

10° CORSO INTERATTIVO

**Dermatologia
P e d i a t r i c a
del Mediterraneo**

Hotel Village Suvaki
ISOLA DI PANTELLERIA

30 Giugno • 5 Luglio 2019

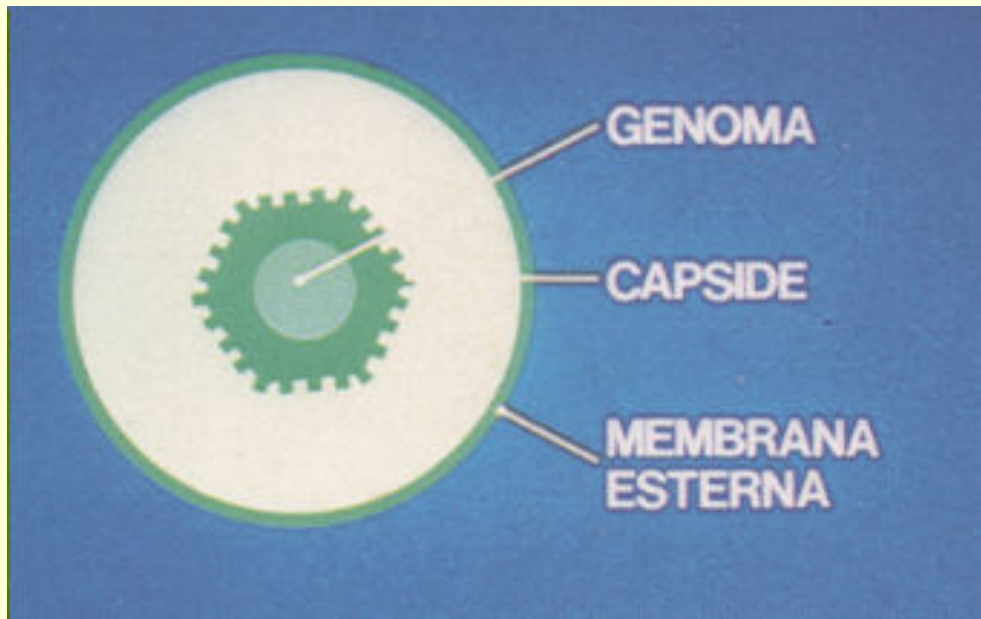
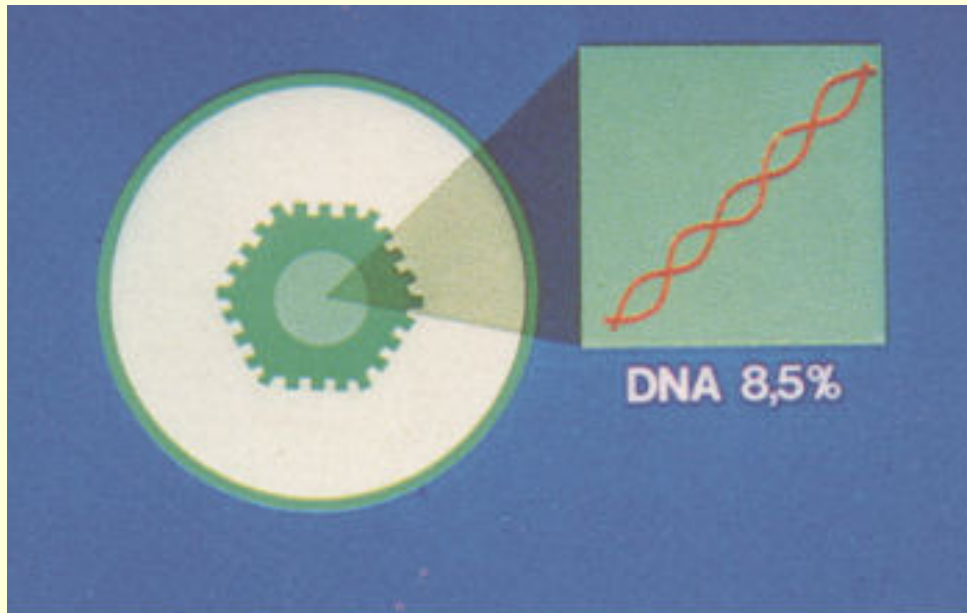


