

19 febbraio 2004

N° 1

## HERPES SIMPLEX

### HERPES SIMPLEX

Dermatosi vescicolare, di comune osservazione, causata da Herpes virus hominis, di cui si riconoscono due varietà: il tipo 1 responsabile dell'herpes labialis, e il tipo 2 dell'herpes genitalis. Il virus dell'herpes determina un'infezione primaria e un'infezione ricorrente.

per saperne di più:

Il meglio della Rete su herpes simplex:

» L'herpes simplex

Sintomi, manifestazioni e terapie dell'herpes simplex.

Lingua: Italiano

» Il parassita che si nasconde

Alcune FAQ sull'herpes simplex per chiarire alcuni concetti e sfatare alcune opinioni molto diffuse.

Lingua: Italiano

della dott.ssa Clara De Bonis

Il virus responsabile dell'herpes labialis, è un parassita perfetto. Per lo più vive bene con chi lo ospita, senza provocargli grossi guai. Colpisce, ripresentandosi anche diverse volte durante l'anno, almeno dieci milioni di italiani. Ma nella maggior parte dei casi, è presente sempre nell'organismo dell'ospite, in particolare nei gangli nervosi, dove sta rintanato spesso senza dare alcun fastidio. Pronto però a scatenarsi, cogliendo gli stati di "debolezza" psicofisica del suo ignaro padrone di casa e a dare il via alle tipiche lesioni. Ne ha parlato al Circolo della Stampa di Milano il professor Ruggero Caputo, direttore della 1° Clinica Dermatologica dell'Università di Milano, delineando un preciso identikit.

Professore, quale'è il periodo di maggior rischio per l'Herpes Labialis?

Normalmente è in questo periodo che si assiste ad un "picco" nelle recidive di herpes simplex labialis. Il fenomeno è legato sia alla tensione emotiva accumulata durante i mesi più freddi sia al fatto che si riprende a fare sport all'aperto. Purtroppo, specie fra gli sportivi della domenica, non c'è ancora la sensibilità allo sforzo, per cui si rischia di affaticarsi molto più del normale, facilitando un'eventuale recidiva dell'infezione. Per tutti, poi, l'esposizione alle radiazioni solari peggiora ulteriormente la situazione.

Si può affermare che l'herpes labialis è una lesione che colpisce solo chi è sotto stress?

Non è corretto. Anche chi fa una vita ideale, magari in campagna e senza particolari problemi economici o familiari, può vedere comparire il caratteristico grappolo di vescicole sulle labbra. Le statistiche dicono che almeno quattro persone su cinque hanno nel sangue anticorpi contro il virus herpes di tipo 1, quello tipico delle lesioni labiali. Questo significa che, magari in forma del tutto silente, hanno avuto almeno un "incontro" con il virus. Ma è solo in un 15-20% di questi individui che compariranno le lesioni erpetiche, che non sono altro che il

segnale delle recidive dell'infezione. Negli USA ogni anno ci sono mediamente 70-100 milioni di casi di recidiva, e in Italia il numero di casi di "riaccensione" dell'infezione, applicando al nostro paese le percentuali d'oltre oceano, si aggira intorno ai 10-12 milioni.

### **Si dice spesso che contro l'herpes bisogna giocare d'anticipo. Ma come si fa?**

La prima regola importante per difendersi dalle recidive di herpes labialis è conoscere il "proprio" nemico perché i sintomi soggettivi sono così specifici e "personali", che ognuno arriva quasi a "conoscere" le modalità di presentazione del "suo" virus. In termini generali, tuttavia, i sintomi premonitori si manifestano sei-dodici ore prima della comparsa dell'eritema, cioè di quell'arrossamento che dà il via alla sequenza delle lesioni labiali. I segnali d'allarme più tipici sono il bruciore localizzato alla zona in cui comparirà il grappolo di lesioni, che a volte può addirittura assumere le sembianze di una vera trafittura, oppure un inspiegabile prurito. Fino ad oggi saper riconoscere questi segnali era fondamentale per poter prendere le contromisure terapeutiche più efficaci. Infatti, con l'aciclovir, la sostanza finora più usata nel trattamento di queste lesioni, si può contrastare l'avanzata del virus solo se il farmaco viene applicato durante la fase prodromica, cioè prima che il virus abbia concluso il suo processo di duplicazione, sia cioè arrivato fino alle labbra e abbia provocato la lesione. Da oggi però, anche per chi non riesce ad intervenire nel breve lasso di tempo che precede la comparsa delle vescicole è comunque possibile limitare i danni. Due studi clinici internazionali hanno dimostrato come con creme a base di Penciclovir si possano ridurre durata ed entità dei sintomi, anche quando si interviene dopo che la lesione è comparsa.

Buone notizie, quindi, visto che da oggi finalmente si può intervenire anche dopo la comparsa delle vescicole dell'herpes. Ma purtroppo si parla sempre di prodotti sintomatici, che, pur essendo sempre più efficaci, non riescono ad eliminare del tutto il virus .....

E' vero. Ma io non sarei così pessimista. Stiamo parlando di una malattia "inguaribile", che sta comunque diventando sempre più dominabile. Dall'herpes, insomma, non si guarisce. Una volta che il virus ha fatto capolino, anche se poi si mette a dormire per lungo tempo, è altamente probabile che si ripresenti non appena, per tanti motivi, siamo più deboli. Ed è a questo punto che possiamo "dominarlo", grazie ai farmaci di cui disponiamo. Semmai, il problema è un'altro. Non bisogna fare uso di rimedi empirici che non fanno altro che peggiorare la situazione. Mi riferisco ad esempio all'applicazione di etere, di succo di limone, di aglio, di dentifricio o di ghiaccio.

### **Se la comparsa delle vescicole sulle labbra è una recidiva della malattia cosa vuol dire e quando avviene la prima infezione?**

La prima infezione, cioè il primo contatto tra il virus dell'herpes e il corpo dell'ospite, si fa quasi sempre da bambini. Può essere del tutto asintomatica, tanto che diventa difficile riconoscerla, ma più spesso porta ad una gengivostomatite molto intensa, che può anche invadere completamente le labbra e la parte interna delle guance. Durante questa fase è sempre presente febbre, che poi non sarà presente nelle recidive successive. Non va poi dimenticato che, per quanto si tratti di un ospite "ideale" per il corpo umano, il virus dell'herpes labialis può anche portare a complicazioni gravissime, seppure rare. Ad esempio nei bambini con dermatite atopica, in cui la pelle ha perso le sue capacità difensive e il virus riesce ad "insinuarsi" dopo un semplice contatto, fino a ricoprire completamente il corpo del piccolo.

### **E' vero che chi soffre di frequenti recidive è in qualche modo "immunodepresso"? Quali sono i fattori di rischio?**

No. Ci sono persone che sono in perfetta salute e che immunologicamente non hanno alcun problema, ma forse non hanno difese specifiche sufficientemente forti contro questi virus. In media ci sono 2-3 recidive l'anno, magari in concomitanza con l'azione di alcuni "fattori di

rischio". Quando invece ci sono più di 6-8 recidive l'anno conviene tentare la vaccino-terapia, pur con i limiti oggettivi che questa tecnica presenta. Nella mia esperienza, la "molla" che fa scattare il virus può essere diversa. Ci sono casi di herpes invernali legati alla permanenza sulle piste ad alta quota sotto i raggi del sole, che vengono amplificati proprio dalla neve e dal ghiaccio e si riflettono ancor più pesantemente sulla cute ma anche una malattia febbrile può far "scattare" l'herpes, e forse proprio per questa concomitanza si è definita la lesione erpetica come "febbre del labbro". Inoltre l'eccessivo caldo o il troppo freddo, lo stress fisico e mentale, il ciclo mestruale, la gravidanza, un trauma locale o anche un cattivo stato generale di salute rappresentano fattori di rischio certi, così come il trattamento protratto con farmaci che indeboliscono il sistema immunitario o malattie che, in qualche modo, influenzano negativamente l'attività del nostro apparato difensivo.

**Ma allora in conclusione, cosa si può consigliare a chi vuole evitare di veder ricomparire le lesioni sulle labbra o almeno di limitarne il rischio?**

Penso che la parola d'ordine sia l'educazione alle modalità con cui il virus si ripresenta, al riconoscimento degli elementi di rischio e dei fattori scatenanti. Se uno sa che dopo uno sforzo fisico intenso "paga" la fatica in termini di herpes labialis deve imparare a dosare l'attività. E' inutile fare una partita a tennis di cinque ore e poi lamentarsi! Infine bisogna usare solo prodotti efficaci, che riducano l'intensità e la durata dei disturbi. In questo senso credo che la presenza di un nuovo preparato a base di Penciclovir, attivo anche dopo che le lesioni si sono manifestate, possa rappresentare un ulteriore passo avanti nel nostro tentativo di "dominare" il virus. Perché di eradicarlo completamente, visto che si nasconde dove non può essere raggiunto, proprio non si può parlare.

**Una famiglia pericolosa**

Se per il dermatologo il virus dell'herpes labialis può essere una sorta di "parassita perfetto", per il virologo è un nemico da seguire con attenzione. La pensa così il professor Alessandro Zanetti, direttore dell'Istituto di Virologia dell'Università di Milano

**L'herpes labialis, è solo uno dei componenti di una famiglia molto più ampia?**

Proprio così. La famiglia degli herpes viridae, questo il nome scientifico corretto, si compone di tre sottofamiglie. Quella degli alfa herpes virinae, di cui fanno parte i virus herpes simplex 1 e 2 e il virus varicella-zoster, quella dei beta herpes virinae comprende invece il citomegalovirus e quella dei gamma ha come capostipite il virus di Epstein-Barr, responsabile della mononucleosi infettiva. In tutti i casi si tratta di virus a doppia elica, del diametro di circa 150 nanometri.

**Qual'è la loro diffusione e pericolosità?**

Sono estremamente diffusi in natura e in alcuni casi possono essere assai temibili. Basti pensare che il virus di Epstein-Barr può anche causare tumori, ad esempio il linfoma di Burkitt tipico di alcune popolazioni dell'Africa equatoriale e della Nuova Guinea e il carcinoma naso-faringeo della Cina e del sud-est asiatico. Venendo più direttamente al virus dell'herpes simplex, dopo la prima infezione, questo determina un'infezione latente e solo eccezionalmente una eruzione cutanea di scarsa entità. Poi può persistere per tutta la vita nei gangli nervosi dove rimane "nascosto". In pratica si trova in un fortino dove gli anticorpi specifici circolanti nel sangue non possono entrare. E questo spiega perché sia impossibile eliminare il virus.

**Come si trasmette il virus herpes simplex?**

Innanzitutto bisogna ricordare che ne esistono di due tipi. Quello di tipo 1 si contrae nella prima infanzia, di solito attraverso la saliva entro cui si trova il virus. Quindi attraverso baci,

ma non solo. Anche le posate o i bicchieri possono mantenere il virus. Non è ancora certo se si trasmetta senza che ci siano lesioni in corso. Ci sono stati studi che hanno potenzialmente dimostrato questa ipotesi, ma per ora la questione è molto controversa.

Insomma ci potrebbero essere "portatori sani", ma non ne esiste la certezza, tanto che oggi si pensa che la trasmissione avvenga quando ci sono lesioni visibili. Il virus di tipo 2, invece, si propaga per via sessuale.

### Cosa succede quando il virus penetra nei tessuti?

Normalmente il virus dell'herpes penetra nel nuovo organismo durante l'infezione primaria, poi tende a migrare, in senso centripeto, seguendo la "strada" delle terminazioni nervose che risalgono dalla periferia verso il midollo spinale. Una volta giunto ai gangli dorsali si stabilisce al loro interno e rimane in forma latente senza dare alcun segno della sua presenza e senza poter essere "attaccato" dagli anticorpi che circolano nel sangue. Poi, in alcune circostanze, il virus si slatentizza e scende lungo il percorso inverso a quello di arrivo, raggiungendo nuovamente la superficie muco-cutanea dove il virus si moltiplica causando una nuova lesione erpetica. Una volta terminata questa fase di replicazione, il virus tende infine a tornare indietro, per rinchiudersi nei gangli nervosi, mantenendo così il ciclo che sta alla base della persistenza dell'infezione.

### Riuscire a distruggerlo, quindi, è quasi praticamente impossibile?

Si. Durante la fase di replicazione il sistema immunitario non è in grado di bloccare il virus che quindi riesce a trasferirsi e dare sfogo alla sua manifestazione clinica. Una volta che questa si è conclusa, poi, diventa impossibile anche "raggiungere" il virus che si è nascosto nelle cellule nervose. Visto questo meccanismo di infezione virale, sarebbe importante disporre di vaccini che permettano di creare una immunità prima che si instauri la prima infezione. In questo ambito la ricerca sembra particolarmente incoraggiante con le glicoproteine di membrana di tipo D, che sembrano stimolare una valida reazione immune contro l'infezione erpetica. (C.D.B.)

#### » Herpes labiale

**Il virus dell'herpes simplex nella sua variante 1, quella cioè che interessa generalmente le labbra.**

**Lingua: Italiano**

### HERPES LABIALE

Cosa è?

