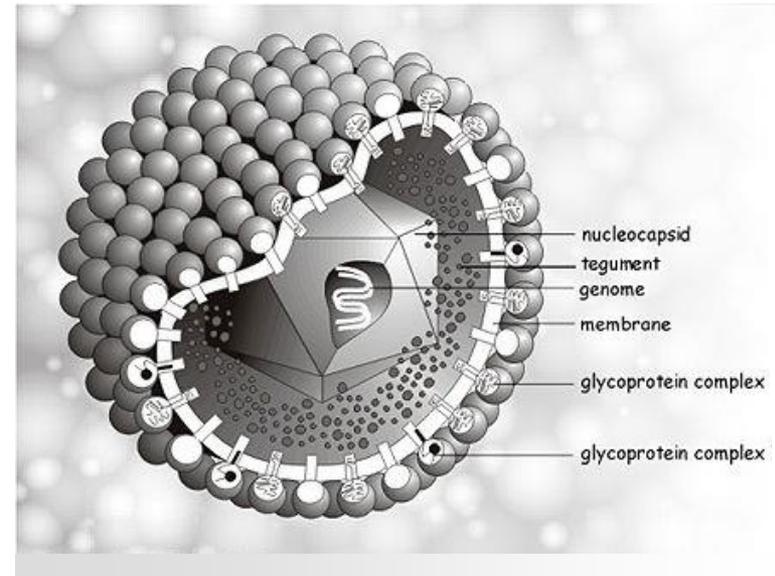


Herpesvirus

Più di 100 Herpesvirus: infettano tutti gli organismi (da molluschi a mammiferi).

8 Herpesvirus umani

Morfologia: virione di circa 200 nm di diametro, capsidico icosaedrico pericapsidico lipidico di derivazione cellulare con glicoproteine codificate dal genoma virale



Herpesvirus

Caratteristica Biologica: LATENZA

in seguito all'infezione primaria stabiliscono nell'ospite una infezione latente. In risposta a stimoli di varia natura (stress, immunodepressione, ecc.) il virus si riattiva e causa una infezione ricorrente.

LATENZA:

Dopo la risoluzione dell'infezione primaria, il virus permane nell'organismo in cellule specifiche, senza replicarsi ed esprimendo solo pochissimi geni virali. In seguito a riattivazione, inizia a replicarsi, instaura una infezione acuta e dopo ritorna in latenza



Herpesvirus Umani

Divisi in 3 sottofamiglie α , β , γ , in base a caratteristiche biologiche e molecolari

Virus	Sito di latenza	Malattia	Sotto fam
Herpes simplex 1 HSV-1, HHV-1	Gangli sensori (testa, collo)	Gengivostomatite, herpes labiale, cheratocongiuntivite, encefalite	α
Herpes simplex 2 HSV-2, HHV-2	Gangli sensori (lombosacrali)	herpes genitale, infezione neonatale	α
Varicella Zoster VZV, HHV-3	Gangli sensori (tronco)	Varicella (primaria) Zoster (riattivazione)	α
V. Epstein-Barr EBV, HHV-4	Linfociti B	Mononucleosi infettiva. Oncogeno (linfoma di Burkitt, malattia di Hodgkin, carcinoma nasofaringeo)	γ
Citomegalovirus CMV, HHV-5	Gh. salivari, rene, ed altri siti	Mononucleosi post-trasfusionale, malattia citomegalica congenita, retinite, polmonite, rigetto d'organo	β
HHV-6	Monociti, macrofagi, linfociti T	Sesta malattia, cofattore in AIDS?, rigetto d'organo?	β
HHV-7	Linfociti T	Sindromi febbrili infantili	β
HHV-8, KSHV	????	Sarcoma di Kaposi, e rare forme di linfoma (effusione cavitaria, mal. di Castleman)	γ

Virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1)

Epidemiologia, patologia

In genere causa infezioni orali, ma può infettare anche il tratto genitale.

Infezione primaria durante l'infanzia.

Gengivostomatite, infez. primaria sintomatica nel 15% dei casi. Durata circa 2-3 settimane.

Virus entra in latenza nei gangli nervosi (trigemino); le ricorrenze, che si verificano per tutta la vita del soggetto, sono meno gravi dell'infezione primaria. L'herpes labiale ("febbre") è di solito la riattivazione di una infezione latente.

Cheratocongiuntivite: infezione di cornea e congiuntiva. Le ricorrenze (se numerose e gravi) possono compromettere la vista (cicatrici).

Encefalite: infezione più rara, a volte a partire da infez. oculare. Alta percentuale di mortalità; nei sopravvissuti danni neurologici permanenti.



Gengivostomatite primaria

Herpes labiale



Virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1)

L'infezione primaria può essere asintomatica, come anche le ricorrenze.

