

Che cosa vuol dire "erpete"?

Il termine erpetico è associato a malattie cutanee o mucose, caratterizzate da minuti elementi vescicolari o vescicolo-crostosi, infiltrati, lievemente pruriginosi.

Sono queste le caratteristiche che accomunano lo Herpes labialis e lo Herpes genitalis, la gengivostomatite erpetica, l'eczema herpeticum, lo Herpes zoster, la herpangina, la dermatite erpetiforme.

Eziopatogenesi diverse, rispettivamente virale, virale + atopica, autoimmune, con un quadro lesionale simile; ma anche agenti virali diversi (quasi tutti, meno il Cox-sackie, appartenenti alla famiglia delle *Herpesviridae*, dotati di un effetto citopatico specifico).

E da dove viene questa strana parola?

Viene da serpente, *erpetes*, ma non vi sappiamo dire se per l'aspetto scaglioso della pelle del serpente o per l'aspetto vagamente serpentiforme dello zoster.

Che cosa caratterizza la famiglia delle *Herpesviridae* e lo HSV in particolare?

Tante cose: ma prima di tutto il fatto di essere dei virus ematogeni e di persistere nell'organismo per tutta la vita dopo la prima infezione. Nella infezione da EBV, nell'infezione da CMV e nell'infezione da HV6 il virus rimane nei linfociti, dando luogo (raramente), nelle riaccensioni, a manifestazioni sistemiche; nella infezione da VZV e da HSV rimangono nei gangli nervosi contigui alla sede della primo-infezione dando luogo, in riaccensione, a manifestazioni loco-regionali.

Come tutti i componenti di questa famiglia, anche HSV1 e HSV2 sono dei grossi virus, a DNA, doppia elica. Il peso molecolare è di 100×10^6 . Il capside è icosaedrico, contenuto in un "envelope" lipoproteico acquisito (dalle cellule colonizzate). Si conoscono due sierotipi di HSV, il tipo 1 e il tipo 2.

Si può dire che in queste malattie esiste una primo-infezione, con sue specifiche caratteristiche, seguita da una guarigione clinica con persistenza dell'agente infettante?

Certamente è così.

Il sierotipo1 e il sierotipo 2 danno luogo a due distinti tipi di malattia?

No, in linea di principio.

Sia la sede della primo-infezione che le riaccensioni successive possono essere orofacciali o genitali sia per il tipo 1 che per il tipo 2. Tuttavia, di fatto, il tipo 1, che si acquisisce solitamente in età pediatrica, è il principale responsabile della gengivostomatite erpetica e il tipo 2, che si acquisisce prevalentemente in età adulta, è il principale responsabile dell'*herpes genitalis*.

Questo dipende in parte, come è ovvio,

Gengivostomatite erpetica e dintorni

FRANCO PANIZON

Clinica Pediatrica dell'Università di Trieste, IRCCS "Burlo Garofolo"

dall'età della prima infezione, ma anche da una "propensione" dei due tipi di virus per i due diversi tessuti: la mucosa orale e oro-facciale per il tipo 1, la mucosa uretrale e genitale per il tipo 2. Infatti, la localizzazione urogenitale del tipo 1 dà luogo ad un minor numero di riattivazioni rispetto al tipo 2, e viceversa.

Qual è la storia naturale tipica dell'infezione da HSV?

Per entrambi i tipi di virus, la via di ingresso è mucosa o cutanea, senza lesione apparente. Il virus può diffondersi nell'epitelio vicinore, se questo è danneggiato da altra causa (tipicamente questo succede nell'eczema herpeticum). Di regola, però, raggiunge per via assonale centripeta un ganglio nervoso e colonizza alcune cellule neuronali. Tutto questo è sovente asintomatico, e la presenza del virus nell'organismo potrà esprimersi clinicamente in seguito, molto dopo questo inoculo, per la riattivazione del virus nei serbatoi ganglionari. Altre volte, subito dopo l'arrivo ai neuroni gangliari, il virione vi si moltiplica e ridiscende, sempre per via assonale centrifuga, fino a raggiungere il territorio mucoso o cutaneo contiguo a quello del luogo di inoculo, dando luogo alle manifestazioni eritemato-necrotico-esfoliative della infezione primaria, orale o genitale, di solito con interessamento linfonodale e con importanti segni sistemici (febbre, cefalea, malessere). Esauritasi l'infezione primaria, il virus resta, allo stato latente, nelle cellule ganglionari, ove può occasionalmente replicarsi (infezione secondaria) per raggiungere di nuovo, sempre per via assonale, il territorio cutaneo o mucoso di partenza (*herpes labialis* ricorrente, *herpes genitale* ricorrente). L'immunità acquisita è in parte anticorpale ma è specialmente legata alla funzione T, in particolare ai linfociti T citotossici e ai linfociti T responsabili della immunità ritardata.

I due sierotipi danno luogo a immunità crociata?

Non esattamente; tuttavia, una primo-infezione da HSV-2 in un soggetto sieropositivo per HSV-1 dà luogo a una sintomatologia minore a un minor numero di riattivazioni, e viceversa.

L'immunità per HSV è permanente?

È tutto relativo. Certamente è possibile (vedi a proposito dell'encefalite) una seconda infezione.