Come si manifesta?

Quali sono i rischi?

Cosa si deve fare?

Quando rivolgersi al medico?

-Che cos'è?

E' una infezione causata da un virus, chiamato herpes simplex, che compare generalmente sulle labbra.

-Come si manifesta?

Inizialmente si avverte un leggero pizzicore e un senso di calore su un punto arrossato del labbro. Nel giro di poche ore si formano alcune vescicole ripiene di liquido limpido, dolorose. Meno frequentemente, le vescicole possono formarsi sulle guance o sul palato. Successivamente, le vescicole si asciugano e formano una crosticina giallastra che scompare nel giro di 7-10 giorni anche senza alcun trattamento.

La comparsa delle vescicole può coincidere con uno stato di malessere, una febbre, dopo l'inizio delle mestruazioni, uno stress, una intensa esposizione alla luce del sole o dopo aver mangiato particolari cibi.

L'infezione ricompare con facilità poichè il virus sopravvive all'interno delle cellule e non viene eliminato neppure con l'impiego di farmaci efficaci.

L'infezione contagiosa è può diffondersi agli organi genitali o agli occhi.

#### -Quali sono i rischi?

Il pericolo maggiore è la diffusione dell'infezione all'occhio o all'interno della bocca.

#### -Cosa si deve fare?

Non grattare le vescicole e non toccarsi gli occhi. Lavarsi spesso le mani con acqua e sapone. Se si è già sofferto in passato di questo disturbo il vostro medico vi avrà probabilmente prescritto una crema specifica, contenente una sostanza antivirale, da applicare sul punto in cui si stanno formando le vescicole. Usatela al più presto, non appena avvertite i primi sintomi.

Se non utilizzate una crema specifica, potete mettere sull'herpes un cubetto di ghiaccio per ridurre il fastidio e, aiutandovi con un piccolo tampone di cotone, applicate sulle vescicole alcool per un paio di minuti, 4 volte al giorno, in modo da asciugare le vesciche.

Non utilizzate sull'herpes creme contenenti sostanze di tipo cortisonico: nel dubbio chiedete al vostro medico o al farmacista.

Se soffrite di herpes labiale proteggete le labbra con un filtro solare ad alto fattore di protezione quando vi esponete al sole intenso, soprattutto sulla neve.

Evitate il contatto delle vostre labbra con il corpo di altre persone, fino a quando le vescicole non siano completamente scomparse.

Evitare alimenti troppo caldi o troppo freddi che possono provocare fastidio alle aree lesionate.

#### -Quando rivolgersi al medico?

Se avvertite un insolito fastidio agli occhi o segni di infiammazione in bocca.

Se compare febbre, vi sentite un malessere generalizzato o si osserva la presenza di pus sulle lesioni (possibile infezione da batteri).

Compaiuno vesciche sugli organi genitali.

**Se trovi interessante questo articolo consiglialo ad un amico**

**Testo redatto con l'unica intenzione di fornire informazioni affidabili, obiettive e aggiornate al momento della redazione.**

**Ogni problema relativo alla salute personale deve essere valutato da un medico; il ricorso a farmaci o integratori alimentari eventualmente riportati nell'articolo dovrebbe sempre avvenire dopo aver consultato un medico o un farmacista.**

\*\*\*\*\*

#### » La diagnosi

**I risultrati delle ricerche sulla diagnosi di laboratorio dell'Herpes Simplex.**

**Lingua: Italiano**

-----

### Caratteri generali

Il Virus Herpes Simplex (VHS) appartiene alla famiglia Herpesviridae, composta da numerosi membri, oltre 100, capaci di infettare altrettanto numerosi animali a sangue caldo e freddo.

Infatti si può affermare che, nell'ambito dei vertebrati, per ogni specie animale per la quale siano state condotte ricerche accurate è stato riscontrato almeno un virus herpes che ha compiuto la sua evoluzione congiuntamente al proprio ospite; inoltre per alcuni animali, come per l'uomo, è stato riscontrato che virus herpes specifici per quel dato ospite ed appartenenti a differenti sottofamiglie possono occupare in un singolo individuo nicchie ecologiche diverse infettando, in maniera non competitiva, tipi differenti di cellule.

Come gli altri virus herpes umani (Tab. 1) anche VHS, una volta prodotta una prima infezione (infezione primaria), ha la capacità di rimanere indefinitamente, sotto forma di episoma, nel nucleo delle cellule che lo ospitano, i neuroni dei gangli dei nervi sensitivi, realizzando in questo modo infezioni latenti e persistenti.

A seguito di riattivazione si possono verificare manifestazioni cliniche ricorrenti, di cui si farà cenno oltre e la cui importanza emerge in tutta la sua drammaticità in determinate circostanze (infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita, immunosoppressione terapeutica per trapianti d'organo o conseguente a trattamenti antineoplastici), essendo frequentemente caratterizzate da una disseminazione dell'infezione, spesso con esito letale (Stewart, J.A. et al., 1995).

### Cenni sull'agente eziologico

Le caratteristiche morfologiche di VHS ricalcano quelle generali dei virus herpes (Fig. 1): la particella virale appare formata da un "core" interno rappresentato dal genoma virale, DNA, avvolto a gomitolo e associato a materiale proteico; il "core" appare sospeso per mezzo di fibrille ancorate alla superficie interna del capsido, a simmetria icosaedrica, a sua volta circondato da uno strato di materiale globulare, il tegumento.

La struttura della particella è completata da un involucro lipoproteico, il "pericapside" o "peplos", provvisto di numerose e corte proiezioni, dette peplomeri.

A causa della presenza del "pericapside", sia la morfologia esterna che le dimensioni della particella virale possono essere relativamente variabili, oscillando queste ultime tra 120 e 200 nm.

Ciascuna particella contiene un numero relativamente alto di proteine, oltre trenta, distribuite tra il "core", il capsido, il tegumento ed il pericapside; alcune di esse presentano determinanti antigenici comuni nell'ambito della famiglia, altre, come alcune glicoproteine del pericapside, sono invece caratteristiche della specie e del tipo virale.

Il genoma del virus è rappresentato da una molecola di DNA bicatenario lineare, di 152 kbp, caratterizzato da due sequenze uniche, denominate U, delle quali una lunga, UL, ed una corta, Us (da short), separate da due sequenze ripetute interne, IRL e IRs (Internal Repeats), invertite rispetto alle due sequenze analoghe presenti alle estremità del genoma, TRL e TRs (Terminal Repeats), rispettivamente (Fig. 2).

Come è noto, si conoscono due tipi di VHS, tipo 1 e tipo 2, distinguibili dal punto di vista antigenico.

In accordo con gli altri membri della sottofamiglia Alphaherpesvirinae, VHS si replica in maniera relativamente rapida ed in coltura passa velocemente da una cellula all'altra.

La sua moltiplicazione non richiede che la cellula infettata venga particolarmente attivata per la sintesi di DNA in quanto il genoma virale codifica per la maggior parte degli enzimi da impiegarsi allo scopo; questa caratteristica appare di vitale importanza per il virus allorchè la sua replicazione deve realizzarsi all'interno di cellule nervose per le quali non è prevista alcuna sintesi di DNA e quindi non predisposte a fornire il sistema enzimatico corrispondente. Inoltre solo una metà circa dei 73 geni presenti nel genoma di VHS sembra indispensabile per la replicazione; la maggior parte dei restanti geni codifica per proteine di regolazione e per

proteine che, ampliando lo spettro di suscettibilità dei tessuti all'infezione, consentendo e mantenendo lo stato di latenza e sopprimendo la risposta immunitaria dell'ospite, da un lato migliorano l'efficienza moltiplicativa e la diffusione dell'infezione e, dall'altro, rafforzano il potenziale offensivo del virus.

Degno di essere ricordato, anche se in questa sede solo per cenni, è il ciclo replicativo di VHS, non solo per la mirabile regolazione cui è sottoposto, ma anche perchè la sua considerazione risulta di aiuto nella comprensione della storia naturale dell'infezione e della patogenesi delle diverse manifestazioni cliniche.

Dopo adsorbimento della particella virale alla superficie della cellula e sua penetrazione all'interno della stessa attraverso fusione del pericapside con la membrana plasmatica, mentre le proteine del tegumento vengono rilasciate (ed una di queste inibisce la sintesi proteica cellulare) il capsido si sposta verso il nucleo della cellula.

In questo movimento sembra che venga sfruttato una specie di "mimetismo molecolare" adottato dalle proteine del capsido al fine di utilizzare il citoscheletro della cellula, simulando la conformazione di proteine cellulari; in questo modo il capsido si avvicina ai pori della membrana nucleare attraverso cui può passare il DNA virale, una volta liberato dal contenitore capsidico.

Il DNA, una volta entrato nel nucleo, assume una conformazione circolare e ad opera della RNA polimerasi II cellulare viene trascritto, secondo una successione a cascata, rigorosamente coordinata (Fig. 3), in tre classi principali di RNA messaggeri (mRNA) denominate alfa, beta e gamma; il segnale per la trascrizione da parte della polimerasi viene garantito da un complesso multiproteico, formato da una proteina del tegumento rilasciata durante lo scapsulamento del virus e dotata di attività transattivante (  $\alpha$ -Trans-Induction Factor:  $\alpha$ -TIF) e da una o due proteine cellulari, in grado di riconoscere in maniera specifica una determinata sequenza nella regione "promoter" del DNA virale.

Cinque geni alfa, denominati "immediati precoci", vengono così trascritti in altrettanti mRNA che trasportati dal nucleo al citoplasma vengono traslati in proteine alfa, ad attività fondamentalmente regolatoria nei riguardi della trascrizione degli altri geni. Infatti una delle proteine alfa, pervenuta nel nucleo, promuove la trascrizione dei geni beta, "precoci", la cui espressione culmina nella disponibilità di proteine beta; queste sono rappresentate essenzialmente da enzimi, quali la timidino-chinasi, la timidilato-sintetasi, la dUTPasi, la ribonucleotido-reduttasi, etc., necessari per provvedere alla disponibilità di nucleotidi, e la DNA polimerasi, l'elicasi, la primasi, la topoisomerasi e altri, indispensabili per la replicazione del DNA.

Una volta che quest'ultima è avvenuta, alcune proteine "precoci" riattivano il processo di trascrizione che a questo punto interessa i geni gamma o "tardivi"; la loro espressione consente la disponibilità di proteine strutturali, fondamentalmente impiegate nella morfogenesi virale.

Si formano dapprima capsidi vuoti che successivamente vengono corredati di genomi virali neoreplicati; i nucleocapsidi tendono quindi ad avvicinarsi a zone della membrana nucleare nelle quali si sono associate proteine del tegumento e glicoproteine del pericapside e, attraverso una specie di "gemmazione", passano nel citoplasma acquisendo il pericapside stesso.

Le particelle virali si accumulano nelle cisterne del reticolo endoplasmico e sottoforma di virioni ormai maturi vengono trasportati entro vescicole per essere liberati all'esterno attraverso un meccanismo detto di "esocitosi".

A causa dell'inibizione operata dalle proteine virali nei riguardi delle sintesi macromolecolari della cellula, il nucleo di cellule infettate presenta dapprima alterazioni a carico della cromatina e quindi grosse inclusioni nucleari, acidofile, contenenti anche abbondante materiale virale, tipiche dell'infezione erpetica (corpi di Cowdry).

Questo tipo di infezione, definita produttiva, contrariamente a quanto avviene nell'infezione latente, conduce inevitabilmente alla lisi e quindi alla morte della cellula.

### Cenni sulla storia naturale dell'infezione

La trasmissione del VHS richiede un contatto diretto tra un soggetto che elimina virus ed un individuo suscettibile; quest'ultimo è generalmente, ma non necessariamente, sieronegativo.

La penetrazione del virus avviene a livello delle mucose o attraverso lesioni di continuo della cute, dipendendo il sito d'infezione fondamentalmente dalle modalità di trasferimento del virus dal soggetto infetto a quello suscettibile; per VHS di tipo 1 la localizzazione più frequente è l'orofaringea, per VHS di tipo 2 la mucosa genitale.

Nel punto di penetrazione avviene la moltiplicazione del virus, seguita da una viremia di breve durata; questa infezione, detta primaria, nella maggior parte dei casi è asintomatica mentre in altri è accompagnata da sintomi locali ed a volte anche generali.

Durante la moltiplicazione locale il virus, venuto a contatto con i recettori cutanei dei nervi sensitivi cranici o spinali, può penetrarvi e risalire, privo di pericapside ed utilizzando il normale flusso retrogrado all'interno dell'assone, verso il ganglio fino a raggiungere il pirenoforo; pervenuto in vicinanza del nucleo, il DNA viene rilasciato dal capsido, penetra nel nucleo stesso ed assume la configurazione circolare.

Durante lo stato di latenza il genoma virale rimane extracromosomiale e all'interno del neurone interessato non sono svelabili né particelle né antigeni virali; è verosimile che, anche per quest'ultima ragione, la risposta immunitaria dell'ospite, così efficace nell'eliminare il virus e le cellule da esso infettate dalle localizzazioni periferiche dell'infezione primaria, non interviene verso un tessuto nervoso apparentemente normale.