Cosa volete sapere delle malattie erpetiche. A domanda risposta

Patrizio Mulas
Cagliari

Alfonso Delgado Rubio
Madrid

10° Corso interattivo di Dermatologia Pediatrica del Mediterraneo
Pantelleria 30 giugno-5 luglio 2019

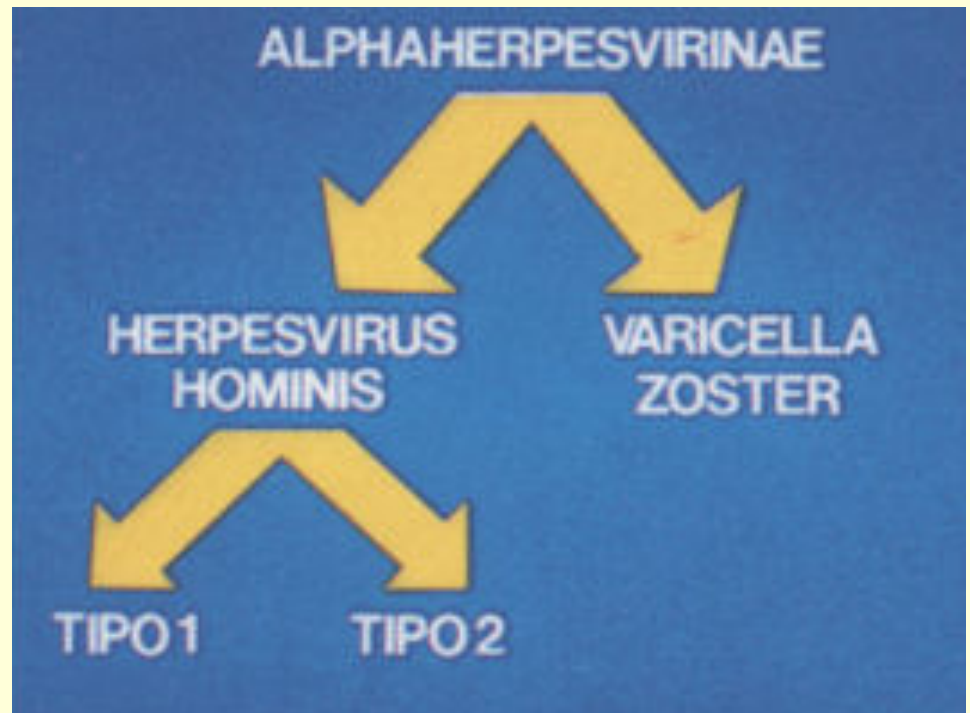


Gli herpes virus umani sono virus a DNA che sono classificati in tre gruppi:

- **alfa herpes,**
- **beta herpes**
- **gamma herpes**

I virus erpetici di cui ci occupiamo sono i simplex di tipo 1 e 2 (HSV-1/HHV-1, HSV-2/HHV-2) ed il virus della varicella-zoster (VZV), che provocano una infezione caratterizzata dalla sequenza:

- infezione primaria**
- periodo di latenza**
- riattivazione.**



HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV-1 E HSV-2)

- Le infezioni da HSV si manifestano in modo estremamente variabile

HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV-1 E HSV-2)

- **L'infezione sintomatica** da herpes simplex virus è principalmente oro-labiale e genitale ed è caratterizzata da **un'eruzione vescicolare primaria e ricorrente.**
- **Le manifestazioni cliniche** più frequenti sono quelle **mucose e cutanee**, mentre quelle viscerali sono rare.