Oltre il 90% della popolazione è sieropositiva.

Fino al 25% delle persone infettate hanno ricorrenze. Anche le ricorrenze possono essere asintomatiche.

Encefalite erpetica causa 250 morti/anno negli USA.

Riattivazione causata da stress fisici o psichici, mestruazioni, UV, ecc.

Importanza dell'immunità cellulo-mediata nel controllo dell'infezione. Pazienti con alterazioni nell'immunità cellulo-mediata sono soggetti a malattia cronica disseminata.

Trasmissione: fluido delle vescicole, saliva.

Terapia: Aciclovir e derivati.

Virus herpes simplex tipo 2 (VHS-2)

Epidemiologia, patologia

Generalmente causa infezioni del tratto genitale, sessualmente trasmesse.

Trasmissione per contatto con vescicole.

Presenza di anticorpi specifici in ~ il 20% della popolazione adulta.

Herpes genitale: malattia sessualmente trasmessa.

L'infez. primaria ha una incubazione di 5 giorni, si formano a livello genitale delle papule che evolvono a vescicole e poi ad ulcere dolorose. Lesioni multiple, possono durare 1 mese. Sintomi sistemici (febbre, mal di testa) e ingrossamento linfonodi inguinali.

L'infez. ricorrente è meno grave e dura meno. Di solito non ci sono sintomi sistemici. Può essere asintomatica.

Herpes neonatale: il neonato si infetta attraversando il canale del parto. L'infez. neonatale causa infez. disseminata a organi viscerali e encefalite (mortalità >80%, se non trattata). In caso di guarigione, gravi sequele neurologiche.

Virus herpes simplex tipo 2 (VHS-2)

Infez. e riattivazioni asintomatiche sono una importante fonte di contagio.

VHS-2 può causare lesioni labiali, VHS-1 può causare lesioni genitali.

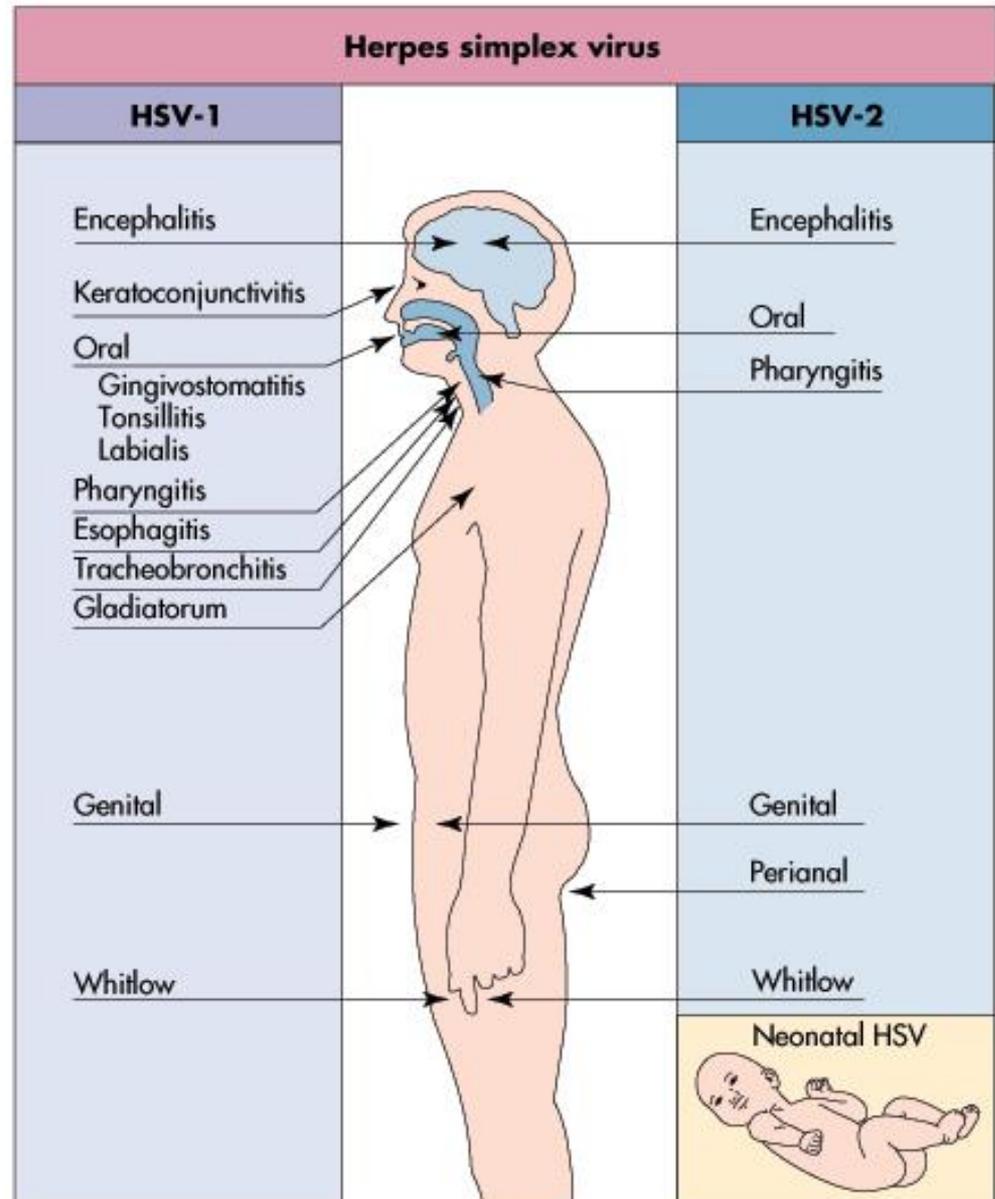
Le lesioni genitali da VHS-1 sono di solito meno gravi e ricorrono meno frequentemente.

