell'HSV si suddivide in 4 parti:

- un core elettrondenso, che contiene il DNA virale
- un capsido icosaedrico
- un tegumento, formato da uno strato amorfo di proteine
- un rivestimento esterno

Il DNA degli HSV è costituito da due componenti, legati in modo covalente: uno lungo (L) e uno corto (S). Dopo che venne conosciuta la struttura dei virus HSV, il virus venne ricostruito e venne usato per lo sviluppo dei vaccini e per la terapia genica.

I virus HSV-1 e HSV-2 codificano almeno 84 diversi polipeptidi. Ogni proteina svolge molte attività, per cui i geni degli HSV codificano molte centinaia di diverse funzioni. Per iniziare l'infezione, l'HSV si attacca ad almeno tre differenti classi di recettori cellulari e fonde il suo rivestimento con la membrana della cellula. Il capsido è trasportato al poro nucleare, attraverso il quale il DNA virale si libera nel nucleo della cellula.

L'HSV si moltiplica con 3 modalità di trascrizione:

- a (precocissime) proteine che regolano principalmente la moltiplicazione virale
- b (precoci) proteine che sintetizzano e organizzano il DNA
- g (tardive) proteine, che per la gran parte sono le proteine del virione.

Degli 84 polipeptidi del virus, almeno 47 non sono necessari per la moltiplicazione del virus nelle cellule in coltura. Alcuni geni sono complementari e non sono espressi nelle cellule differenziate, altri alterano il metabolismo cellulare per assicurare un'alta produzione virale. Le mutanti virali, che mancano di questi geni, non possono sopravvivere in natura.

FUNZIONI DEL VIRUS

Le glicoproteine della superficie del virus mediano l'attacco e la penetrazione del virus nelle cellule, e provocano la risposta immune. Sono state individuate 12 glicoproteine virali, due delle quali (gB o gD o ambedue) sono state usate per la preparazione dei vaccini. Vaccini costituiti da virus che non sono in grado di moltiplicarsi sono costituiti da virus che mancano di uno o più geni essenziali.

Almeno 6 proteine virali assicurano una forte espressione dei geni virali e mobilitano le proteine della cellula a sintetizzare DNA virale e proteine in modo efficiente. La sintesi del DNA virale richiede almeno 7 proteine del virus.

L'HSV inoltre possiede un sistema elaborato per bloccare le difese dell'ospite verso l'infezione.

Come si sa la cellula possiede un meccanismo di difesa, costituito dalla morte programmata (apoptosi) in risposta ad alterazioni dei meccanismi cellulari da parte delle proteine virali o del sistema immune dell'ospite. Orbene l'HSV blocca la morte programmata della cellula, sia quando dovuta alla cellula stessa che quando dipende dalle proteine (immunità) dell'ospite, per poterla sfruttare per la propria crescita.

PROPRIETÀ BIOLOGICHE

Le proprietà biologiche dell'HSV, alla base delle infezioni dell'uomo da parte dell'HSV, sono:

- la neuroinvasività, cioè la capacità di invadere il cervello
- la neurotossicità, cioè la capacità di moltiplicarsi e di distruggere il cervello
- la latenza, cioè la capacità di rimanere in una forma non moltiplicantesi nei neuroni dei gangli dorsali nei gangli del sistema nervoso autonomo

Per raggiungere i gangli gli HSV-1 e -2 sono trasportati in via retrograda lungo l'assone che connette il punto di entrata

nell'organismo con il nucleo dei neuroni sensitivi; la moltiplicazione virale avviene in un piccolo numero di neuroni sensitivi. Successivamente il genoma virale rimane per tutta la vita dell'ospite allo stato latente. Gli eventi che possono determinarne la riattivazione sono molteplici:

- stress fisici o emotivi
- febbre
- luce ultravioletta
- lesione di tessuto

La riattivazione può avvenire, nonostante la presenza di un'immunità specifica per l'HSV, sia umorale che cellulare. L'herpes labiale è più frequente di tre volte durante la febbre che al di fuori della febbre. Il virus latente può essere riattivato nei gangli del trigemino, nei gangli sacrali e nei gangli del vago dell'uomo, sia da un lato che da ambedue.

EPIDEMIOLOGIA

L'HSV deve entrare in contatto con la superficie delle mucose o con la cute abrasa per iniziare l'infezione. Il tipo d'infezione che si determina dipende dallo stato immune dell'ospite.

Negli **individui suscettibili** (cioè in quelli che sono HSV-sieronegativi) si sviluppa un'**infezione primaria**. I soggetti che hanno anticorpi verso l'HSV-1 o l'HSV-2 e che s'infettano con il virus dell'altro tipo per la prima volta hanno un'**infezione iniziale**.