La realizzazione dello stato di latenza è strategica per la sopravvivenza in natura del virus; infatti, pure in presenza di una completa ed efficace risposta immunitaria, il genoma virale può persistere nell'ospite per tutta la durata della sua vita e, attraverso periodiche riattivazioni, cui si accompagnano infezioni ricorrenti, può essere immesso nell'ambiente esterno dove nel frattempo può essersi accumulato un sufficiente numero di individui suscettibili.

I meccanismi molecolari che stanno alla base della realizzazione e del mantenimento dello stato di latenza come pure della riattivazione, anche se sono stati e sono ancora oggetto di studi accurati, non sembrano essere stati chiariti.

Sebbene, come si è detto, all'interno dei neuroni con infezione latente da VHS non siano dimostrabili né virioni né proteine virali, al contrario in esperimenti condotti su animali è stato osservato che il numero di copie di DNA virale presente nei neuroni con infezione latente aumenta col tempo, senza che si manifestino infezioni ricorrenti evidenti o che nel frattempo sia possibile svelare all'interno delle cellule prodotti dell'espressione del genoma virale.

Nell'uomo è stato riscontrato che una quantità variabile dallo 0,1 al 3,0% dei neuroni del ganglio del trigemino infettato allo stato latente contiene genoma virale e che il numero di copie per cellula oscilla tra 1 e 20 o più ( Ho, J.D., 1992 ).

Non escludendo la possibilità che singoli neuroni siano infettati da più di una particella virale, questi risultati sembrano deporre più verosimilmente per una replicazione del genoma virale durante lo stato di latenza; se questa seconda evenienza corrisponde alla realtà, è allora necessario ammettere che nella cellula nervosa infettata allo stato latente la replicazione del genoma virale avvenga attraverso meccanismi attualmente sconosciuti.

Poiché allo stato attuale la terapia antivirale è efficace esclusivamente nei riguardi di VHS in attiva replicazione e non è in grado di eradicare il virus latente, si ritiene che la comprensione di quei meccanismi sarà di grande giovamento nella gestione delle infezioni ricorrenti.

Da quanto è stato detto appare evidente che la localizzazione della latenza virale dipende dalla localizzazione dell'infezione primaria. Generalmente VHS tipo 1 si localizza nel ganglio del trigemino, mentre quello di tipo 2 nei gangli sacrali; meno frequentemente possono venire

coinvolti altri livelli come pure relativamente rara è l'infezione primaria dell'orofaringe con il tipo 2 e quella genitale con il tipo 1.

La riattivazione del virus latente comporta una infezione ricorrente; mentre è noto che diversi stimoli e svariate situazioni possono efficacemente indurre la riattivazione (esposizione alla luce solare, raffreddamento, affaticamento, disturbi emotivi, mestruazioni, etc.), non è conosciuto il meccanismo molecolare che ne è alla base.

Altrettanto sconosciuto è il motivo per cui, sorprendentemente, pur essendo la riattivazione accompagnata dalla produzione di particelle virali, l'infezione non è litica per la cellula nervosa, come di norma avviene nell'infezione produttiva, nè sembra che il neurone divenga riconoscibile per il sistema immunitario attraverso l'esposizione di glicoproteine virali alla sua superficie (Cleator, G.M. e Klapper, P.E., 1994).

Ricerche condotte su cellule embrionali umane di gangli di radici dorsali infettate in vitro con VHS tipo 1 sembrano indicare che la fuoriuscita del virus dalle fibre sensitive avvenga utilizzando vescicole di trasporto che si muovono nella direzione anterograda del flusso assoplasmico.

In vivo il virus rilasciato sarebbe in grado di infettare le cellule adiacenti della cute, di replicarsi, di infettare altre cellule vicine producendo così le tipiche lesioni che si possono osservare nell'infezione ricorrente da VHS.

Non tutti gli episodi di riattivazione esitano in infezioni ricorrenti clinicamente evidenti e/o sintomatiche. Infatti, degli individui sierologicamente VHS-positivi (e quindi presumibilmente portatori di virus latente) solo il 45% dichiara di aver sofferto di herpes labiale ricorrente e con numero di episodi di ricorrenza molto variabile; tuttavia nella rimanente popolazione sieropositiva, pur in assenza di manifestazioni cliniche ricorrenti, il virus viene rilasciato ad intervalli in maniera silente ed è dimostrabile negli sciacqui orali e nelle secrezioni lacrimali.

### Cenni sulla patogenesi

La comparsa o meno della sintomatologia e la sua severità, come pure la guarigione dall'infezione erpetica primaria ed il controllo di quella conseguente alla riattivazione, coinvolgono in maniera rilevante il sistema immunitario, prevalentemente nella componente cellulo-mediata e meno, apparentemente, in quella umorale; è stato osservato infatti che in pazienti con deficienze note dell'immunità cellulo-mediata, l'herpes labiale ricorre frequentemente e con un decorso più grave e prolungato.

Immunità cellulo-mediata - L'intervento dell'immunità cellulo-mediata nell'infezione erpetica prevede un'interazione complessa di cellule "natural Killer" (NK), di macrofagi, di linfociti T e di citochine.

Nell'infezione primaria, a livello del punto d'ingresso di VHS, gli antigeni virali, in particolare le glicoproteine del pericapside, sono presentati dalle cellule dendritiche (nelle infezioni cutanee) e dai macrofagi a linfociti CD4+ che iniziano ad organizzare l'eliminazione del virus attraverso la secrezione di citochine; queste da un lato esercitano un'azione antivirale diretta, come gli interferoni, e, dall'altro, reclutano ed attivano macrofagi e cellule NK.

L'intervento di cellule T CD4+ e CD8+, delle cellule NK e dell'attività citotossica cellulo-mediata e anticorpo-dipendente conduce quindi alla lisi delle cellule infettate; mentre l'infezione primaria si avvia in questo modo alla guarigione, alcune particelle virali, come si è più volte detto, risalgono lungo le fibre sensitive in direzione del ganglio.

La severità dell'infezione primaria è legata ad almeno tre fattori principali: l'età del soggetto, il sito e l'immunocompetenza, in particolare di tipo cellulo-mediata.

Nei neonati l'infezione da VHS può comportare una malattia grave, legata alla relativa immaturità del sistema immunitario; in questi pazienti infatti la risposta proliferativa dei linfociti T e la produzione di interferoni alfa e gamma sono ritardate, la moltiplicazione del virus non viene circoscritta come di norma al sito di penetrazione e si realizza una viremia prolungata.

Ne consegue un'ampia disseminazione con il possibile coinvolgimento anche di più di un organo; la lesione è fondamentalmente legata alla citolisi operata del virus.

Altre condizioni dove la quantità e la qualità della risposta immunitaria sembrano giocare un ruolo determinante nella patogenesi sono rappresentate dalle infezioni da parte di VHS del sistema nervoso centrale, in particolare dall'encefalite, e dell'occhio.

Nell'encefalite neonatale alla immaturità del sistema immunitario si associa l'immaturità delle barriere emato-encefalica ed emato-liquorale; ciò rende conto del facile passaggio del virus dal sangue, dove è peraltro presente ad alto titolo, al parenchima encefalico dove l'infezione assume in genere un aspetto diffuso (panencefalite).

Il sistema immunitario, a causa della sua immaturità, se da un lato non è in grado di contrastare la diffusione dell'infezione, dall'altro, non si rende responsabile dei danni immuno-mediati osservabili nell'adulto.

Pertanto la gravità dell'encefalite neonatale è riconducibile alla estensione dell'infezione e all'azione citolitica diretta del virus.

Un altro fattore che sembra condizionare la severità della encefalite neonatale è il rapporto con il tipo di infezione materna, se primaria o ricorrente; la minore severità della malattia neonatale quando associata all'infezione ricorrente probabilmente riflette l'effetto positivo del trasferimento passivo di componenti immunitari materni.

Al contrario, nell'adulto non solo le barriere encefaliche sono funzionanti ma anche il sistema immunitario ha raggiunto la maturità.

Il virus potrebbe accedere al parenchima dell'encefalo passando dalla periferia attraverso vie sensitive olfattorie, del trigemino od altre ancora sconosciute.

Preferenzialmente la localizzazione primitiva riguarda i lobi temporali e frontali e le strutture limbiche associate, apparentemente in relazione alla particolare situazione neurochimica e neuroimmunologica offerta da questi distretti; tuttavia VHS può infettare primitivamente o raggiungere secondariamente anche altre regioni dell'encefalo.

Nelle prime fasi VHS infetta principalmente i neuroni, coinvolgendo solo occasionalmente gli astrociti ed altre cellule gliali, e le lesioni sembrano da attribuirsi fondamentalmente all'azione citolitica del virus; successivamente la quantità di antigeni virali svelabili diminuisce notevolmente mentre si rende evidente una marcata demielinizzazione associata ad una rilevante infiltrazione cellulare e ad un cospicuo rivestimento linfocitario perivascolare.

Queste alterazioni sono principalmente dovute ad un danno immuno-mediato e verosimilmente sono l'espressione dell'acquisizione di una reattività immunitaria endocerebrale conseguente all'infiltrazione di cellule dalla circolazione periferica a seguito dell'aumentata permeabilità della barriera emato-liquorale e dell'infiammazione delle meningi.

La natura e la severità del danno immuno-mediato che si osserva in questo stadio della malattia sono legate alla quantità ed al tipo di componenti del sistema immunitario che sono riusciti a raggiungere il sistema nervoso centrale. Inoltre il recupero funzionale delle barriere emato-encefalica ed emato-liquorale che si osserva negli stadi successivi invece che svolgere un ruolo benefico, al contrario può limitare l'accesso di altri componenti del sistema immunitario periferico e condizionare l'efficacia dei sistemi di controllo e di modulazione propri del sistema stesso: la conseguenza può corrispondere ad una persistenza dello stesso danno capace di tradursi in una prolungata citolisi immuno-mediata dei neuroni che si aggiunge a quella operata direttamente dal virus negli stadi iniziali della malattia.

Nell'infezione oculare da VHS, sebbene l'infezione primaria non possa essere esclusa, la maggior parte dei casi sembra essere riconducibile a reinfezioni endogene per autoinoculazione del virus da altri siti; pertanto l'infezione oculare può essere contemporanea ad una infezione orofacciale primaria o ad un episodio ricorrente e generalmente consegue al trasporto del virus con le dita contaminate.

È stata invocata anche un'altra modalità d'infezione: a seguito di riattivazione del virus latente nel ganglio del trigemino, dove vi è pervenuto per una infezione orofaringea primitiva attraverso le branche mascellare o mandibolare, VHS diffonde nella porzione ganglionare della branca oftalmica per instaurarvi di nuovo uno stato di infezione latente.

La riattivazione da questa nuova localizzazione consentirebbe al virus di raggiungere la cornea.

Questa modalità d'infezione rende conto delle possibili infezioni ricorrenti capaci di produrre riparazioni cicatriziali estese che possono portare ad opacità della cornea.

La ricorrenza di episodi di cheratite erpetica è stata anche correlata con la possibilità che VHS possa latentizzarsi nella cornea stessa; questa ipotesi, suffragata da diverse osservazioni sperimentali, spiegherebbe la tendenza delle infezioni ricorrenti a manifestarsi negli stessi distretti della cornea.

A causa delle caratteristiche anatomiche e fisiologiche peculiari dell'occhio, la risposta immunitaria locale all'infezione da VHS può dipendere dall'accesso o meno dei diversi componenti del sistema immune alla superficie dell'occhio e può variamente influenzare il controllo dell'infezione e la patogenesi del danno oculare.

Immunità umorale - Nel siero di pazienti che hanno superato gravi infezioni da VHS si possono riscontrare anticorpi diretti contro tutte (circa 30) le proteine strutturali del virus; sebbene i tipi e la quantità degli anticorpi siano direttamente proporzionali alla severità della malattia, la risposta umorale è principalmente diretta verso i determinanti antigenici dei peplomeri glicoproteici del pericapside espressi anche alla superficie delle cellule infettate.

Gli anticorpi sono del tipo neutralizzante, precipitante e citolitico.

Nella infezione primaria la comparsa di IgM precede di poco o coincide con quella di IgG e IgA, è di breve durata ma può ripresentarsi anche in occasione di episodi ricorrenti; al contrario il livello di IgG, soprattutto, e di IgA tende a mantenersi per più tempo.

Sebbene successive infezioni ricorrenti esercitino un progressivo effetto di richiamo sulla produzione anticorpale, ciascun episodio non modifica significativamente il livello di anticorpi circolanti la cui presenza sia in termini quantitativi che qualitativi non sembra correlare con la frequenza e la gravità delle ricorrenze nè sembra proteggere dalle reinfezioni.

Mentre la risposta umorale iniziale verso VHS è relativamente tipo-specifica, col passar del tempo tende a presentare sempre più reazioni crociate di tipo; questo fenomeno sembra legato alla progressiva inversione del rapporto quantitativo tra gli anticorpi diretti contro gli epitopi tipo-specifici e quelli tipo-comuni, entrambi presenti sulle glicoproteine virali; nelle risposte umorali iniziali prevarrebbero i primi, nelle risposte successive i secondi.