Trattamento: Aciclovir (H. genitale) Vidarabina (H. neonatale).

Trasmissione: fluido delle vescicole, contatto sessuale, perinatale.

Malattie da HSV

Sia HSV-1 che HSV-2 possono infettare gli stessi siti e causare malattie simili, anche se hanno preferenza per i siti indicati in figura



VHS-1 - VHS-2

Rischio di trasmissione per lo più durante il parto in caso di riattivazione sintomatica o asintomatica dell'infezione genitale materna

Profilassi: ricerca di HSV (isolamento o PCR) nelle secrezioni cervicali materne a partire dalla 36-38 settimana fino al momento del parto (1 volta/sett)

In caso di positività opzione per il parto cesareo

La grande maggioranza delle infezioni neonatali clinicamente evidenti riguarda i nati da madri con infezione recente piuttosto che con una lunga storia di herpes genitale.

Il rischio maggiore è legato all'infezione primaria nell'ultimo periodo della gravidanza

Infezione primaria 30 - 34 s.

trattare con Acyclovir orale o e.v.

Considerare Aciclovir
soppressivo da 36s fino al parto

lesioni presenti al parto

si

parto cesareo
+ o - Aciclovir soppressivo

no

parto vaginale
+ o - Aciclovir soppressivo

coltura madre neonato e
osservare

Infezione primaria > 34 s.

trattare con Acyclovir orale o e.v.

Considerare Aciclovir
soppressivo fino al parto

parto cesareo
+ o - Aciclovir soppressivo

coltura madre neonato e
considerare di iniziare
trattamento con aciclovir

**se parto vaginale
per accidente**

coltura madre neonato e
considerare di iniziare
trattamento con aciclovir

Aciclovir in gravidanza

Dosaggio consigliato come terapia soppressiva al termine della gravidanza: 400 mg X 3 volte al giorno, tenuto conto di:

- aumentata clearance renale nella donna in gravidanza
- livelli sierici materni e fetali simili
- livelli nel liquido amniotico 4 volte maggiori di quelli sierici

Trattamento nel neonato:

- **EMPIRICO:** Aciclovir e.v., 20 mg/kg/dose, somministrata in un'ora, ogni otto ore
- **TERAPEUTICO SEM:** Aciclovir e.v., 20 mg/kg/dose, somministrata in un'ora, ogni otto ore per 14 giorni
- **TERAPEUTICO SNC O GENERALIZZATO:** Aciclovir e.v., 20 mg/kg/dose, somministrata in un'ora, ogni otto ore per 21 giorni

Infezione ricorrente

trattare con Acyclovir orale o e.v.

lesioni presenti al parto

si

no

parto vaginale
+ o - Aciclovir soppressivo
o parto cesareo
evitare l'uso di strumenti

parto vaginale
evitare l'uso di strumenti

coltura neonato e
osservare

Virus Varicella – Zoster (VZV)

Infezione Primaria

Varicella = malattia tipica dell'infanzia.

Trasmissione mediante aerosol respiratorio, fluido delle vescicole.

Incubazione di 2 settimane, diffusione per via ematica. Eruzione cutanea, pruriginosa, prima sul tronco, poi in tutto il corpo. Rash → papule → vescicole → croste. Eruzioni in ondate successive → presenza simultanea di lesioni a diverso stadio. Sintomi per circa 2 settimane.

Immunità permanente.

Guarigione spontanea, rare complicanze (polmonite, meningoencefalite).

Virus Varicella – Zoster (VZV)

Infezione Ricorrente

Infez. latente nei gangli dorsali di nervi sensitivi, le cui terminazioni arrivano alla cute.