L'HSV-1 e l'HSV-2 si trasmettono di norma attraverso vie diverse e quindi interessano aree diverse del corpo, ma i segni e i sintomi che essi determinano si sovrappongono.

La maggior parte degli essere umani è stata infettata da questi virus e possiede virus latenti nei propri gangli nervosi, in grado di riattivarsi; ne consegue che esiste un'importante riserva di virus per la trasmissione a individui suscettibili. Nei Paesi in via di sviluppo la sieroconversione per l'HSV-1 avviene precocemente nella vita: a 5 anni circa un terzo dei bambini e dal 70 all'80% dei soggetti all'adolescenza risultano infettati dai virus. Invece nei soggetti delle classi medie e superiori dei Paesi sviluppati l'infezione inizia più tardi: la sieroconversione a 5 anni è solo del 20% e raggiunge il 40-60% a 20-40 anni.

Le infezioni da HSV-2 sono trasmesse per via sessuale. La maggior parte delle infezioni genitali da HSV sono dovute all'HSV-2, ma una proporzione crescente sono dovute all'HSV-1. Le infezioni genitali da HSV-1 sono meno gravi e tendono meno a ricadere in confronto a quelle dovute a HSV-2.

La prevalenza per l'HSV-2 aumenta dal 20-30% all'età di 15-29 anni a 35-60% all'età di 60 anni. Questa prevalenza è aumentata in modo molto evidente dagli anni 1970 al 1980. La prevalenza dell'HSV-2 è maggiore fra le prostitute (75%) e fra gli uomini omosessuali (83%).

Sia le infezioni primarie della bocca da HSV-1 che quelle dei genitali da HSV-2, sia le infezioni iniziali o quelle ricorrenti, possono essere prive di sintomi. Donne con herpes genitale iniziale possono diffondere l'infezione senza sintomi

nel 12-28% dei casi. La percentuale aumenta al 28% quando il virus si ricerca con la PCR, facendo sospettare che ci si trovi di fronte a un'infezione cronica, piuttosto che a una intermittente.

DIAGNOSI

Il sospetto clinico può essere confermato dall'isolamento virale in cultura cellulare o con la prova PCR del DNA dell'HSV. In coltura l'effetto citopatico si manifesta entro 24-48 ore dalla inoculazione.

In caso di infezioni del cervello da HSV, l'analisi con la PCR del liquido cerebro-spinale è il metodo diagnostico preferito. Il liquido c.s. può rimanere positivo alla PCR per una settimana in pazienti con questo tipo di localizzazione.

SEGNI E SINTOMI DELLE FORME PRIMITIVE, INIZIALI E RECIDIVANTI

Le sedi d'infezione più comuni sono la cute e le membrane mucose, sia per l'HSV-1 che per l'HSV-2.

Il **periodo d'incubazione** per ambedue i virus è di circa 4 giorni, con una variabilità da 2 a 12 giorni.

L'escrezione virale si manifesta fino a 23 giorni dopo l'infezione sia nelle forme d'infezione primaria da HSV-1 del cavo orale, che d'infezione genitale da HSV-2.

La **gengivo-stomatite aftosa** è la manifestazione sintomatica primaria dell'HSV-1: essa si manifesta con lesioni della mucosa orale e gengivale (che durano 1-2 settimane), febbre elevata, anche fino a 40°C, adenite consensuale, scialorrea, alito fetido, rifiuto alla alimentazione. L'**herpes ricorrente**, che a essa consegue, è in generale localizzato alle labbra, spesso preceduto da dolore, senso di bruciore, di informicolamento, di prurito, che usualmente dura meno di 6 ore; successivamente compaiono delle vescicole sul bordo mucoso delle labbra. Il dolore talvolta può durare anche 96-120 ore. Si tratta in generale di 3-5 vescicole, che persistono per circa 48 ore, quando divengono pustole o ulcere e formano croste entro 74-96 ore: le lesioni guariscono completamente, senza lasciare traccia di sé, entro 8-10 giorni. La frequenza delle ricadute varia da un soggetto all'altro.

Altre manifestazioni cutanee delle infezioni da HSV-1 sono l'**eczema erpetico** in soggetti che soffrono di dermatite atopica, l'herpes gladiatorum nei lottatori e le lesioni estese associate alle sindromi di Darier e di Sèzary.