- **Nelle infezioni primarie**, entro 3-7 giorni dalla esposizione, compaiono **vescicole multiple, pruriginose o dolorose**, che insorgono **su base eritematosa** e che evolvono in pustole e/o ulcerazioni.
- I sintomi regrediscono nell'arco di 2- 6 settimane con la formazione di croste.

- **Le infezioni erpetiche, nei bambini di età inferiore a 10 anni, sono spesso **asintomatiche e****
- **sono spesso dovute :**
- **- all'HSV di tipo 1**
(80-90%).
- **- all'HSV di tipo 2**
- **La presenza di anticorpi anti-HSV-1 è stata** evidenziata in circa il **90%** degli individui di età compresa tra i 20 ed i 40 anni.

- **La maggior parte delle infezioni erpetiche genitali (70-90%) è causata da:**
 - **HSV-2**

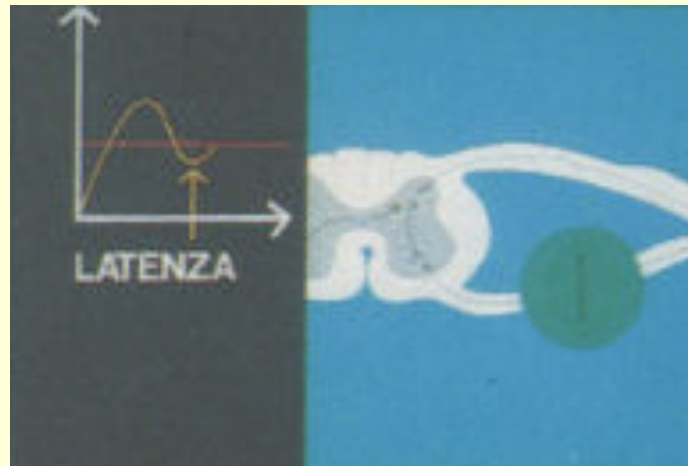
- Una recente ricerca ha però rilevato un **incremento dell'incidenza dell'HSV-1 (10-30%).**

- L'herpes genitale è la MST più comune al mondo.
- **E' raro il riscontro di anticorpi anti-HSV-2 prima dell'adolescenza poiché vi è un'associazione tra l'HSV-2 e l'attività sessuale.**

- **La trasmissione dell'HSV può avvenire**
- **sia nel periodo asintomatico**
- **sia nel periodo sintomatico** della diffusione virale.
- **Il rischio di contagio è maggiore per neonati, gravide e soggetti immunodepressi.**



- L'**HSV-1** si diffonde principalmente attraverso il **contatto con secrezioni infette**, in particolare **la saliva**.
- Nel punto d'infezione il virus si replica e si insedia poi in corrispondenza delle radici dei gangli dorsali, dove e rimane latente sino alla riattivazione, che provoca la comparsa delle lesioni vescicolari cutanee.



- **L'herpes neonatale è raro**
(1/2.000 - 1/5.000 nati)
- E' dovuto **all'HSV-2** (o HHV-2)
nel 75% dei casi,
 - per contagio durante il passaggio
nel canale del parto o
 - per trasmissione materno-fetale
in utero.

- **Il rischio di trasmissione dalla madre infetta al neonato:**
- **è maggiore (33-50%) tra le donne che presentano il primo episodio di herpes genitale in prossimità del parto**
- **è invece minore (<3%) tra le donne con herpes ricorrente.**

- Nel **periodo perinatale** una forma di contagio è legata al contatto con soggetti che presentano manifestazioni erpetiche in atto.
- **I segni clinici dell'infezione, assenti alla nascita, si evidenziano nella seconda settimana di vita.**

- **L'infezione erpetica neonatale** può manifestarsi in varie forme:
- **a)-forma classica** mucosa e cutanea, ad evoluzione favorevole;
- **b)-forma disseminata**, con coinvolgimento di alcuni organi quali fegato, polmoni, reni e surreni, ad evoluzione fatale nel 70% dei casi.
- **c)-forma neurologica, con meningo-encefalite**, ad evoluzione mortale nel 15% dei casi.