Zoster: affezione esclusiva dell'adulto, causata da riattivazione di infez. latente. Di solito limitata all'innervazione cutanea di un singolo ganglio sensitivo: → dolori anche forti → vescicole. Complicazione più comune: neuralgia posterpetica.

L'immunità non protegge e possono aversi molte ricorrenze.

Herpes Zoster



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

L'Herpes Zoster colpisce principalmente un singolo dermatomo.

Può verificarsi a qualsiasi età, ma è più frequente dopo i 50 anni.

Il virus latente si riattiva nel ganglio e discende lungo il nervo sensitivo, fino a raggiungere la pelle.

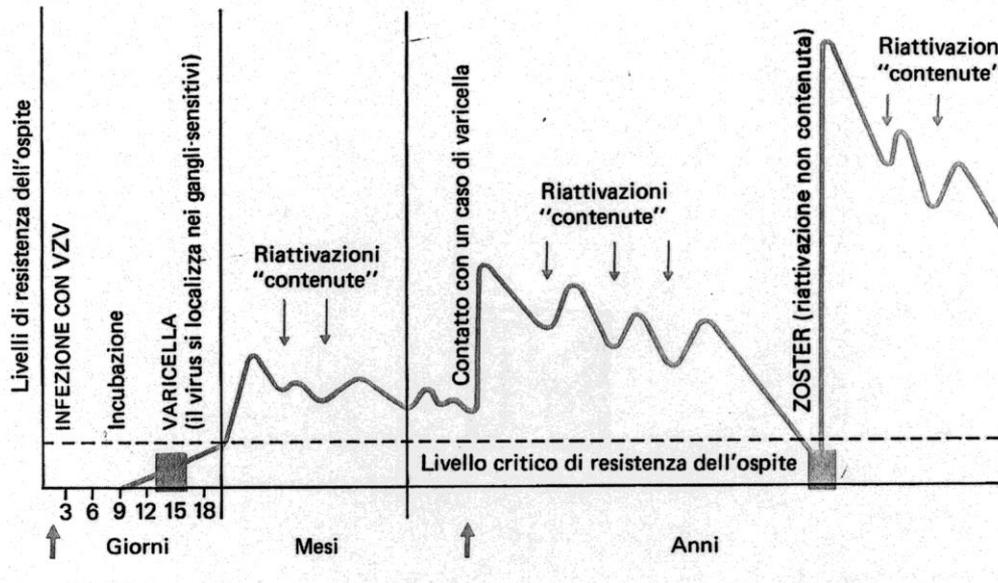
Formazione di vescicole, spesso accompagnata da intenso dolore, che può durare alcuni mesi (neuralgia posterpetica).

Complicazioni rare (encefalite, zoster disseminato).

Più grave in pazienti immunodepressi

Herpes Zoster

Il meccanismo della riattivazione non è conosciuto. La comparsa di Zoster è favorita da linfomi, traumi, neoplasie, immunodepressione, avvelenamento da metalli pesanti.



Patogenesi dello Zoster.

Dopo l'infezione primaria (Varicella) si possono avere una serie di riattivazioni dell'infezione latente che vengono contenute dalla risposta immune (eventualmente richiamata da ulteriori contatti con il virus). Quando la risposta immune dell'ospite è compromessa ed il livello globale di "resistenza" scende sotto una soglia critica la riattivazione dell'infezione latente si traduce in Zoster clinicamente evidente

Il fluido delle vescicole contiene virus infettante. A volte la risposta immune riesce a controllare l'infezione a livello cutaneo, ma non a livello gangliare (infiammazione, necrosi). Può risultare in "Zoster sine herpete", dolore senza lesioni cutanee

Virus Varicella – Zoster (VZV)

Trattamento:

Trattamento con Aciclovir, soprattutto in immunocompromessi.

Immunoglobuline specifiche per profilassi.

Disponibile vaccino vivo attenuato (Giappone, USA).

- **Agente etiologico della Varicella e dello Zoster, è un patogeno importante nella donna gravida, in grado di causare morbidità sia materna che fetale/neonatale.**
- **La gravida rischia polmoniti severe in maniera significativamente più alta che la popolaz generale**
- **Il bambino rischia due patologie:**
 - **Sindrome da Varicella Congenita (CVS)**
 - **Varicella neonatale**

Varicella nel 2° trim.