Anche l'**herpes genitale primario** compare con macule e papule, seguite da vescicole, pustole e ulcere. Nell'uomo le complicazioni sono rare, mentre nella donna possono insorgere encefalite e ritenzione urinaria. Altre complicazioni in ambedue i sessi sono rappresentate da parestesie e disestesie delle gambe e del perineo, disuria, adenopatia inguinale e stato di malessere. Nei maschi omosessuali si possono presentare manifestazioni perianali e proctite. Le infezioni genitali non primitive determinano sintomi più lievi dell'infezione primaria (meno lesioni, meno dolore, e minor numero di complicazioni). Le lesioni guariscono in due settimane. La presenza di anticorpi contro l'HSV-1 riduce la gravità della

malattia da HSV-2. Le **infezioni genitali ricorrenti** nel maschio si presentano con 3-5 vescicole sul pene, mentre nella donna sono presenti lesioni genitali ulcerative-vescicolose ai genitali e soltanto irritazione della vulva. La malattia passa in 8-10 giorni. Un terzo dei pazienti ha più di 6 ricadute per anno, un terzo ne ha due per anno e il rimanente terzo ne ha ancora più di rado. L'HSV può essere trasmesso al partner sessuale sia in presenza di sintomi che senza, in seguito alla diffusione del virus, che, come abbiamo visto, è diffuso anche nei periodi intercritici.

La **trasmissione dalla madre al feto**, durante la gravidanza, avviene di rado (in USA un caso su 300.000 nascite): quando avviene c'è un interessamento di molti visceri. Le manifestazioni vanno dall'epatite necrotizzante, con o senza trombocitopenia, alla coagulopatia intravascolare disseminata, fino all'encefalite. Altri sintomi sono la microcefalia, le cicatrici cutanee e la retinite.

L'**infezione neonatale** da HSV si presenta in USA con un caso su 2-5.000 nascite: in altri Paesi la sua incidenza è minore. Come regola generale può essere affermato che l'incidenza della forma neonatale è in proporzione diretta con la sieroprevalenza dell'HSV-2. Vi sono 3 fattori che influenzano il passaggio dell'infezione dalla madre al feto:

- l'infezione primaria o iniziale (come abbiamo visto, viene detta "iniziale" quell'infezione che insorge a causa di un HSV di un tipo in un soggetto che ha già anticorpi verso l'altro tipo; per esempio un'infezione genitale da HSV-2 in un paziente, che ha già superato l'infezione del cavo orale da HSV-1) è trasmessa al 30 al 50% dei nati per via vaginale, mentre la trasmissione dell'infezione ricorrente avviene con una frequenza del 3% o inferiore
- la trasmissione degli anticorpi attraverso la placenta riduce la gravità dell'infezione, anche se non la previene
- La rottura delle membrane da più di 6 ore aumenta il rischio d'infezione. L'inserimento degli elettrodi sul cuoio capelluto del nascituro può rappresentare una via di penetrazione dell'infezione.

Percentualmente il 5% della trasmissione avviene in utero, l'80% intrapartum e il rimanente post-natale. L'infezione neonatale è quasi sempre sintomatica e a volte mortale. La malat-

tia può presentarsi a carico della cute, degli occhi o della bocca (40% dei neonati); può dare encefalite con o senza lesioni cutanee (35% dei neonati) o dare un'infezione disseminata (25% dei neonati).

Ogni anno in USA vengono diagnosticati 300.000 casi infezione da HSV dell'occhio. La **cherato-congiuntivite erpetica** (un'altra manifestazione clinica primaria) può essere uni- o bilaterale; essa può essere di tipo follicolare e può associarsi ad adenopatia preauricolare. Le ricadute sono comuni.

I soggetti immunocompromessi, specialmente quelli che hanno subito un trapianto, sono ad aumentato rischio di forme gravi da HSV.

L'**encefalite da HSV** è una forma devastante e si pensa sia la causa più comune di encefalite sporadica mortale: più del 70% dei soggetti non trattati muoiono e solo il 2,5% dei soggetti che sopravvivono hanno una funzione neurologica normale.

TRATTAMENTO

L'aciclovir, un analogo sintetico del nucleoside aciclico purina, è la terapia corrente delle infezioni da HSV. I farmaci precursori, come il valaciclovir (che viene convertito in aciclovir) e il famciclovir (che viene convertito in penciclovir) sono in commercio in USA e hanno una migliore biodisponibilità per via orale, rispettivamente dell'aciclovir e del penciclovir.

Infezioni delle membrane mucose da HSV

Le infezioni primitive o iniziali, genitali od orali, da HSV possono essere trattate con aciclovir per via locale, orale o endovenosa. Il trattamento topico è molto meno efficace della cura per via orale o endovenosa. Fra queste ultime due vie, pur riconoscendo che la via endovenosa è la più efficace, di norma viene preferita la via orale (nel bambino 10 mg/kg per 4-5 volte al giorno; nell'adulto 200 mg 5 volte al giorno). Né il trattamento per via orale, né quello per via venosa riducono la frequenza delle recidive. La gengivostomatite aftosa dei bambini può essere trattata con la sospensione orale di aciclovir.