Infezione erpetica neonatale da HSV 2

- La terapia è basata su **aciclovir e.v. ad alte dosi.**

- **L'infezione primaria da HSV-1**
- **può decorrere in forma subclinica o inapparente, oppure**
- **può localizzarsi sul volto,**
interessando in particolare la bocca e le labbra.

Le manifestazioni cliniche **sono più intense nella forma primaria** rispetto a quella ricorrente.

In età pediatrica la **gengivostomatite erpetica** può comparire, con **gruppi di vescicole che insorgono su base eritematosa e che si estendono alle labbra e alla mucosa orale, nei primi 5 anni di vita**

I gruppi di vescicole vanno poi incontro a erosione con linfadenopatia reattiva.

L'herpes simplex ricorrente si localizza più frequentemente sulle labbra, in corrispondenza del bordo.



eczema herpeticum



- **L'eczema herpeticum** o eruzione varicelliforme di Kaposi insorge con la comparsa, spesso in seguito ad infezione primaria, di **elementi vescicolosi a grappolo** sulla cute di bambini affetti da:
 - **A-dermatite atopica,**
 - **B-discheratosi follicolare di Darier,**
 - **C-ittiosi volgare**
 - **D-ustioni.**

- **Il pateruccio erpetico** è l'infezione erpetica delle dita e interessa comunemente **bambini e personale medico ed odontoiatrico che non fa uso abituale di guanti.**
- L'infezione può anche essere causata dal **contatto tra le dita ed i genitali.**

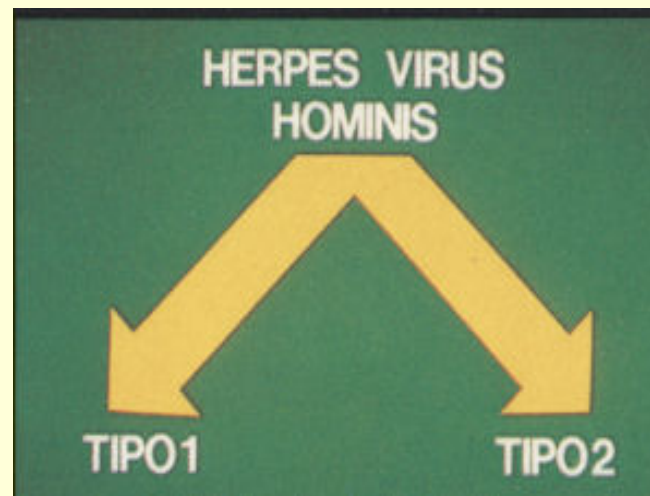


- **L'infezione oculare da HSV** colpisce tipicamente **soggetti infettati dall'HSV-1 nel periodo post-neonatale** e causa spesso cecità corneale.
- L'infezione primaria si presenta con una **cheratocongiuntivite unilaterale o bilaterale** con edema palpebrale, fotofobia, lacrimazione e linfadenopatia satellite.

- **L'encefalite erpetica** è caratterizzata da:
 - **febbre,**
 - **alterazioni mentali, e**
 - **reperiti neurologici focali.**
-
- In assenza di trattamento, **residuano deficit neurologici**, con mortalità dei pazienti superiore al 70%.

- **Le infezioni da HSV gravi e/o croniche** si osservano in soggetti immunocompromessi quali:
 - **i trapiantati d'organo e di midollo,**
 - **i pazienti con linfoma**
 - **i pazienti con leucemia**
 - **gli individui HIV positivi.**

- **L'infezione primaria da HSV-2** compare più spesso dopo la pubertà e interessa abitualmente la regione genitale, essendo trasmessa spesso per via sessuale.
- In età pediatrica **l'herpes genitalis** è pertanto **raro** e può essere conseguente ad abuso sessuale.