**Varicella in gravidanza
spec. nel 3° trim.**

**Varicella da 5 gg prima
a 2 gg dopo il parto**

CVS

Polmonite da varicella

Varicella neonatale

Ricerca di IgG per VZV a seguito di esposizione

**Somministrazione di VZIG in donne con stato sierologico neg, indeterminato, non noto
Somministrazione di Acyclovir ai primi segni di polmonite o di infezione disseminata**

VZIG: Immunoglobulina varicella-zoster: anticorpi contro varicella zoster virus da plasma soggetti immuni per instaurare immunità passiva



■ **Misure da attuare in caso di varicella nei primi 2 trimestri di gravidanza**

- *Diagnosi prenatale*
- *Ecografia o RMN (16-22 sett.)*
- *Ricerca di VZV DNA in sangue fetale, liq. amniotico o nei villi placentari*
- *Ricerca di IgM nel sangue fetale*

■ **Misure da attuare in caso di varicella nel terzo trimestre**

Madre

- *ritardare il parto, acyclovir*

Neonato:

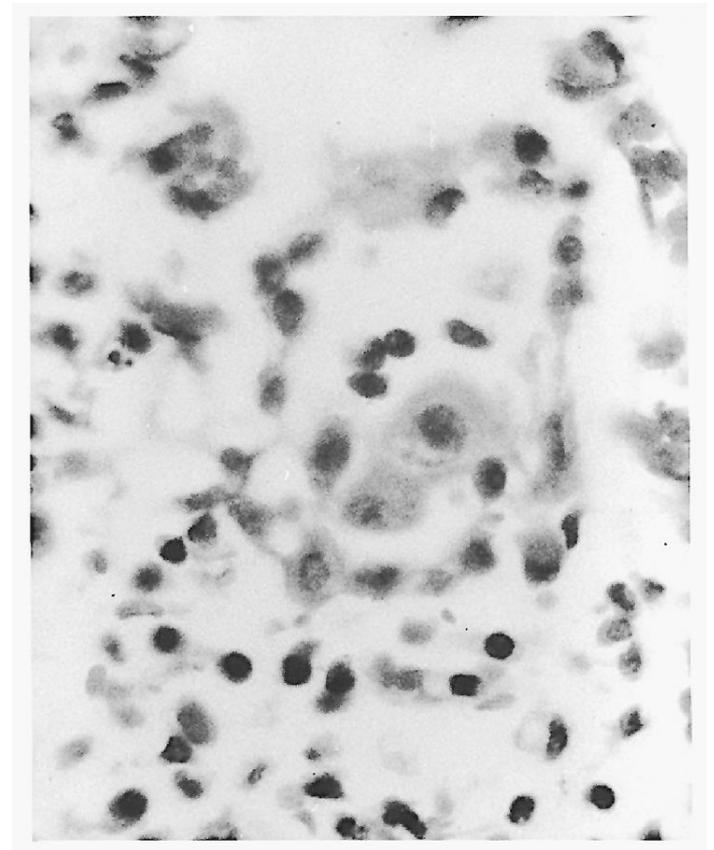
- **VZIG**
- *2 sett di sorveglianza in ospedale*
- *Acyclovir se varicella neonatale*
- *Isolamento di madre e neonato*

Citomegalovirus (CMV)

Infez. molto diffusa. In individui sani spesso asintomatica.

Trasmissione: placenta, saliva, urina, latte materno, secrezioni genitali, tessuti trapiantati.

Le cellule infettate aumentano in dimensione (citomegalia).



Citomegalovirus (CMV)

Infezione, Patologia

Infez. primaria di solito nell'infanzia, clinicamente silente. L'infez. attiva si può mantenere per lungo tempo, con escrezione di CMV in saliva e urina. Rare complicazioni: epatiti e polmoniti.

Mononucleosi eterofilo-negativa (senza agglutinazione di glob. rossi di pecora). Più frequente dopo emotrasfusione. Rare complicazioni: epatite, polmonite, encefalite, polineurite (Guillan-Barrè), retinite.

Immunocompromessi: grave forme sistemiche o polmonite, epatite, encefalite, retinite.

Nei trapiantati spesso associato a rigetto, importante determinare lo stato di donatore e ricevente ed il monitoraggio preventivo (carica virale).

- Nelle gravide la maggior parte delle infezioni da CMV è asintomatica o aspecifica (febbricola persistente, mialgia, adenomegalia, linfocitosi atipica e modesto rialzo delle transaminasi)
- La trasmissione materno-fetale può aversi praticamente solo in caso di infezione primaria materna (rischio dal 24 al 75% dei casi: rischio medio 40%), e presentarsi durante tutti e 3 i trimestri di gravidanza, con un maggior rischio di prognosi fetale grave dalla 1 alla 27 settimana

- L'infezione congenita da CMV viene acquisita per via transplacentare, cioè dal sangue materno (dai leucociti materni) il virus infetta la placenta, si replica in essa fino ad arrivare a contatto con il circolo fetale.
- **CMV infetta in modo produttivo lo stroma placentare.**
- **La placenta ha un ruolo chiave nella protezione del feto dall'infezione da CMV. L'outcome neonatale è determinato quindi non solo dalle difese immunitarie materno-fetali, ma anche dalla permissività placentare all'infezione.**