Negli individui con encefalite erpetica che sopravvivono oltre 2 settimane, l'esame del liquido cefalorachidiano può evidenziare una significativa risposta immune intratecale; questa sintesi può protrarsi a lungo, potendo venire ritrovata a distanza dall'infezione acuta, riflettendo o una incompleta soppressione della risposta immune o una infezione cronica dell'encefalo.

### Cenni di epidemiologia

VHS è ubiquitario, endemico nell'ambito di ogni popolazione e non dispone di alcun serbatoio animale.

Gli indici di infezione come pure il momento dell'infezione primaria sono diversi per VHS tipo 1 e VHS tipo 2, in accordo con le differenze circa le principali modalità di trasmissione dei due virus.

Infezione primaria da VHS tipo 1 - L'infezione primaria da VHS tipo 1 si verifica generalmente durante l'infanzia (entro i primi 5 anni di vita), allorchè gli individui suscettibili vengono a contatto ravvicinato, come con il bacio, con soggetti (genitori e parenti) che eliminano virus; con le stesse modalità viene generalmente contratta l'infezione dagli adolescenti che sono sfuggiti alla stessa durante l'infanzia.

Mentre nei bambini piccoli l'infezione viene riconosciuta meno facilmente perchè o asintomatica o perchè scambiata con manifestazioni della dentizione, negli adolescenti tende ad essere più facilmente accompagnata da sintomi, anche se solo molto raramente di certo rilievo.

Il 90 - 95% dei giovani adulti ha già contratto l'infezione primaria e possiede anticorpi; tuttavia il titolo anticorpale tende progressivamente a diminuire. Cosicchè oltre i 60 anni gli anticorpi possono essere svelati solo attraverso saggi sensibili.

Infezione primaria da VHS tipo 2 - Poichè la maggior parte delle infezioni si trasmette attraverso i rapporti sessuali, il momento del contagio è spostato generalmente fino all'inizio dell'attività sessuale, cioè all'adolescenza ed alla giovane età adulta.

A questa età la maggior parte degli individui ha già contratto l'infezione primaria da VHS tipo 1 e possiede una certa immunità protettiva anche nei riguardi di VHS tipo 2, grazie alla relativa comunanza antigenica tra i due virus; è possibile pertanto che non tutti coloro che si espongono all'infezione vengano necessariamente infettati.

Se inoltre si considera che, come è già stato detto, generalmente la trasmissione di VHS tipo 2 avviene per contagio sessuale, e quindi il numero delle esposizioni è certamente inferiore a quello relativo alle infezioni da VHS tipo 1, VHS tipo 2 apparentemente può contare su una trasmissione meno efficiente rispetto a VHS tipo 1.

L'epidemiologia delle infezioni da VHS tipo 2 è difficile da studiare ed i risultati di studi epidemiologici anche accurati sono difficili da interpretare per i seguenti motivi:

come nel caso delle infezioni da VHS tipo 1, anche se in misura inferiore a causa della maggior età degli interessati, l'infezione con VHS tipo 2 può essere asintomatica.

circa il 10-40% delle infezioni genitali primarie può essere dovuto a VHS tipo 1 così come, al contrario, alcune infezioni primarie dell'orofaringe possono essere imputate a VHS tipo 2.

esiste una rilevante reattività sierologica crociata tra i due tipi virali.

Comunque, la sieroprevalenza per VHS tipo 2 è molto più bassa di quella relativa all'infezione con il tipo 1.

Rilevamenti effettuati negli Stati Uniti indicano un passaggio dal 7% circa, all'età di 15-30 anni, al 32% circa, all'età di 60; sono state anche rilevate differenze significative in relazione alla razza.

Altri fattori, quali lo stato socio-economico, il livello culturale, la religione ed il sesso possono influenzare non solo la sieroprevalenza ma anche l'età alla quale avviene l'infezione primaria.

Infezioni ricorrenti - Studi condotti mediante monitoraggio continuo attraverso indagini colturali per l'isolamento del virus indicano che, nell'ambito di coorti di adulti con sieroprevalenza per VHS tipo 1 pari al 90-95%, solo il 40-45% va incontro ad episodi di herpes labiale ricorrente; la frequenza della ricorrenza è variabile: un episodio al mese (5%), ogni 2-11 mesi (34%), ogni anno o meno (61%).

Nell'infezione genitale da VHS tipo 2, la percentuale di individui che va incontro ad episodi ricorrenti è valutata attorno al 60%; anche la frequenza di ricorrenza individuale è più alta di quella riportata per il tipo 1, con valori leggermente più elevati per l'uomo rispetto alla donna.

Reinfezioni endogene ed esogene - L'epidemiologia delle reinfezioni (infezioni in un individuo già infettato da VHS da parte del suo stesso virus in un altro sito: infezione endogena, o da parte di ceppi differenti dello stesso tipo, 1 o 2: infezione esogena) è chiaramente diversa da quella delle infezioni primarie potendo verificarsi a qualsiasi età.

La differenziazione tra reinfezione endogena e reinfezione esogena può essere compiuta esclusivamente isolando i ceppi virali dai due siti e studiando il polimorfismo genetico del loro DNA, attraverso l'impiego di opportuni enzimi di restrizione.

Infezioni oculari - Le infezioni oculari possono verificarsi a qualsiasi età ma la frequenza maggiore è osservata nell'infanzia e nell'adolescenza; quasi sempre è coinvolto VHS tipo 1.

**Infezioni neonatali - Vengono riportate incidenze relativamente basse (0,02 - 0,07% dei nati vivi) e diverse a seconda dei paesi, Gran Bretagna e Stati Uniti prevalentemente, dove sono stati condotti studi al riguardo; tali differenze, a parità di sieroprevalenza per VHS tipo 1 e 2, di età di acquisizione dell'infezione primaria e di pratiche ostetriche, può essere messa in relazione a sottostima per difetto di segnalazione.**

**La maggior parte dei casi (80 - 85%) è dovuta a VHS tipo 2 che viene trasmesso da infezioni genitali ricorrenti materne durante il parto; la maggior parte dei casi riconducibili al tipo 1 viene acquisito invece in un periodo immediatamente post-natale.**

**Infezioni del sistema nervoso centrale - Vengono riportati con incidenze variabili casi di meningite in adulti come complicanza occasionale di una infezione genitale primaria da VHS tipo 2. I valori rilevati negli Stati Uniti si avvicinano al 10 - 25% delle infezioni genitali primarie.**

**L'encefalite erpetica può manifestarsi a tutte le età, non presenta una variabilità stagionale ed i casi si presentano in maniera sporadica.**

#### Diagnosi convenzionale ed avanzata di laboratorio

**La diagnosi di laboratorio delle infezioni da VHS ha cominciato a diventare una parte sempre più rilevante del trattamento del paziente dal momento in cui si sono rese disponibili possibilità terapeutiche sempre più efficaci (WHO Meeting, 1991).**

**Alcune manifestazioni cliniche, come l'herpes labiale, sono così caratteristiche da non richiedere una conferma di laboratorio; al contrario, in altre situazioni in cui le lesioni sono atipiche o non sono direttamente o agevolmente visibili come nell'encefalite, nelle cheratocongiuntiviti o nelle infezioni genitali endocervicali, la diagnosi di laboratorio si propone come uno strumento di grande utilità o addirittura indispensabile.**

**La capacità di VHS di produrre infezioni latenti, dalle quali lo stesso può venire riattivato e può produrre infezioni ricorrenti in risposta ad una grande varietà di stimoli, inevitabilmente rende complicata la diagnosi; inoltre il ruolo eziologico di VHS nella manifestazione clinica oggetto dell'osservazione non sempre può essere stabilito semplicemente attraverso la dimostrazione del virus in materiali prelevati al paziente.**

**Come è stato affermato nella parte introduttiva, gli accertamenti diagnostici possono essere rivolti alla dimostrazione del virus o di suoi componenti nel materiale patologico e/o alla dimostrazione di un movimento anticorpale specifico.**

**Dimostrazione di VHS o di suoi componenti nel materiale patologico - I campioni utilizzati per procedimenti finalizzati a questo obiettivo possono essere diversi a seconda del tipo di manifestazione clinica: liquido vescicolare; tamponi o raschiati prelevati dal tratto genitale, occhio, orofaringe, cute; liquido cefalo-rachidiano; biopsie cutanee e cerebrali.**

**Uno dei procedimenti più tradizionali, oggi raramente impiegato, è rappresentato dall'osservazione microscopica diretta delle cellule eventualmente presenti nel campione al fine di evidenziare, mediante opportune colorazioni, le inclusioni intranucleari (corpi di Cowdry) ed eventuali cellule giganti multinucleate; tali alterazioni, tuttavia, non sono esclusive delle infezioni da VHS ma sono osservabili anche nelle infezioni da altri Herpesvirus. Pertanto questo metodo, applicabile anche a campioni biotici ed autotici attraverso inclusione e sezione, relativamente rapido ed economico, può rivelare la sua utilità solo nel suggerire una possibile infezione da VHS che deve essere confermata con altri procedimenti, quali l'immunofluorescenza o saggi immunoistochimici.**

**Questi ultimi tipi di indagine diagnostica, fino a qualche tempo fa confinati all'impiego da parte di pochi laboratori specializzati, grazie anche alla sempre maggior disponibilità e qualità di antisieri commerciali, hanno guadagnato attualmente una diffusione tale da poter essere considerati procedimenti di "routine".**

L'obiettivo che ci si prefigge di raggiungere con l'impiego diretto di questi saggi sul campione è quello di dimostrarvi la presenza di cellule contenenti antigeni virali, in questo caso di VHS. Nella versione diretta del saggio di immunofluorescenza vengono impiegati come sonda anticorpi monoclonali (o ancor meglio loro miscele) o sieri policlonali anti-VHS coniugati con traccianti fluorescenti; nella versione indiretta, più spesso utilizzata perchè più sensibile e meno dispendiosa, gli anticorpi anti-VHS sono sprovvisti di traccianti che si trova invece legato ad altri anticorpi diretti contro i primi.

La specificità del procedimento dipende dalla specificità degli anticorpi anti-VHS utilizzati; se essi sono diretti verso determinati antigeni specie-specifici, il saggio risulterà positivo qualora le cellule presenti nel campione siano infettate indifferentemente da VHS tipo 1 o tipo 2.

Se al contrario la sonda anticorpale è tipo-specifica, ad esempio nei riguardi di epitopi di VHS tipo 1, solo cellule presenti in campioni di pazienti infettati con questo virus reagiranno positivamente.

L'osservazione del preparato viene effettuata con microscopio munito di dispositivo a raggi ultravioletti.

Analogo al metodo descritto è il procedimento che impiega come sonda anticorpi anti-VHS specie- o tipo-specifici coniugati con un enzima; il riconoscimento degli antigeni da parte della sonda anticorpale viene evidenziato dall'applicazione di un substrato cromogenico per l'enzima e successiva osservazione microscopica per la ricerca della colorazione specifica all'interno delle cellule del campione.

La dimostrazione di antigeni di VHS nel campione può essere ottenuta anche con saggi immunoenzimatici simili concettualmente al precedente ma attraverso i quali tuttavia la presenza di antigeni virali viene ricercata indipendentemente dalla loro localizzazione intra- o extracellulare; la loro applicazione ottimale è rappresentata dalla ricerca di antigeni di VHS in liquidi vescicolari raccolti come tali o mediante tampone.

L'immunofluorescenza, i saggi immunostochimici e quelli immunoenzimatici sopra ricordati sono stati oggetto di numerose valutazioni e prove comparative, tra loro e con il metodo culturale tradizionale.

Nel complesso la sensibilità di questi procedimenti è risultata compresa, a seconda dei diversi Autori (Marcon, M.J. e Salamon, D., 1997; Verano, L. e Michalski, F.J., 1995; Ogburn, J.R. et al., 1994; Cone, R.W. et al., 1993; Zimmerman, S.J. et al., 1991; Gonik, B. et al., 1991;), tra il 70 e il 95%, con specificità anche superiore al 90%; il loro costo è contenuto, sono in grado di fornire risultati entro poco tempo (alcune ore) dal prelievo del campione, sono di facile esecuzione e non richiedono la disponibilità di attrezzature sofisticate e/o costose, salvo il microscopio con dispositivo per illuminazione con raggi ultravioletti, qualora si adotti il metodo di immunofluorescenza.

L'impiego dei saggi immunoenzimatici inoltre non richiede particolari precauzioni per la raccolta, il trasporto e la conservazione del campione.

Con alcuni materiali, quali ad esempio i liquidi da vescicole o da pustole, è relativamente agevole dimostrare la presenza di particelle virali con morfologia e struttura caratteristiche dei virus erpetici mediante osservazione elettromicroscopica diretta; il metodo è rapido, economico nell'esecuzione ma dispendioso in quanto richiede la disponibilità del microscopio elettronico, non è in grado di differenziare VHS da altri virus erpetici (come pure il tipo 1 dal tipo 2) e richiede che il campione contenga un elevato numero di particelle virali.