- **L'infezione erpetica primaria genitale** provoca un quadro clinico grave e si manifesta con una balanite, una vulvite o una vaginite estremamente dolorose ed erosive.
- **Negli uomini**, le lesioni genitali compaiono al glande o a livello dell'asta.

- **Nelle donne**, le lesioni possono interessare la **cervice, i glutei ed il perineo**.
- Sono associate ad **adenopatia inguinale e disuria** .
- Sono più frequenti disturbi sistemici e complicanze:
- lesioni extragenitali (20%),
- ritenzione urinaria (10-15%)
- meningite asettica (10%).

- **Le infezioni genitali ricorrenti** possono essere **subcliniche o di modesta gravità**. Generalmente, compaiono 3-5 vescicole che tendono alla risoluzione in una settimana.
- **La frequenza delle ricorrenze è correlata direttamente alla gravità dell'infezione primaria.** L'intervallo tra gli episodi varia molto da paziente a paziente, con una media di 4-7 recidive annuali.

Diagnosi differenziale.

L'herpes labialis deve talvolta essere differenziato da:

- una stomatite aftosa,
- una sindrome di Steven-Johnson,
- una faringite (da EBV),
- una candidosi orale e,
- una mucosite da farmaci.

Herpes genitale

- La diagnosi differenziale include:
- il trauma,
- il sifiloma primario,
- il granuloma inguinale ed
- il linfogranuloma venereo.

Terapia e prevenzione.

- Per le infezioni erpetiche recidivanti è utile una profilassi con **aciclovir, valaciclovir o famciclovir**.
- Gli agenti antivirali più utilizzati per il trattamento episodico **dell'herpes orolabiale nei soggetti immunocompetenti** sono:
 - per via orale il **valaciclovir** ed il **famciclovir** e
 - per via topica l'**aciclovir** in crema e il **penciclovir 1%** in crema.

- L'aciclovir unguento al 5% è stato approvato per il trattamento di infezioni mucocutanee circoscritte in soggetti immunocompromessi.
- L'aciclovir, il valaciclovir e il famciclovir, sono comunemente usati **per trattare gli episodi di herpes labiale ricorrente o come profilassi.**

Herpes simplex

Terapia orale con Aciclovir

1mese 2anni	2-12 anni	12-18 anni	v/die	
100 mg	200 mg	200 mg	5	Soggetti immunocompetenti
200 mg	400 mg	400 mg	5	Soggetti gravemente immunocompromessi

Herpes simplex

Profilassi orale con Aciclovir

1mese 2anni	2-12 anni	12-18 anni	v/die	
100 mg	200 mg	200 mg	4	Soggetti immunocompetenti
200 mg	400 mg	400 mg	4	Soggetti gravemente immunocompromessi

- L' aciclovir per via endovenosa è indicato per:
- le infezioni neonatali da HSV ,
- per le infezioni gravi nei soggetti immunocompromessi e nei pazienti con complicanze sistemiche.

- Nei pazienti immunocompromessi la comparsa di **HSV resistenti all'aciclovir** rappresenta un problema.
- Il **foscarnet** è l'unico farmaco antivirale approvato dalla FDA per il trattamento dell'HSV resistente all'aciclovir.
L'utilizzo del foscarnet nel trattamento dell'HSV è limitato perché:
 - presenta importanti effetti collaterali ed
 - è necessaria la somministrazione endovenosa.
- Il **cidofovir** è un altro farmaco consigliato come alternativa al foscarnet nel trattamento dell'HSV resistente all'aciclovir.