- **L'immunità umorale materna (ossia il titolo anticorpale IgG anti-gB, ma anche IgM) è maggiore nelle donne che trasmettono rispetto a quelle che non trasmettono l'infezione** (vuol dire che il titolo di Ab neutralizzanti non ha significato protettivo, bensì è indice di maggiore replicazione)
- **Ruolo dell'età materna:** il rischio di infezione congenita è maggiore nelle adolescenti
- **Quadro clinico dell'infetto congenito sintomatico alla nascita:** epatite o polivisceriti con ittero severo, porpora trombocitopenica, epato- spleno- megalia, polmonite, encefalite.

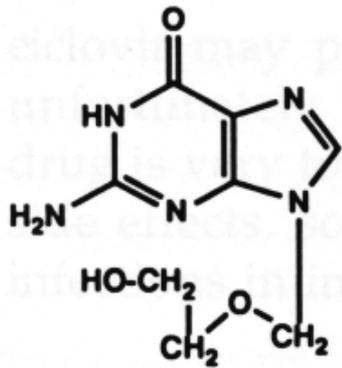
CMV: stato sierologico pre-gravidico conosciuto

- **Sieropositive prima del concepimento (hanno IgG specifiche per CMV):** rischio di trasmissione $<1\%$ e anche quando avvenisse il rischio per il feto è molto basso. Pertanto non vengono consigliati screening particolari.
- **Sieronegative prima del concepimento,** sono suscettibili di infezione primaria da CMV. Esse devono essere istruite su norme comportamentali e igieniche da seguire in gravidanza ed eseguire controlli sierologici (ricerca Ig CMV-specifiche) fino alla 18 sett; se ancora neg a 18 sett, il successivo controllo si fa a 34-37 sett

Diagnosi prenatale per CMV

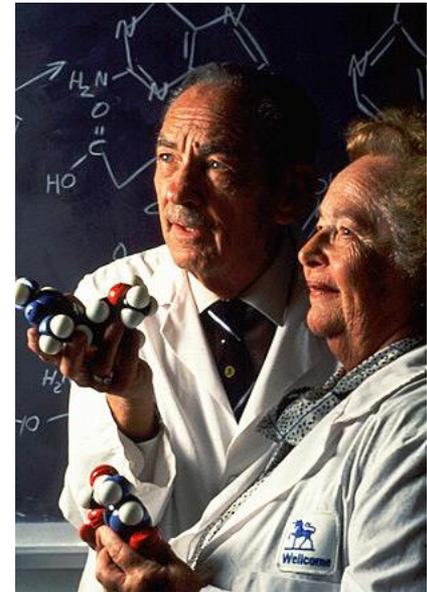
- Recenti dati sulla PCR quantitativa nel liquido amniotico hanno mostrato che elevati carichi virali possono identificare feti ad alto rischio di sviluppare infezioni severe.
- **RISCHIO MOLTO BASSO** $<10^3$ genomi equivalenti/ml (GE/ml)
- **SICURA INFEZIONE CONGENITA** $>10^3$ gE/ml
- **FETI AD ALTO RISCHIO DI INFEZIONE SINTOMATICA**
 10^5 genomi equivalenti/ml (GE/ml)

Terapia: ganciclovir escluso per la sua potenziale tossicità e mutagenicità. Uso di Ig iperimmuni: non ci sono dati sufficienti per stabilirne l'efficacia (un trial italiano è iniziato nel 2009).



Aciclovir

Elion & Hitchings hanno vinto il premio Nobel nel 1988 per avere sviluppato farmaci che bloccano la sintesi di acidi nucleici in tumori (6-mercaptopurina per leucemia) e in cellule infettate (aciclovir)