L'impiego dei saggi che utilizzano sonde immunologiche e, per certi versi, anche della microscopia elettronica comporta tra le conseguenze di maggior conto quella che tramite il loro uso non necessariamente e non solo si rileva virus completo infettante.

Questo aspetto può essere considerato positivamente qualora si desideri applicare un saggio sensibile senza riguardo dell'infettività, come per esempio per campioni trasportati e/o conservati in condizioni non ottimali.

Al contrario gli stessi saggi non si prestano ad essere utilizzati in situazioni in cui si renda necessario verificare la presenza, o addirittura misurare la carica, di VHS infettante; può essere questo il caso di campioni genitali raccolti da donne gravide attorno al periodo previsto per il parto o di materiali prelevati da soggetti trattati con farmaci antivirali.

Quando occorre verificare la presenza di virus infettante è indispensabile ricorrere all'esame colturale.

L'esame colturale rappresenta il metodo di riferimento per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da VHS; mentre in passato veniva condotto utilizzando anche animali di laboratorio particolarmente suscettibili, quali il coniglio, il topo e la cavia, oggi si esegue - salvo necessità particolari - impiegando esclusivamente colture cellulari. Attualmente è disponibile una grande varietà di cellule primarie ed in linea continua, umane ed animali, che possono essere vantaggiosamente impiegate per la coltivazione e l'isolamento di VHS.

Nella versione di coltura tradizionale la moltiplicazione di VHS è rivelata dalla comparsa di effetto citopatico; questo è abbastanza caratteristico ed è rappresentato generalmente da arrotondamento cellulare (aspetto a palloncino) e dalla comparsa di cellule multinucleate.

Sebbene l'isolamento in coltura di VHS sia un procedimento molto sensibile, tuttavia la sua efficienza e la rapidità di comparsa dell'effetto citopatico (da uno a oltre 5-6 giorni) può dipendere da molti fattori.

Alcuni di essi fondamentalmente condizionano il numero e l'infettività delle particelle virali presenti nel campione e sono legati al tipo di manifestazione clinica, al momento ed alle modalità della raccolta, al tipo e alla qualità del trasporto e della conservazione del campione; generalmente il grado d'influenza di tali fattori dipende da interventi che precedono l'arrivo del campione al laboratorio di Microbiologia.

Altri fattori, al contrario, sono legati alle procedure utilizzate nel laboratorio per l'esame colturale e principalmente sono rappresentati dai tipi di cellule impiegate, dalle modalità del loro pretrattamento e di quello del materiale patologico prima dell'inoculo, dalle condizioni di adsorbimento del campione, dalle condizioni di incubazione, etc.

I campioni che contengono elevate quantità di particelle virali infettanti, se vengono rispettate le condizioni tecniche ottimali, possono indurre un effetto citopatico entro 20 - 24 ore dall'inoculo.

I campioni che consentono un isolamento più frequente e più rapido sono il liquido vescicolare ed il materiale raccolto da lesioni pustolose cutanee; meno si prestano le lesioni ulcerate o le croste.

Per quanto le caratteristiche dell'effetto citopatico e le indicazioni anamnestiche e cliniche possano essere significative al riguardo, l'identificazione formale del virus è una tappa obbligata.

I procedimenti di laboratorio utilizzabili allo scopo ed i corrispondenti livelli identificativi possono essere diversi a seconda delle necessità, delle possibilità anche economiche e delle capacità tecniche del laboratorio.

Così accanto a procedimenti tradizionali, quali la prova di etere-sensibilità, la reazione di fissazione del complemento e la reazione di neutralizzazione dell'infettività, sono disponibili metodi più recenti come la microscopia elettronica, i saggi di immunofluorescenza, immunoistochimici ed immunoenzimatici e l'analisi del DNA virale ottenibile mediante ibridizzazione con sonde nucleotidiche o mediante elettroforesi su gel di agarosio dopo trattamento con enzimi di restrizione (Lipson, S.M. et al., 1991; Patel, H. et al., 1991).

Come è facilmente comprensibile, i gradi di identificazione, i costi, i tempi e le complessità di esecuzione, come pure le esperienze richieste, possono essere relativamente ridotti od elevati a seconda del metodo scelto.

Il metodo che generalmente consente un livello identificativo sufficiente (volendo anche il tipo virale), rapido, non estremamente indaginoso e non dispendioso è rappresentato dal saggio di immunofluorescenza.

Addirittura questo procedimento viene spesso utilizzato anche per svelare (e identificare) precocemente VHS in corso di replicazione in colture cellulari, prima della comparsa dell'effetto citopatico; in breve il metodo prevede una rapida centrifugazione a bassa velocità del campione su opportune minicolture cellulari (shell vial assay), l'impiego di idonei anticorpi monoclonali rivolti verso antigeni precoci o immediati precoci, e consente di ottenere il risultato anche entro 24 ore (Espy, M.J. et al., 1991; Brumback, B.G. e Wade, C.D. 1994).

Procedimenti analoghi, anch'essi finalizzati ad accorciare il tempo dell'esame colturale, non prevedono l'impiego di fluorocromi ma di altri traccianti, quali perossidasi e biotina, con risultati praticamente sovrapponibili.

Più recentemente è stato messo a punto un particolare metodo colturale per VHS, denominato ELVIS (Enzyme Linked Virus Inducibile System) che impiega monostrati di cellule BHK (Baby Hamster Kidney) "ingegnerizzate" (Stabell, E.C. e Olivo, P.D., 1992).

Esse contengono infatti un plasmide che, a sua volta, reca il gene strutturale LacZ di Escherichia coli, codificante per l'enzima beta-galattosidasi; questo gene è controllato dal promotore di VHS 1 per il gene della ribonucleotido-reduttasi ( Fig. 4).

Quando il campione inoculato in queste cellule contiene VHS, indifferentemente di tipo 1 o di tipo 2, proteine virali transattivanti, agendo sul promotore virale inducono la sintesi dell'enzima beta-galattosidasi (Marcon, M.J. e Salamon, D., 1997.).

A distanza di 16 - 24 ore dall'inoculo le cellule vengono fissate e messe a contatto con il substrato dell'enzima, denominato X-gal, inizialmente incolore.

Le cellule che, infettate da VHS, hanno prodotto beta-galattosidasi si coloreranno in blu grazie alla trasformazione operata dall'enzima su X-gal e potranno agevolmente essere osservate al microscopio ottico.

Secondo gli Autori che l'hanno impiegato (Stabell, E.C. et al., 1993; Schidler, S.A. e Proffitt, M.R., 1994) il sistema, attualmente disponibile in confezione commerciale contenente anche le cellule, il terreno di coltura ed i diversi reagenti, accoppierebbe i vantaggi di sensibilità del metodo colturale classico a quelli legati alla specificità dei risultati (assenza di reattività con altri virus erpetici), ad una possibile standardizzazione, a facilità d'uso, a risultati precoci e alla agevole interpretazione dei risultati.

Sebbene, come si è visto, siano stati compiuti notevoli sforzi , anche con successo, per agevolare la ricerca di antigeni di VHS direttamente nel campione e per ridurre i tempi dell'esame colturale, i risultati più promettenti sembrano derivare dall'applicazione di diversi procedimenti rivolti allo svelamento diretto del genoma virale presente nel campione.

Fondamentalmente questi metodi si avvalgono dell'impiego di specifiche sonde nucleotidiche o "probe" marcate con traccianti radioisotopici, enzimatici o chemiluminescenti; esse sono costituite da sequenze opportunamente selezionate di VHS, prodotte sinteticamente o rappresentate da determinati frammenti di DNA virale clonati e amplificati in plasmidi.

La ricerca del genoma di VHS viene effettuata attraverso una reazione di ibridizzazione in cui l'eventuale DNA virale, presente nel campione con la naturale configurazione bicatenaria, viene preliminarmente denaturato mediante riscaldamento al fine di ottenere la separazione dei due filamenti, indispensabile per il confronto con la sonda (Seal, L.A. et al., 1991).

La versione ibridizzazione in situ trova la sua utilizzazione nella ricerca di DNA di VHS in sezioni di tessuti bioptici od autoptici; il procedimento è rapido, specifico, relativamente sensibile e, dopo idoneo trattamento, può essere applicato anche a tessuti inclusi in paraffina.

Inoltre, apportando opportune modificazioni al procedimento di base, il metodo può consentire la ricerca in situ anche di specifici mRNA virali, permettendo in questo modo di poter distinguere nell'ambito del tessuto osservato tra virus latente e virus in corso di espressione del genoma.

Allorchè siano disponibili campioni diversi dai precedenti, come esempio liquido vescicolare o tamponi vari, o qualora per ragioni di sensibilità sia necessario operare la ricerca di DNA di

VHS su quantità di tessuto maggiori di quelle offerte da sezioni istologiche, si può ricorrere alla ibridizzazione "dot-blot".

In questa configurazione il DNA del campione, opportunamente estratto, viene applicato e immobilizzato mediante filtrazione su di un'area ristretta di una membrana di nylon e denaturato; l'eventuale presenza di DNA virale viene quindi ricercata attraverso una sonda marcata con radioisotopo o con enzima e successiva autoradiografia o reazione cromogenica, rispettivamente.

Anche questo sistema è specifico, sensibile e rapido.

Sebbene i livelli di sensibilità raggiungibili con i metodi descritti siano notevoli, tuttavia per alcune situazioni che vedremo in seguito essi non sono sempre sufficienti; in questi casi il procedimento che sembra possedere i presupposti per un successo diagnostico è la reazione polimerasica a catena (PCR: Polymerase Chain Reaction).

Inizialmente impiegata a scopo di ricerca, questa procedura ha ben presto trovato un gran numero di applicazioni nella diagnostica microbiologica e non solo.

Come è noto, attraverso la PCR, di cui esistono diverse versioni, ci si propone come obiettivo l'amplificazione di una determinata sequenza contenuta in un acido nucleico presente in scarsa quantità e quindi difficilmente svelabile.

Il procedimento è concettualmente semplice (Fig. 5) ma è gravato da numerose difficoltà di ordine pratico per cui sono fondamentali sia rigorosi controlli di qualità sia un'attenzione costante ai dettagli operativi.

Sostanzialmente il DNA di VHS, se presente nel campione, viene denaturato al calore ed i due filamenti vengono messi a contatto nel successivo raffreddamento con un eccesso di due oligonucleotidi, specifici per VHS; questi sono rappresentati da corti segmenti di acido nucleico (da 15 a 30 basi) a sequenza nota, complementari ciascuno a due diverse porzioni di corrispondente lunghezza, situate a breve distanza una dall'altra ma localizzate sugli opposti filamenti del genoma di VHS.

Questi oligonucleotidi, chiamati ormai comunemente "primers", secondo la terminologia inglese, funzionano da inneschi o da punti iniziali per la trascrizione delle sequenze adiacenti a quelle riconosciute dai "primers" stessi, nella direzione 3' - 5' di ciascun singolo filamento del DNA originale; la trascrizione è operata da una DNA-polimerasi termostabile, Taq-polimerasi, estraibile da un bacillo termofilo, *Thermus aquaticus*, dal cui nome è derivata la sigla dell'enzima stesso.

Dopo un certo tempo, durante il quale la polimerasi ha operato la trascrizione su ciascuna catena del DNA originale, si denatura nuovamente al calore e si ricomincia con un nuovo ciclo durante il quale i "primers" si combineranno anche ai segmenti di DNA neosintetizzati, e così via per il numero di cicli di amplificazione desiderato.

La dimensione del segmento amplificato, man mano che si compiono i primi cicli, va gradatamente a corrispondere alla distanza tra le sequenze riconosciute sull'acido nucleico di partenza dai "primers"; ad ogni ciclo si ottiene un raddoppio del numero dei segmenti che alla conclusione del procedimento può raggiungere valori anche molto elevati.

Una variante del procedimento di base sopraricordato è rappresentato dalla cosiddetta "nested" PCR nella quale, dopo un certo numero di cicli di amplificazione, il prodotto stesso viene utilizzato in una seconda serie di cicli di amplificazione impiegando una coppia di "primers" interni a quelli utilizzati nella prima serie; poichè in questo caso una amplificazione positiva richiede il legame di quattro oligonucleotidi specifici per il DNA di VHS, la reazione è molto specifica e sensibile.

In ogni caso, al termine dell'amplificazione, la presenza e la dimensione del prodotto, denominato anche "amplicon", possono venire determinate attraverso elettroforesi su gel di agaroso o di poliacrilamide, successiva colorazione con bromuro di etidio e confronto della migrazione con opportuni marcatori.

La specificità del DNA amplificato può essere confermata mediante ibridizzazione dello stesso con una sonda costituita da una sequenza omologa ad una regione del DNA di VHS situata all'interno dei siti di attacco dei "primers" in "Southern-blot", in "dot-blot" o con sistemi immunoenzimatici concepiti per rivelare DNA bicatenario.

L'impiego di "primers" con sequenze specifiche per il tipo 1 o per il tipo 2 di VHS nel procedimento di amplificazione mediante PCR consente la ricerca differenziale del DNA dei due tipi virali.