- **Il virus varicella-zoster (VZV o HHV-3)**
è responsabile:
- della **varicella**,
- dell'**herpes zoster**



- La **varicella**, costituisce l'infezione primaria tipica dell'età pediatrica (90% sotto i 10 anni) con 3-4 milioni di casi/anno negli USA.
- L'**herpes zooster** è caratterizzato dalla **comparsa di elementi vescicolosi raggruppati, su base eritematosa, a distribuzione metamerica**, con prodromi dolorosi, associati a prurito e iperestesia e talvolta a un senso di malessere generale.

herpes zoster

- **L'incidenza dell'herpes zoster:**
 - **A- aumenta con l'età:**
 - **B- prevalente nell'età adulta**
 - **C- è molto raro nella fascia pediatrica.**
- **L'herpes zoster si sviluppa**
 - **A- nel 20% degli adulti**
 - **B- nel 50% dei soggetti immunocompromessi**

- **L'herpes zoster** è dovuto alla riattivazione del VZV che può verificarsi facilmente in qualsiasi momento, dopo l'infezione primaria da varicella, essendo **indotta da**
 - **stress,**
 - **febbre,**
 - **terapia radiante,**
 - **terapia immunosoppressiva.**
- Durante l'infezione da herpes zoster, **il virus continua a replicarsi nelle radici dei gangli dorsali affetti.**
- L'infiammazione neuronale può provocare una **grave nevralgia.**

- Un soggetto con **herpes zoster** ne può infettare un altro, venuto a contatto diretto con il liquido vescicolare, **provocando la comparsa della varicella** se il soggetto è suscettibile.
- Individui affetti da varicella o da herpes zoster non possono indurre direttamente la comparsa dell'herpes zoster poiché l'herpes zoster è causato dalla riattivazione del VZV latente.





- L'eruzione cutanea colpisce tipicamente
- **un solo dermatomero**
- **raramente supera la linea mediana.**

- Talvolta il dolore erpetico viene riferito inizialmente a un infarto del miocardio, una pleurite o con un addome acuto.
- **Raramente, il dolore non è seguito dall'eruzione cutanea dell'herpes zoster e questa condizione è nota come *zoster sine herpette*.**
- L'herpes zoster si risolve abitualmente **senza sequele nei bambini** e nei giovani adulti immunocompetenti.

- **Le complicanze**, che **colpiscono circa il 10-15% dei pazienti** affetti da herpes zoster, includono:
 - **la nevralgia post-erpetica,**
 - **le sovrainfezioni batteriche,**
 - **le cicatrici,**
 - **la cheratite erpetica,**
 - **la meningoencefalite,**
 - **la paralisi motoria,**
 - **la polmonite e**
 - **l'epatite.**
- **La gravità e l'incidenza della nevralgia post-erpetica aumentano con l'età.**

- L'herpes zoster può essere molto grave nei pazienti immunocompressi.

Nei soggetti HIV positivi, lo zoster può assumere aspetti particolari, e può manifestarsi con **lesioni verrucose, crostose, persistenti.**

- **Nei bambini immunocompromessi possono riscontrarsi paralisi, nevralgie posterpetiche, disseminazione delle lesioni.**

- **La terapia antivirale deve essere iniziata precocemente, entro 24-72 dalla comparsa delle prime lesioni cutanee**, al fine sia di ridurre la durata e la gravità della malattia e del dolore, sia di evitare o ridurre le sequele.
- È stato dimostrato che **la gravità dell'infezione primaria da varicella è minore nei bambini vaccinati** e l'incidenza dello zoster è ridotta nei bambini vaccinati rispetto ai bambini infettati naturalmente.
- **La prevenzione della varicella primaria è pertanto diventata un obiettivo da raggiungere**

- **Il vaccino** vivo attenuato del VZV (ceppo Oka), è risultato molto efficace, con una sieroconversione pari al 96% nei bambini sani.
- Studi effettuati indicano che il vaccino presenta un'efficacia del 71-91% nel prevenire la malattia e un'efficacia del 95-100% nel prevenire le forme gravi della malattia.