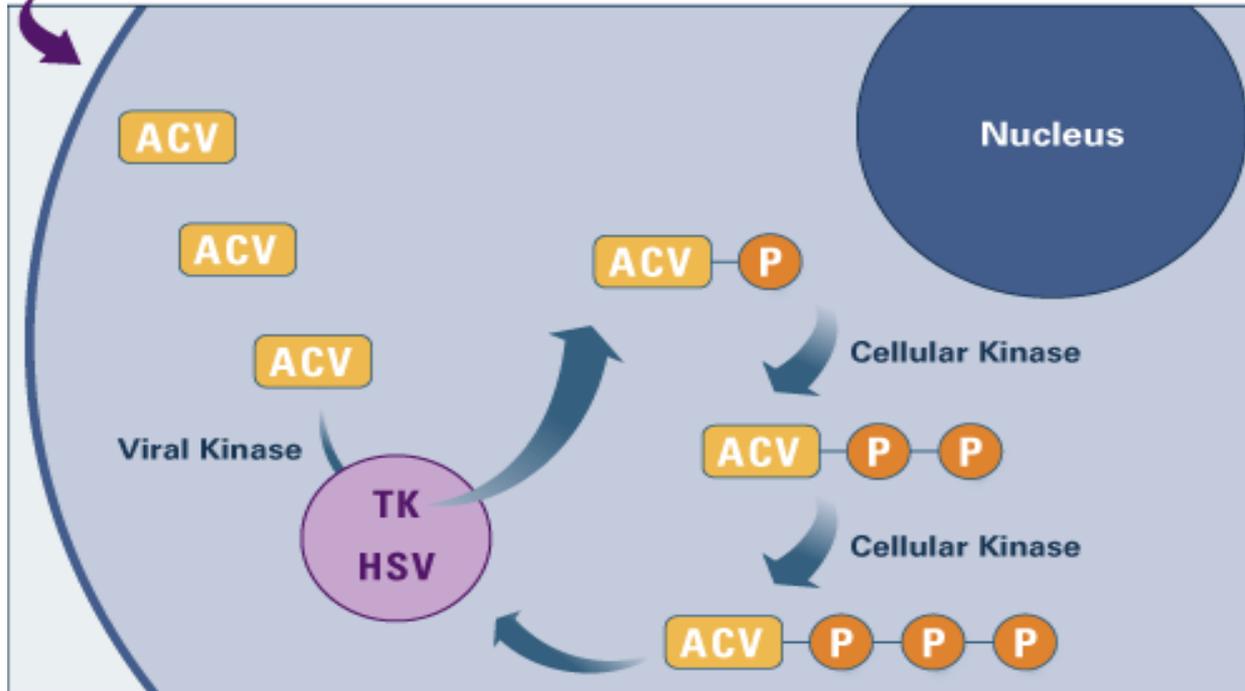
Azione selettiva su herpes simplex e varicella:

- 1) attivazione mediante fosforilazione specifica ad opera di una timidina chinasi virale; sulla forma monofosforilata intervengono chinasi cellulari \Rightarrow ACV-TP**
- 2) alta affinità per la DNA polimerasi virale**
- 3) incorporazione di ACV-TP nella catena nascente di DNA virale**
- 4) terminazione della catena di neosintesi - manca l'OH in 3'**
- 5) inattivazione selettiva, irreversibile, della DNA polimerasi virale**

ACV in circolo ha emivita breve: sono stati sviluppati diversi derivati (es: valaciclovir e famciclovir) con maggiore biodisponibilità e stabilità.

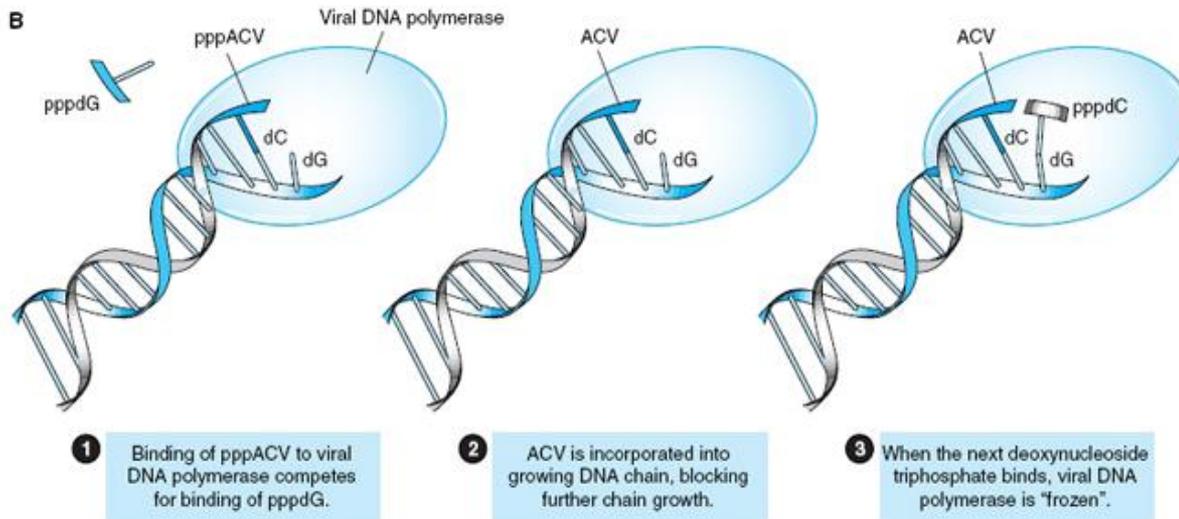
Sviluppo di ceppi resistenti (mutazione nella Timidina Chinasi virale).