Tipo d'infezione		Via e dose	Commenti
Genitale			
	Episodio iniziale - aciclovir - valaciclovir - famciclovir	- 200 mg x 5/dì, per os nell'adulto x 7-10 gg - 5 mg/kg EV x 3/dì x 5-7 gg - 400 mg x 3/dì, per os - 1 g 2 volte al giorno, per os, per 7-10 gg, adulto - 250 mg x 3/24 h, per 5-10 gg, adulto	- via preferita nel normale - solo nei casi gravi
	Episodi ricorrenti - aciclovir - valaciclovir - famciclovir	- 400 mg 2 volte al giorno, per os x 5 gg, adulto - 500 mg 2 volte al giorno, per os x 5 gg, adulto - 125-250 mg x2/dì, per os x 5 gg, adulto	- limitato beneficio clinico
	Soppressione - aciclovir - valaciclovir - famciclovir	- 400 mg 2 volte al giorno, per os, adulto - 500-1000 mg 1 volta al giorno, per os, adulto - 250 mg 2 volte al giorno, per os, adulto	
	HS mucocutaneo in immunocompromessi - aciclovir - valaciclovir - famciclovir	- 20 mg/kg x 4/dì, per os nel bambino x 10 gg - 200-400 mg x 5/dì, per os nell'adulto x 10 gg - 5 mg/kg EV x3 volte/dì x 7-14 giorni - 400 mg x 5/dì, per os x 7-14 gg - 500 mg x2/dì, per os, adulto - 250 mg x 3/24 h, adulto	- solo per lesioni minime
	HSV encefalite - aciclovir	10-15 mg/kg EV x3/dì per 14-21 gg	
	HSV neonatale - aciclovir	20 mg/kg EV x 3/dì per 14-21 gg	

Nell'herpes ricorrente genitale, l'aciclovir per bocca accorcia la durata dell'eliminazione di virus nell'ambiente e il tempo di guarigione (6 giorni contro 7) quando iniziato entro 24 ore dai primi sintomi. Non ha alcun effetto sull'incidenza delle ricadute. La somministrazione giornaliera cronica di aciclovir riduce la frequenza delle ricadute fino all'80% e previene le ricadute nel 25-30% dei pazienti.

Nell'herpes labialis debbono essere trattate solo le gravi ricadute; l'aciclovir orale riduce il tempo di caduta delle croste, ma non altera la durata del dolore o il tempo della completa guarigione.

La terapia dell'encefalite con aciclovir riduce le morti a 3 mesi dal 70 al 19%; il 38% dei pazienti trattati ha una normale funzione neurologica.

Nel neonato trattato con aciclovir, se la lesione è cutanea, la letalità è zero, se ha encefalite è del 5%, se ha una forma disseminata del 25%.

La morbilità varia anch'essa a seconda della localizzazione. Il 95% dei neonati con malattia cutanea, sviluppa normalmente 2 anni dopo l'infezione, contro il 40-60% di neonati con encefalite o malattia disseminata, rispettivamente. Va ricordato che neonati con malattia, apparentemente localizzata alla cute, hanno la prova della PCR positiva per il DNA HSV nel liquido cerebro-spinale, nonostante che le prove biochimiche correnti sul liquor risultino negative. La prova positiva della PCR dopo la fine della terapia si correla con un interessamento neurologico.

La resistenza virale

L'HSV può sviluppare resistenza all'aciclovir, attraverso mutazioni nel gene che codifica la timidino-chinasi. Il riscontro della resistenza dell'HSV è raro e inoltre i ceppi resistenti si pensa siano meno patogeni.

Tossicità

Sia l'aciclovir che il valaciclovir che il famciclovir hanno pochi effetti collaterali. Con le alte dosi per EV è possibile si

manifesti un'insufficienza renale, mentre con le alte dosi per bocca non si hanno ripercussioni sulla funzionalità renale.

VACCINI

Sono stati preparati due vaccini a sub unità per la prevenzione e la terapia. Le prove con i vaccini gB e gD non hanno dimostrato alcun effetto profilattico o terapeutico. In un altro studio la vaccinazione sembra proteggere le donne e non gli uomini.

Sono stato preparati altri vaccini, fra i quali uno con HSV attenuato (delezione g134.5), uno a ciclo singolo con un virus non infettivo e infine con solo DNA (vaccino a DNA). Questi ultimi due vaccini sono in fase uno di studio.

TERAPIA GENICA

I virus mancanti del gene g134.5 non possono moltiplicarsi nelle cellule cerebrali post-mitotiche del cervello. Tali virus possono essere inoculati nei tumori in pazienti con glioblastoma multiforme, senza indurre encefalite. Essi, come altri HSV mancanti di geni, sono stati usati in studi preclinici come vettori di gene estranei.

Probabilmente la terapia genica con HSV apre una nuova era nella biologia dell'HSV.