In alternativa, qualora vengano impiegati "primers" che amplificano con la stessa efficienza i due tipi, la diagnosi differenziale può essere posta sulla base dei risultati o di analisi del prodotto di amplificazione dopo trattamento con enzimi di restrizione che tagliano esclusivamente il DNA di VHS di tipo 1 e non 2, o viceversa, o di ibridizzazione dell'"amplicon" con sequenze di VHS tipo-specifiche.

Sebbene la PCR possa essere impiegata nella diagnosi di laboratorio di qualsiasi tipo di infezione da VHS utilizzando gli opportuni campioni (Cone, R.W. et al., 1991; Kriesel, J.D. et al., 1994), tuttavia essa trova la sua corretta valorizzazione in quelle situazioni dove le classiche lesioni o sono assenti o hanno localizzazione profonda e/o non sono facilmente accessibili all'osservazione e/o sono associate ad una carica virale bassa; le infezioni oculari e le encefaliti erpetiche rientrano in questi casi.

Per quanto riguarda le infezioni oculari, generalmente le forme caratteristiche di congiuntivite e di cheratite da VHS possono essere diagnosticate in maniera relativamente agevole su base clinica e tenendo conto dei risultati delle indagini virologiche convenzionali, come l'esame colturale di raschiati congiuntivali e corneali.

Nelle manifestazioni primarie e ricorrenti atipiche o prive di sintomatologia classica e nelle infezioni intraoculari quali le iridocicliti, le uveiti e le corioretiniti, dove da un lato è difficile ottenere campioni biotici dei tessuti oculari profondi e i fluidi oculari hanno una bassa carica virale e dall'altro una diagnosi eziologica definitiva è importante per la terapia antivirale specifica, la PCR sembra rappresentare, per la sua sensibilità, un procedimento di laboratorio ragionevolmente proponibile (McConnell, I.M., 1994; Werner, J.C., 1994).

I campioni possono essere rappresentati da materiali corneali (Alvarado, J.A. et al., 1994), fluido lacrimale (Yamamoto, S. et al., 1994.) e umori acqueo e vitreo (Garweg, J. et al., 1993). Eventuali risultati positivi devono tuttavia essere considerati anche tenendo presente che, grazie all'elevata sensibilità del metodo e a causa della possibile latenza di VHS nei tessuti oculari a seguito di precedenti infezioni, il DNA virale riscontrato potrebbe avere nessun rapporto con la manifestazione clinica in atto.

Nel caso dell'encefalite erpetica, se è vero che ancor oggi l'esame colturale di materiale cerebrale ottenuto attraverso biopsia rappresenta il metodo di scelta per una diagnosi eziologica definitiva (Whitley, R.J. e Lakeman, F. 1995), la sempre più abbondante esperienza che si sta accumulando circa l'impiego della PCR per la ricerca di DNA di VHS nel liquido cefalo-rachidiano di pazienti con sospetta encefalite causata da questo agente virale (Aurelius, E. et al., 1991; Rozemberg, F. e Lebon, P. 1991; Puchhammer-Stöckl, E. et al., 1993; Kessler, H. H. et al., 1994; De Vincenzo, J.P. e Thorpe, G., 1994; Schlesinger, Y. et al., 1995; Lakeman, F.D. et al., 1995), indica nella PCR un procedimento estremamente sensibile allo scopo; essa, inoltre, in virtù della sua efficienza, potrebbe assumere in un prossimo futuro il ruolo di metodo diagnostico di scelta.

Nonostante la più volte dichiarata sensibilità della PCR ed in accordo con quanto è già stato accennato in precedenza, i risultati ottenibili con un tale procedimento sono affidabili solo se vengono definite accuratamente le singole tappe operative (pre-analitiche, analitiche e post-analitiche) e se vengono previsti adeguati controlli al fine da ridurre al minimo i risultati non significativi, i risultati falsi positivi e quelli falsi negativi.

Solo per citare i più importanti, tra i fattori capaci di influenzare in maniera rilevante la qualità del risultato di un saggio con PCR per VHS ricordiamo il criterio di selezione

utilizzato per individuare i pazienti da cui ottenere il campione da sottoporre all'indagine, il momento del prelievo rispetto all'inizio della malattia, la conservazione e la preparazione del campione, la scelta dei "primers"; rivestono grande importanza anche le condizioni di amplificazione come pure i controlli dell'amplificazione stessa per scartare la possibilità che l'eventuale risultato negativo sia un falso negativo dovuto alla presenza di inibitori nel campione (Wiedbrank, D.L., Warner J.C. e Drevon, A.M., 1995) o che l'eventuale risultato positivo sia in realtà un falso positivo (Landry, M.L., 1995) dovuto a contaminazione ambientale, derivante ad esempio da DNA amplificato in precedenti saggi nello stesso ambiente.

Inoltre, anche nel caso che i fattori sopra elencati siano sotto controllo, il risultato del saggio PCR per la ricerca di DNA di VHS nelle infezioni oculari e nelle encefaliti deve sempre essere interpretato con cautela e comunque nel contesto di altre indicazioni di carattere clinico e di laboratorio e, nelle forme cerebrali, neurodiagnostico ( Tomografia Assiale Computerizzata, Risonanza Magnetica Nucleare, etc.).

**Dimostrazione di un movimento anticorpale anti-VHS (diagnosi sierologica) - L'infezione primaria da VHS induce una risposta immunitaria umorale specifica caratterizzata da sintesi di IgM seguite da IgG ed IgA; in alcuni individui, anche la riattivazione del virus nelle infezioni ricorrenti è accompagnata da una produzione, variabile da soggetto a soggetto e da un episodio all'altro, di IgM, oltre che da un effetto " booster", per altro modesto in ogni singola ricorrenza nei riguardi di IgG e di IgA.**

La presenza ed il titolo di IgG VHS-specifiche possono essere determinati con tutta una serie di reazioni sierologiche che vanno da quelle più tradizionali, come la reazione di fissazione del complemento, la reazione di neutralizzazione dell'infettività e l'immunofluorescenza, a quelle più recenti, come i saggi immunoenzimatici.

Anche le immunoglobuline VHS-specifiche della classe M (e volendo anche della classe A) possono essere ricercate e titolate con alcuni degli stessi procedimenti, in particolare con l'immunofluorescenza e con il saggio immunoenzimatico.

In questo impiego e qualora le eventuali IgM VHS-specifiche presenti nel siero vengano evidenziate da anticorpi anti-IgM coniugati con il tracciante fluorescente o con l'enzima, è necessario tenere conto della possibile interferenza di alcuni fattori, tra i quali ad esempio la competizione esercitata nei riguardi delle IgM da parte delle quasi sempre più abbondanti IgG VHS-specifiche che in questo modo possono rendersi eventualmente responsabili di risultati falsi negativi per IgM; al contrario, una possibile causa di risultati falsi positivi per IgM è rappresentata dalla presenza nel siero di fattore reumatoide (IgM anti-IgG).

Al fine di sfuggire a queste insidie è necessario procedere in via preliminare alla separazione fisica (per cromatografia, ultracentrifugazione, immunoprecipitazione, etc.) delle IgG totali dal siero prima di procedere con l'immunofluorescenza o con il saggio immunoenzimatico, oppure, qualora si scelga di utilizzare quest'ultimo, avendo cura di optare per l'impiego di quella configurazione del saggio stesso denominata "a cattura" .

La dimostrazione di IgM VHS specifiche nel siero del soggetto depone per una infezione in atto; tuttavia, data la possibile comparsa di IgM anche nel corso di infezioni ricorrenti, qualora sia necessario valutare un paziente per un'infezione primaria, tranne che si tratti di un neonato, la sola positività per IgM per quanto suggestiva non può dare al riguardo una sicurezza sufficiente. In questi casi è necessario procedere anche ad una titolazione delle IgG VHS-specifiche su due campioni di siero raccolti in tempi opportunamente distanziati (non meno di due settimane).

Nel caso di un'infezione primaria, accanto alla positività per IgM sarà rilevabile una differenza significativa (almeno quattro volte maggiore nel secondo siero rispetto al primo) nel titolo anticorpale; al contrario qualora il soggetto sia affetto da un episodio ricorrente e

conseguente a riattivazione, il titolo di IgG VHS-specifiche nei due campioni di siero sarà aumentato solo di poco, in maniera non significativa, o per nulla.

La differenziazione tra una risposta anticorpale verso VHS tipo 1 da quella verso il tipo 2, di grande valore dal punto di vista epidemiologico, non riveste particolare rilevanza dal punto di vista diagnostico; sebbene le preparazioni commerciali non sempre rispondano adeguatamente allo scopo (Arvin, A.M., e Prober, C.G., 1995; Ashley, R.L., et al., 1991) è possibile operare la distinzione VHS di tipo 1 e quello di tipo 2 attraverso l'impiego di saggi immunoenzimatici o "immunoblot" (Sánchez-Martínez, D. et al., 1991; Safrin, S. et al., 1992; Dalessio, J. e Ashley, R., 1992; Ho, D.W.T. et al., 1993) dove gli anticorpi vengono svelati utilizzando come antigeni le glicoproteine gG1 e gG2, rispettivamente.

Nel caso di sospetta infezione del sistema nervoso centrale da VHS, la dimostrazione di una risposta anticorpale specifica nel siero non è sufficiente; infatti tale risposta potrebbe semplicemente rappresentare la riattivazione di VHS latente, secondaria ad una affezione neurologica ad eziologia diversa; in questi casi può essere di aiuto la prova dell'avvenuta sintesi intratecale di anticorpi specifici.

Questa può essere dimostrata attraverso la determinazione dei livelli anticorpali virus-specifici nel siero e nel liquido cefalo-rachidiano ed evidenziando, attraverso opportuni calcoli, che la quantità di anticorpi presente nel liquido cefalo-rachidiano non può essere riconducibile ad un trasporto di anticorpi anti-VHS sierici attraverso la barriera emato-liquorale (Klapper P.E., e Cleator, G.M., 1992).

Deve tuttavia essere ricordato che non tutti gli individui rispondono alle infezioni del sistema nervoso centrale con la produzione intratecale di anticorpi e coloro che lo fanno possono produrli molto tardivamente; al contrario, altri individui, come è stato anche ricordato in precedenza, possono continuare a produrre anticorpi in sede intratecale anche per molto tempo a distanza dell'episodio encefalitico acuto.

**Conclusione** - In conclusione a fronte dell'ampio spettro di manifestazioni cliniche causate da VHS e caratterizzate da aspetti epidemiologici particolari, da storie naturali differenziate e da gravità di vario grado, oggi disponiamo di una altrettanto vasta gamma di procedimenti diagnostici di laboratorio; questi possono essere rivolti sia alla dimostrazione del virus o di suoi componenti (antigeni o acidi nucleici) nei diversi materiali sia alla dimostrazione di una reazione anticorpale specifica recente.

Sebbene anche sul versante della diagnosi sierologica delle infezioni da VHS sia oggi disponibile un sufficiente numero di saggi affidabili in termini di sensibilità e di specificità e differenziati anche per il rilevamento di immunoglobuline delle varie classi sia specie - sia tipo-specifiche, è soprattutto per il raggiungimento del primo obiettivo che sono stati compiuti gli sforzi più fruttuosi.

In questo ambito è così disponibile una discreta scelta di saggi convenzionali affiancati da procedimenti tecnologicamente avanzati.

Gli accertamenti convenzionali, come l'esame colturale, sono affidabili per la loro consolidata efficacia e sensibilità, tanto da essere considerati ancora i metodi di riferimento, ma a volte appaiono troppo lenti per fornire informazioni diagnostiche fruibili per un trattamento del paziente mirato e tempestivo.

Al contrario altri saggi, come l'immunofluorescenza ed i saggi immunoenzimatici, comportano tempi di esecuzione e di completamento molto contenuti allorchè le loro sonde immunologiche vengano impiegate direttamente sui campioni per lo svelamento di antigeni; essi sono quindi in grado di fornire risposte rapide ma in questa applicazione sono relativamente poco sensibili e non forniscono informazioni circa l'infettività e la carica virale infettante.

L'applicazione all'esame colturale convenzionale dopo 24 ore dall'inoculo del campione delle sonde immunologiche come pure l'impiego di cellule ingegnerizzate ha consentito di

privilegiare i vantaggi dei diversi metodi riducendo significativamente i tempi di completamento dell'indagine. Sono disponibili anche saggi che impiegano sonde nucleotidiche capaci di rivelare direttamente nei materiali clinici quantità relativamente esigue di acido nucleico virale; essi sono specifici, sono in grado di fornire risultati in breve tempo (anche se sono più indaginosi dei precedenti) ma possono non presentare la sensibilità richiesta in situazioni caratterizzate da una bassa carica virale.

In ragione della necessità di doversi affidare in certe situazioni come unico mezzo diagnostico alla ricerca di quantità estremamente scarse di sequenze virali, possono essere utilizzati i procedimenti di amplificazione dell'acido nucleico virale attraverso la reazione polimerasica a catena e successivo svelamento e identificazione.