VARILRIX VARIVAX	1 f 0,5 ml sc	< 12 anni
VARILRIX VARIVAX	1 f 0,5 ml sc +1 f 0,5 ml sc dopo 4 sett.	> 12 anni

- **L'aciclovir** per via orale è utilizzato per il trattamento di adulti e bambini oltre i 2 anni di età, e la somministrazione endovenosa è necessaria nei pazienti immunocompromessi.
- L' **aciclovir** è indicato per la varicella dell'**adulto** in quanto il rischio di presentare una forma più grave di malattia e di andare incontro a complicanze è maggiore.
- Il **valaciclovir** ed il **famciclovir** sono frequentemente usati (ai dosaggi indicati per lo zoster) per trattare la varicella primaria in **adolescenti e adulti**.

Herpes zoster

Trattamento con Aciclovir

	1mese 2anni	2-12 anni 2- 5 anni 6-12 anni	12-18 anni	v/ die x5gg	
os	← 200 mg	20 mg/Kg 400 mg 800 mg	→ 800 mg	4 4 5	Nei soggetti immunocompromessi usare prima l'ev. x 5gg
ev	<3mesi 10 mg/kg 3m-2aa 250mg/mq	250mg/ mq	5 mg/ Kg	3 3	Nei soggetti immunocompromessi > 3 mesi la dose può essere raddoppiata

►► **Tabella 1 - Farmaci impiegati per il trattamento dell'herpes zoster**

Farmaco	Aciclovir	Famciclovir	Valaciclovir
Caratteristiche della molecola	Analogo sintetico del nucleoside purinico guanina	Pro-farmaco del penciclovir (analogo sintetico del nucleoside purinico guanina)	Pro-farmaco (estere valinico) dell'aciclovir
Modalità di attivazione	Fosforilazione da parte della timidina chinasi virale	Trasformazione in penciclovir a sua volta fosforilato da parte della timidina chinasi virale	Trasformazione in aciclovir
Dosaggio	Os: 800 mg per 5 volte al giorno per 7-10 giorni Ev: 5-10 mg/kg di peso per 3 volte al giorno in infusione lenta	Os: 250 mg per 3 volte al giorno per 7 giorni [^]	Os: 1 g per 3 volte al giorno per 7 giorni
Impiego in soggetti con insufficienza renale	La dose deve essere aggiustata in base alla funzione renale	La dose deve essere aggiustata in base alla funzione renale	La dose deve essere aggiustata in base alla funzione renale
Reazioni avverse	Os: nausea, cefalea Ev: possibile tossicità renale soprattutto per infusione in bolo; segni per lo più transitori di encefalopatia	Os: nausea, cefalea	Os: nausea, cefalea
Gravidanza e allattamento	Non è segnalato un incremento dell'incidenza di malformazioni fetali in circa 300 donne esposte al farmaco (800-1.000 mg) durante il primo trimestre di gravidanza. Il farmaco viene trovato nel latte materno in concentrazioni maggiori che nel plasma	Non sono documentati effetti embriotossici o teratogeni. L'esperienza d'uso è tuttavia limitata. Non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno	Non sono documentati effetti embriotossici o teratogeni. L'esperienza d'uso è tuttavia limitata. Non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno
Interazioni farmacologiche	Probenecid e altri farmaci che agiscono sulla funzione renale	Probenecid e altri farmaci che agiscono sulla funzione renale. La digossina può aumentare i livelli plasmatici	Probenecid e altri farmaci che agiscono sulla funzione renale
Prescrivibilità	Classe A, nota CUF 84*	Classe A, nota CUF 84*	Classe A, nota CUF 84*
Disponibilità di "generici"	Si	No	No

[^] Nel soggetto immunocompresso si può impiegare un dosaggio pari a 500 mg per 3 volte al giorno per 7-10 giorni

* Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni: nei soggetti immunocompetenti, limitatamente a trattamento delle infezioni da herpes simplex a localizzazione genitale sia acute, sia recidivanti. Profilassi delle recidive a localizzazione genitale. Trattamento della varicella e delle infezioni da herpes zoster; nei soggetti immunodepressi: tutte le indicazioni autorizzate



Grazie per l'attenzione