● HSV Infected Cell

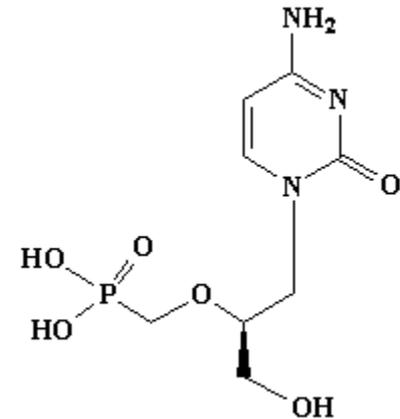


Meccanismo d'azione di acyclovir

Il farmaco è fosforilato dalla timidina chinasi del virus herpes simplex o varicella-zoster, formando ACV monofosfato. Enzimi cellulari intervengono sul monofosfato formando il trifosfato. L'ACVppp lega la citosina, con binding competitivo verso la guanina, viene incorporato nella catena nascente, rendendo impossibile l'elongazione (manca l'ossidrile necessario). La polimerasi viene inibita irreversibilmente quando tenta di elongare la catena nascente.



CIDOFOVIR

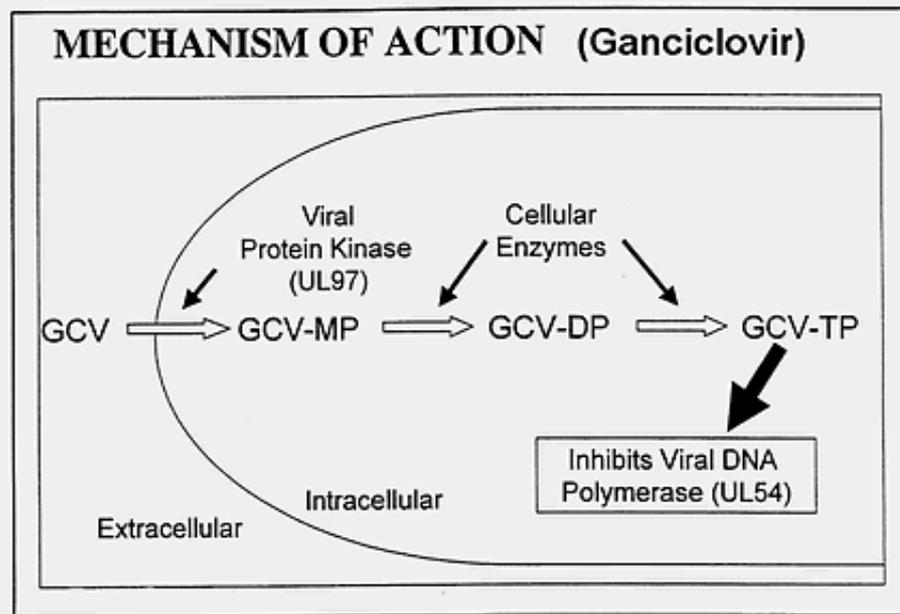
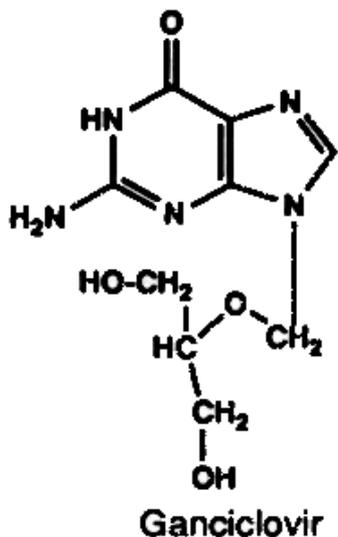


Analogo delle citidina, viene fosforilato (ha già un P) da enzimi cellulari (non necessita l'intervento di enzimi virali, per cui anche mutanti nelle fosforilasi sono sensibili al farmaco).

Dopo la fosforilazione intracellulare, il cidofovir inibisce la DNA polimerasi virale (+ di 100 volte rispetto agli enzimi cellulari) e compete con la citosina. L'incorporazione nella catena di DNA nascente rallenta la sintesi e l'incorporazione di due molecole consecutive blocca completamente la sintesi.

Effetti collaterali: nefrotossicità.

Ganciclovir



Ganciclovir è un analogo della guanina, usato nelle infezioni da citomegalovirus. Agisce come terminatore precoce nella sintesi del DNA virale. E' un profarmaco, prima fosforilato da un enzima virale (UL97), e poi da fosfatasi cellulari. Utilizzato soprattutto in gravi casi di infezione da CMV (AIDS), ed in trapiantati (anche in via preventiva). Il suo uso prolungato comunque è associato all'insorgenza di mutanti virali resistenti. L'effetto collaterale più frequente è neutropenia.