In questi saggi è evidentemente esasperata la sensibilità che si deve pagare attraverso l'adozione ineluttabile di rigide precauzioni, organizzative e tecniche, pena l'ottenimento di risultati falsi positivi o falsi negativi; tra qualche tempo, quando nuovi accorgimenti tecnologici renderanno più maneggevole la metodologia così da consentirle una diffusione maggiore e anche costi meno elevati, sarà possibile apprezzare completamente il grande potenziale offerto dalla PCR nella pratica diagnostica quotidiana.

È fuor di dubbio comunque che, essendo difficile disporre di un unico metodo che riunisca tutti i vantaggi dei procedimenti attualmente disponibili e che possa essere impiegato in tutte le situazioni, la diagnosi di laboratorio delle infezioni da VHS deve essere condotta fondamentalmente sulla base dell'esperienza maturata, eventualmente accoppiando anche più metodi, ed interpretando con cautela i risultati di nuovi procedimenti per i quali non sia stata acquisita ancora una sufficiente confidenza.

#### Bibliografia

-Alvarado, J.A., et al., 1994, Detection of herpes simplex viral DNA in the irido-corneal endothelial syndrome, *Arch. Ophthalmol.*, 112, 1601-1609.

-Arvin, A.M., and C.G., Prober, 1995, Herpes simplex viruses, 876-883. In P.R. Murray, et al. (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed., ASM press, Washington, D.C.

-Ashley, R.L., et al., 1991, Inability of enzyme immunoassays to discriminate between infections with herpes simplex virus types 1 and 2, *Ann. Intern. Med.*, 115, 520-526.

-Aurelius, E., et al., 1991, Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of CSF, *Lancet*, 337, 189-192.

-Brumback, B.G., and D., Wade, 1994, Simultaneous culture for adenovirus, cytomegalovirus and herpes simplex virus in same shell vial by using three-color fluorescence, *J. Clin. Microbiol.*, 32, 2289-2290.

-Chezzi, C., 1991, Principi e metodi per la diagnosi di infezione, 3-70. In *Microbiologia Medica*, Società Editrice Esculapio, Bologna.

-Cleator, G. M., and P.E., Klapper, 1994, Herpes simplex, 5-36. In Zucherman, A.J., J.E., Banatvala and J.R., Pattison (Eds.), *Principles and Practice of Clinical Virology*, 3th ed., John Wiley & Sons, Chichester.

-Cone, R.W., et al., 1991, Extended duration of herpes simplex virus DNA in genital lesions detected by the polymerase chain reaction, *J. Infect. Dis.*, 164, 757-760.

- Cone, R.W., et al., 1993, Herpes simplex virus detection from genital lesions: a comparative study using antigen detection (HerpChek) and culture, *J. Clin. Microbiol.*, 31, 1774-1776.
- Dalessio, J., and R., Ashley, 1992, Highly sensitive enhanced chemiluminescence immunodetection method for herpes simplex virus type 2 western immunoblot, *J. Clin. Microbiol.*, 30, 1005-1007.
- De Vincenzo, J.P., and G., Thorpe, 1994, Mild herpes simplex encephalitis diagnosed by polymerase chain reaction: a case report and review, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 13, 662-664.
- Espy, M.J., et al., 1991, Comparison of shell vials and conventional tubes seeded with rhabdomyosarcoma and MCR-5 cells for rapid detection of herpes simplex virus, *J. Clin. Microbiol.*, 29, 2701-2703.
- Garweg, J., et al., 1993, An improved technique for the diagnosis of viral retinitis from samples of aqueous humor and vitreous, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 231, 508- 513.
- Gonik, B., et al., 1991, Comparison of two enzyme-linked immunosorbent assays for detection of herpes simplex virus antigen, *J. Clin. Microbiol.*, 29, 436-438.
- Ho, J.D., 1992, Herpes simplex virus latency: molecular aspects, 76-115. In Melnick, J.L. (Ed.), *Progress in Medical Virology*, Karger, Basel.
- Ho, D.W.T., et al., 1993, Detection of immunoglobulin M antibodies to glycoprotein G- 2 by western blot (immunoblot) for diagnosis of initial herpes simplex virus type 2 genital infections, *J. Clin. Microbiol.*, 31, 3157-3164.
- Kessler, H.H., et al., 1994, Detection of herpes simplex virus DNA from cerebrospinal fluid by PCR and a rapid, nonradioactive hybridization techniques, *J. Clin. Microbiol.*, 32, 1881-1886.
- Klapper, P.E., and G.M., Cleator, 1992, The diagnosis of herpes encephalitis, *Rev. Med. Microbiol.*, 3, 151-158.
- Kriesel, J.D., et al., 1994, Correlation between detection of herpes simplex virus in oral secretions by PCR and susceptibility to experimental UV radiation-induced herpes labialis, *J. Clin. Microbiol.*, 32, 3088-3090.
- Lakeman, F.D., et al., 1995, Diagnosis of herpes simplex virus encephalitis: application of polymerase chain reaction to CSF from brain-biopsied patients and correlation with disease, *J. Infect. Dis.*, 171, 857-863.
- Landry, M.L., 1995, False-positive polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis, *J. Infect. Dis.*, 172, 1641-1643.
- Lipson, S.M., et al., 1991, Evaluation of five monoclonal antibody-based kits or reagents for the identification and culture confirmation of herpes simplex virus, *J. Clin. Microbiol.*, 29, 466-469.
- Marcon, M.J., and D., Salamon, 1997, Traditional and newer approaches to laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections, *Clin. Microbiol. Newslett.*, 19, 9-14.

-McConnell, I.M., 1994, Infectious diseases of the eye, 167-191. In G.D. Ehrlich and S.J. Greenberg (Eds). PCR-based Diagnosis of Infectious Diseases. Blackwell Scientific, Boston.

-Ogburn, J.R., et al., 1994, Evaluation of new transport medium for detection of herpes simplex virus by culture and direct enzyme-linked immunosorbent assay, *J. Clin. Microbiol.*, 32, 3082-3084.

-Patel, H., et al., 1991, Rapid culture confirmation of herpes simplex virus by a monoclonal antibody-based enzyme immunoassay, *J. Clin. Microbiol.*, 29, 410-412.

-Puchhammer-Stöckl, E., et al., 1993, Evaluation of the polymerase chain reaction for diagnosis of herpes simplex virus encephalitis, *J. Clin. Microbiol.*, 31, 146-148.

-Rozemberg, F., and P., Lebon, 1991, Amplification and characterization of herpes virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with acute encephalitis, *J. Clin. Microbiol.*, 29, 2412-2417.

-Safrin, S., et al., 1992, Comparison of the western immunoblot assay and a glycoprotein G enzyme immunoassay for detection of serum antibodies to herpes simplex virus type 2 in patients with AIDS, *J. Clin. Microbiol.*, 30, 1312-1314.

-Sánchez-Martínez, D., et al., 1991, Evaluation of a test based on baculovirus-expressed glycoprotein G for detection of herpes simplex virus type-specific antibodies, *J. Infect. Dis.*, 164, 1196-1199.

-Schidler, S.A., and M.R., Proffitt, 1994, Rapid detection of HSV with an enzyme-linked virus inducible system (ELVIS) employing a genetically modified cell line, *Abstr. 10th Annual Clin. Virol. Symp.*, Clearwater, FL.

-Schlesinger, Y., et al., 1995, Herpes simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: improved recognition with use of the polymerase chain reaction, *Clin. Infect. Dis.*, 20, 842-848.

-Seal, L.A., et al., 1991, Comparison of culture methods, a shell vial assay, and a DNA probe for the detection of herpes simplex virus, *J. Clin. Microbiol.*, 29, 650-652.

-Stabell, E.C., and P.O. Olivo, 1992, Isolation of a cell line for rapid and sensitive histochemical assay for the detection of herpes simplex virus, *J. Virol. Methods*, 38, 195-204.

-Stabell, E.C., et al., 1993, Evaluation of a genetically engineered cell line and a histochemical beta-galactosidase assay to detect herpes simplex virus in clinical specimens, *J. Clin. Microbiol.*, 31, 2796-2798.

-Stewart, J.A., et al., 1995, Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus, *Clin. Infect. Dis.*, 21 (suppl. 1), S114-S120.

-Verano, L., and F.J., Michalski, 1995, Comparison of a direct antigen enzyme immunoassay, HerpCheck, with cell culture for detection of herpes simplex virus from clinical specimens, *J. Clin. Microbiol.*, 33, 1378-1379.

-Werner, J.C., 1994, Polimerase chain reaction for diagnosis of herpetic eye disease, *Lab. Med.*, 25, 664-668.

-Whitley, R.J., and F., Lakeman, 1995, Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations, *Clin. Infet. Dis.*, 20, 414-420.

-WHO Meeting, Memoranda, 1991, Diagnosis of human herpesviruses, *Bull. World Health Organ.*, 69, 277-283.

-Wiedbrank, D.L., et al., 1995, Inhibition of PCR by aqueous and vitreous fluids, *J. Clin. Microbiol.*, 33, 2643-2646.

-Yamamoto, S., et al., 1994, Detection of herpes simplex virus DNA in human tear film by polymerase chain reaction, *Am. J. Ophtalmol.*, 117, 160-163.

-Zimmerman, S.J., et al., 1991, Evaluation of a visual, rapid, membrane immunoassay for the detection of herpes simplex virus antigen, *J. Clin. Microbiol.*, 29, 842-845.

» [Virus Herpes Simplex](#)

Tutte le informazioni utili per conoscere nel dettaglio il virus, le patologie ad esso correlate e i risultati delle ricerche.

Lingua: Inglese

[Virgilio Enciclopedia](#)

Copyright 1997-2004 Matrix S.p.A. I contenuti delle pagine di Virgilio Enciclopedia riportanti il logo/marchio Sapere.it sono di proprietà di Sapendi S.p.A. o dei suoi fornitori. Pertanto Matrix S.p.A. e Virgilio non possono essere ritenuti responsabili di quanto in esse contenuto. Sapere.it è un segno distintivo registrato di proprietà di Sapendi S.p.a. Tutti i diritti sui contenuti presenti nelle pagine di Virgilio Enciclopedia sono riservati. Ogni utilizzo non espressamente autorizzato è vietato e sarà perseguito ai sensi di legge.

N° 2

**HERPES ZOSTER, O FUOCO DI S. ANTONIO**

19 febbraio 2004

[herpes zoster, o fuoco di s. Antonio](#)

Dermatite a decorso acuto, causata dallo stesso virus della varicella, che dopo aver provocato la varicella si ritiene si annidi nei gangli nervosi spinali; in particolari condizioni diventa nuovamente virulento determinando l'herpes zoster. Le regioni maggiormente colpite, con dolori intensi, sono quelle dei nervi intercostali, del plesso brachiale, del trigemino, del nervo sciatico.

[per saperne di più:](#)

[Il meglio della Rete su herpes zoster, o fuoco di s. Antonio:](#)

» [Herpes zoster](#)

**Il virus dell'Herpes zoster e il trattamento richiesto per neutralizzarlo.  
Lingua: Italiano**

**Herpes zoster**

Il virus zoster, ( " shingles" per gli anglosassoni, Fuoco di Sant'Antonio nell'antica tradizione italiana ), è un herpes virus, a DNA a doppio filamento, la cui moltiplicazione è confinata al nucleo e i cui stadi di sviluppo sono molto simili a quelli dell'herpes simplex. La replicazione del suo DNA virale comincia 6 ore dopo l'infezione e raggiunge il suo picco massimo dopo 24-36 ore. Il virus responsabile è il virus varicella-zoster, agente patogeno sia di questa affezione che della varicella. Quando il virus colpisce bambini o adulti con cui non è mai entrato in contatto, la manifestazione primaria è la varicella e il quadro clinico è in genere caratterizzato da un'eruzione cutanea vescicolare a gittate intermittenti e da modesto coinvolgimento sistemico. Persone invece che hanno avuto la varicella, con anticorpi specifici circolanti, possono ospitare il virus, per molti anni in forma quiescente, nei gangli sensitivi dei nervi spinali e cranici ove era giunto durante la fase acuta della varicella, viaggiando lungo i nervi a partire dalle zone di cute coinvolte. L'herpes zoster, è quindi la forma riattivata della malattia in cui a seguito di una reazione infiammatoria nelle cellule dei gangli nervosi, il virus viaggia a ritroso verso la cute lungo le fibre nervose, provocando infine su di essa una necrosi infiammatoria. Diversi sono i fattori che possono contribuire al passaggio dalla fase di latenza a quella della riattivazione: lo stress, l'età, i traumi, neoplasie o condizioni di immunodeficienza. L'herpes zoster colpisce frequentemente bambini affetti da leucemia o altre affezioni che comportano un'immunodepressione. Il paziente ha di solito una storia di infezione di varicella ma vi sono casi in cui essa può manifestarsi in forma lieve e quindi passare inosservata. Clinicamente la malattia ha un esordio piuttosto brusco; dolore ed iperestesia del dermatomero colpito e, non di rado malessere generale e febbre. La sintomatologia inizia sotto forma di chiazze eritematose, più o meno grandi, disposte lungo il decorso di un nervo, sulle quali compaiono dopo qualche giorno, sotto forma di grappoli, vescicole a contenuto limpido, più o meno torbido o addirittura emorragico; le lesioni assumono a volte carattere necrotico. Coesiste un interessamento delle linfoghiandole regionali. Non mancano disturbi subiettivi: precedono a volte l'eruzione, l'accompagnano sempre e spesso residuano. Si tratta di dolori e parestesie consistenti in formicolii, bruciori, sensazioni di puntura, dolori. In 2-4 settimane si giunge alla risoluzione clinica. Le cicatrici più o meno evidenti residuano a seconda dell'entità del danno subito dal derma in rapporto alla diffusione del processo. Il trattamento per l'herpes zoster risente delle diverse fasi e manifestazioni cliniche della malattia. L'uso degli antivirali, se iniziato entro le prime 48 ore dalla comparsa del rash cutaneo può accorciare la durata e, insieme a farmaci antalgici riduce il dolore associato. Da evitare l'aspirina. La zona colpita dall'eruzione cutanea deve essere coperta e asciutta. Bagni tiepidi sono consentiti e la parte va lavata con saponi delicati, senza strofinare, con attenzione a non rompere le vescicole. Preparati topici a base di mentolato possono servire a controllare il prurito. Nel caso di impetiginizzazione cutanea, si deve far ricorso agli antibiotici.

**» Herpes zoster: sintomi e decorso**

**Le prime manifestazioni del virus e il decorso della malattia.**

**Lingua: Inglese**

**» Shingles (Herpes Zoster)**

**Molti contributi per approfondire la conoscenza del virus e delle sue manifestazioni.**

**Lingua: Inglese**

**» Herpes zoster e varicella**

**L'agente patogeno della varicella nell'uomo provoca la varicella che si manifesta in prevalenza nell'infanzia e lo zoster che predilige l'età adulta.**

**Lingua: Italiano**



*Del prof. Giuseppe Di Giovanni  
Pediatra*

## **Nulla di nuovo sotto il cielo stellato**



***La varicella e' una malattia molto contagiosa, di cui si conosce la causa virale e il cui decorso puo' essere lieve e senza problemi. Ma c'e' sempre il rischio di qualche complicanza anche grave.***

**L'agente patogeno della varicella è un virus che fa parte del gruppo dei virus herpes che puo' essere isolato dal liquido delle vescicole. Nell'uomo provoca due malattie: la varicella che si manifesta in prevalenza nell'infanzia e lo zoster che predilige l'età adulta. Piu' precisamente la forma**



**dell'infanzia rappresenterebbe la prima infezione, mentre l'herpes zoster sarebbe una riacutizzazione endogena o una reinfezione esogena. La varicella si presenta con manifestazioni cliniche di una infezione virale generalizzata; l'herpes zoster, invece, in soggetti con immunita' residua da**

**pregressa varicella presenta caratteristiche localizzazioni delimitate a livello cutaneo. A sostegno di questa ipotesi sta l'osservazione che nella varicella l'immunita' anticorpale si stabilisce dopo una decina di giorni, mentre nell'herpes zoster il titolo anticorpale aumenta rapidamente entro 3 - 6 giorni. La malattia lascia una immunita' permanente; e' endemica, occasionalmente epidemica. La contagiosita' e' assai elevata; bastano pochi minuti di vicinanza con un malato. Non e' pienamente accertato quanto duri il periodo di contagio; in ogni caso e' bene ritenerlo possibile fin quanto dura l'esantema. Il periodo di incubazione**

**immunodepressi affetti da collagenosi o leucemia, l'affezione puo' assumere severita' per quanto riguarda la prognosi. I rari casi di decessi sono conseguenti alle complicanze. La diagnosi, a malattia coclamata, non presenta difficolta'; si puo' pensare all'herpes zoster come diagnosi differenziale data l'affinita' delle due affezioni, ma quest'ultimo abitualmente e' monolaterale. Per i rari casi di herpes generalizzato esso e' ben difficilmente differenziabile dalla varicella. Per concludere sebbene la varicella non sia una malattia grave non bisogna mai sottovalutare l'affezione, specie se si presenta in forma clinica lieve (pochissimi**

e' in media di due settimane, di rado raggiunge le tre settimane. Il contagio avviene da malato a sano con le goccioline di Flugge emesse con la saliva e con il liquido delle vescicole. La malattia esordisce nella grande maggioranza dei casi senza sintomi prodromici; vi puo' tuttavia essere malessere, ipostenia, febbre che di rado e' elevata, a cui segue un esantema costituito inizialmente da piccole macule color rosso pallido, che rapidamente si trasformano in papule e dopo 1 - 2 giorni in parte in vescicole. La vescicola varicellosa e' a forma rotondeggiante o ovale, a pareti sottili e circondata da un sottile alone rosso. Entro 4 - 5 giorni compaiono a pousses nuovi elementi eruttivi di modo che mentre le vescicole comparse per prime, il cui contenuto era inizialmente limpido, si intorbidano e si essicano divenendo croste, compaiono nuovi elementi, e in pochi giorni dall'inizio della malattia possono coesistere sulla cute tutti gli stadi di sviluppo degli elementi stessi: macule, papule, vescicole e croste (a cielo stellato). L'esantema puo' manifestarsi in qualsiasi regione cutanea; e' particolarmente evidente sul tronco, sul cuoio capelluto ma risparmia le mani e i piedi e spesso anche il volto. Il numero degli elementi esantematici varia notevolmente: da pochi elementi a parecchie centinaia. Costante e' il prurito di intensita' variabile. Possono comparire delle vescicole isolate anche sulle mucose ed in particolare sul palato, sulla mucosa geniale e sulla lingua; talvolta sono colpite le congiuntive, le mucose della laringe e dei genitali ove a causa della particolarmente sottigliezza spesso si rompono con facilita' e residuando piccole ulcerazioni. Il decorso e' variabile; le condizioni generali sono poco

elementi, non febbre, buone condizioni generali) per cui il bambino viene mandato ugualmente all'asilo o alla scuola d'obbligo con l'aumento della contagiosita' per gli altri bambini. Attenzione pero' a non cadere nella situazione opposta se compare temperatura elevata, abbondanti elementi eruttivi, compromissione piu' o meno evidente delle condizioni generali, per cui si chiamano due o piu' sanitari contemporaneamente con la speranza che uno possa raggiungere il domicilio prima di un altro o si fanno - in preda al panico - affannose corse in ambulanza all'ospedale piu' vicino storie viste da chi scrive nel corso della propria carriera. La raccomandazione percio' e' di non prendere decisioni avventate senza il parere del pediatra. Non esiste infatti per la varicella una terapia specifica. E' bene mantenere il bambino a letto per tutto il periodo febbrile e somministrare antipiretici e tenerlo isolato da altri bambini, donne incinte o soggetti immunodepressi o che stanno assumendo corticosteroidi. Il prurito puo' essere attenuato con applicazioni di talco mentolato all'1% o con bagni con sostanze a base d'avena. Se il prurito e' piuttosto insistente si possono somministrare antistaminici per os. Le gamma - globuline e gli antibiotici sono inefficaci, salvo nei casi di complicanze. In tutti i pazienti immunocompromessi, ai quali abbiamo accennato prima, si raccomanda il trattamento con aciclovir alla dose di 20mg/kg per os o 10 mg se per via endovenosa. Nei casi che gli elementi varicellosi colpiscono le mucose possono tornare utili le tocature con blu di metilene. Sebbene alcuni medici non siano completamente d'accordo, raccomandiamo ai genitori di considerare il bambino

compromesse e la febbre dura solo pochi giorni. Le croste cadono dopo due - tre settimane e se l'esantema non si e' infettato in seguito a grattamento, non residuano cicatrici ma macule rosee che impallidiscono lentamente e testimoniano anche dopo alcuni mesi che il soggetto e' stato affetto da varicella. Pur trattandosi di una malattia a decorso abitualmente benigno, in rari casi possono verificarsi manifestazioni emorragiche o gangrenose; complicanze piu' rare possono essere la polmonite virale che provoca microcalcificazioni su entrambi i campi polmonari, la nefrite emorragica, la meningoencefalite. Nei bambini gracili e in quelli

completamente guarito solo quando sono cadute spontaneamente tutte le croste. Un'ultima raccomandazione da rivolgere in particolare alle mamme: poiche' e' una malattia che insorge prevalentemente nel periodo primaverile e quindi a breve distanza dalle vacanze estive, per quanto possibile evitare al massimo l'esposizione al sole almeno per quell'anno. Nel punto ove sono cadute le croste la cute rimane priva di pigmento (leucodermi) che tanto piu' si accentuano quanto piu' la cute circostante assorbe raggi solari. Questo inestetismo e' molto meno tollerato dalle ragazze, per cui le dovute cautele e una buona protezione possono evitarlo o ridurlo a una entita' poco significativa. Ci auguriamo che, in un prossimo futuro, analogamente a come e' stato fatto per il morbillo, la pertosse, l'epatite B, si possa realizzare un vaccino per la varicella altrettanto sicuro in modo che si possa pensare a questa malattia e alle pur rare ma temibili complicanze come un lontano ricordo.

#### COMPLICANZE DELLA VARICELLA

- Infezione, acuta
- Superinfezione batterica a livello della cute
- Encefalite
- Sindrome di Reye
- polmonite
- Trasmissione madre-feto con conseguente varicella congenita, varicella neonatale o zoster
- Epatite in pazienti immunocompromessi
- Rare: artriti, uveiti, congiuntiviti, nefriti e orchiti

#### VACCINO

La disponibilita' di un vaccino offrirebbe la possibilita' di eliminare una infezione che sebbene netta maggior parte dei casi si riveli benigna costa alla collettivita' centinaia di miliardi in costi diretti e in giornate di lavoro perse dai genitori.

Andrebbero vaccinati gli adulti che non hanno avuto la malattia, i bambini leucemici, quelli con AIDS o immunocompromessi

Una distinzione storica

Storicamente la varicella fu distinta dal vaiolo già nel XVI secolo.

Successivamente una disputa tra i sostenitori della teoria dualistica e di quella unitaria che sosteneva che il vaiolo e la varicella fossero un'unica malattia, finchè alla fine del secolo XI dualistica affermò definitivamente le proprie ragioni. Sino ad alcuni anni dopo la prima guerra mondiale la distinzione tra varicella e vaiolo era di massima importanza specie se la prima era in forma grave ed il secondo in forma lieve. Ma tenendo presenti dati ciclici che qui riferiamo come notizie "storiche", bisogna osservare che la varicella ha inizio sul tronco e si diffonde verso la periferia mentre il vaiolo tende a diffondersi dalla periferia al centro. Le lesioni della varicella rispetto a quelle del vaiolo risparmiano le palme delle mani e dei piedi, sono più superficiali, non sono ombelicali e queste ultime tendono ad essere essere più profonde e più granulose al tatto. Pungendo con un ago sterile l'elemento pustoloso, quello della varicella si affloscia rapidamente, mentre quello del vaiolo resta rigido "a cupola" in quanto vi sono all'interno di esso travee connettivali che sostengono tale forma. Infine nella varicella dopo 4 - 5 giorni dall'inizio sono presenti contemporaneamente tutte le fasi di sviluppo degli elementi esantematici, mentre quelli del vaiolo sono nella stessa fase di un dato stadio della malattia

### Virgilio Enciclopedia

Copyright 1997-2004 Matrix S.p.A. I contenuti delle pagine di Virgilio Enciclopedia riportanti il logo/marchio Sapere.it sono di proprietà di Sapendi S.p.A. o dei suoi fornitori. Pertanto Matrix S.p.A. e Virgilio non possono essere ritenuti responsabili di quanto in esse contenuto. Sapere.it è un segno distintivo registrato di proprietà di Sapendi S.p.a. Tutti i diritti sui contenuti presenti nelle pagine di Virgilio Enciclopedia sono riservati. Ogni utilizzo non espressamente autorizzato è vietato e sarà perseguito ai sensi di legge.

## N° 3

### Varicella-Herpes zoster

Q & A - L'Esperto risponde  
Dermatologia

Metodi di contagio da Herpes Zoster.

Che cos'è l'herpes zoster (Fuoco di Sant'Antonio) e come si prende? So che è infettivo. Come mi devo comportare con la mia famiglia?

### RISPOSTA

**L'Herpes Zoster o fuoco di Sant'Antonio è una malattia virale determinata dal virus Varicella-Zoster che fa parte di una categoria di virus detti Herpesvirus**

**L'infezione primaria corrisponde alla varicella, estremamente infettiva, poi il virus permane nei gangli sensitivi dei nervi cranici e spinali. Per modificazione del potere patogeno del virus e modificazioni dell'immunità cellulomediata dell'individuo, può determinare una recidiva localizzata che corrisponde all'Herpes zoster.**

**Il contagio è respiratorio. Se un adulto è affetto da uno Zoster, il rapporto con un individuo, soprattutto bambino, mai venuto a contatto con il virus, può determinare una varicella, ma mai uno Zoster.**

**Dr.ssa Sonia Devillanova, Specialista in Dermatologia, Cagliari**

**Frère Natalino Cesare De Rossi (Ricerche)**