E la primo-infezione da HSV-1 è caratterizzata dalla gengivostomatite?

È così: ma non è sempre così. Anzi, la classica gengivostomatite si manifesta solo in 1/3 dei soggetti che da adulti presentano un titolo significativo di anticorpi anti HSV-1; dunque, nella maggior parte dei casi, la primo-infezione da HSV-1 è, non diciamo asintomatica, ma non caratterizzata.

Di 27 bambini studiati per malattia febbrile associata a viraggio sierologico per HSV-1, solo 7 avevano la gengivostomatite, e gli altri 20 presentavano febbre senza altra indicazione, o faringite, o URI.

Qual è il quadro clinico conclamato della gengivostomatite?

La gengivostomatite è presente dal primo giorno di febbre. La febbre, a sua volta, è alta, per lo più con puntate $>39^\circ$, e dura mediamente 4-5 giorni, ma anche fino a 8, 10 e anche più giorni. Le lesioni erosive sono caratterizzate dall'aspetto geografico, dall'essere coperte da un panno fibrinoso, sanguinante agli orli, e dall'essere circondate da una mucosa iperemica. Interessano in tutti i casi la lingua, le gengive e il palato, e molto spesso si estendono alla faccia interna della guancia. Sono molto dolorose, e rendono difficile l'assunzione di cibo, anche di liquidi e della stessa saliva, che sbava dalla bocca. La gengivite dura alquanto più della febbre (mediamente una dozzina di giorni) e costituisce l'aspetto più fastidioso (insopportabile) della malattia. Una linfadenopatia è presente nei 3/4 dei casi.

L'interessamento extraorale è limitato di regola alle labbra e alla regione periorale: sono delle vescicole, da poche unità a una-due diecine. Sono presenti in 3/4 dei casi, e sono patognomiche: non sono presenti infatti nella stomatite aftosa né nella herpangina, e sono assai diverse dalle lesioni peri-orificali della sindrome di Stevens-Johnson. Solo in presenza di dermatite atopica la colonizzazione cutanea si estende al di là dell'area periorale; anzi, in

quel caso la tipica dermatite erpetica, o eczema herpeticum (chiamato anche dermatite erpetiforme di Kaposi), si presenta spesso senza gengivite: il virus colpisce le zone tegumentarie meno difese: di solito la mucosa orale, ma all'occasione, la cute eczematoso, poverissima di difese meccaniche e povera di difese immunitarie, cronicamente colonizzata dallo stafilococco aureo che aggiunge il suo effetto impetiginizzante. Un altro germe sembra specificamente coinvolto, un bacillo Gram-negativo chiamato *Kingella kingae*, ritrovato in circolo in più di una occasione.

L'età media della primo-infezione si colloca nel secondo anno di vita (30 mesi). La maggior parte dei casi si osserva nei primi 4 anni.

La gengivostomatite è contagiosa?

Sì, come ogni manifestazione cutanea (anche quelle secondarie) delle infezioni erpetiche. La eliminazione del virus dalla mucosa orale dura mediamente una settimana, ma arriva anche a 10-15 giorni. Il viraggio anticorpale. La contagiosità è particolarmente evidente nelle comunità chiuse, dove si possono registrare piccole epidemie.

Va curata la gengivostomatite da Herpesvirus?

Merita farlo. Il trattamento con aciclovir per os o con penciclovir per uso topico abbrevia la durata dei sintomi e riduce il periodo contagioso. Nelle forme più severe il trattamento più efficace è quello per via venosa.

Quali sono le localizzazioni extra-mucose e extra-cutanee più gravi del HSV?

Sono l'encefalite, la meningite, l'epatite neonatale e la cheratite. Le prime tre sono dovute a disseminazione ematogena del virus, e sono da attribuire a un fallimento occasionale o a un difetto più o meno transitorio delle difese; la quarta è legata alla sede dell'inoculo.

Encefalite erpetica. Può essere dovuta a disseminazione ematogena durante la prima infezione, oppure a riattivazione tardiva di un virus arrivato all'encefalo durante questa fase; o ancora a diffusione da contiguità dell'encefalo a partenza dal ganglio trigeminale, o infine a una nuova (seconda) infezione (in questo caso, il virus isolato dall'encefalo è evidentemente diverso dal virus isolato dai gangli). In tutti questi casi, eccetto che nel primo, la manifestazione cutaneo-mucosa quasi sempre manca.

La localizzazione è per lo più ai lobi temporali; la lesione è di tipo citonecrotico, con aree flogistiche in genere ben visibili alla TAC o alla RMN. La tecnica diagnostica più sensibile e meno invasiva è la ricerca del DNA virale nel liquor con PCR; ma la biopsia delle lesioni (un tempo unica possibilità di diagnosi

eziologica) è tuttora raccomandata per una più sensibile possibilità di riconoscimento virologico oltre che per l'esclusione di altre cause (NB: il trattamento con aciclovir per via venosa è raccomandato da molti già da prima della conferma eziologica, in ogni caso di encefalite virale. Infatti lo HSV è probabilmente la causa più importante di encefalite nelle nostre regioni. Un quinto di tutti i casi di encefalite è attribuito a HSV).

Meningite erpetica. Si tratta di una meningite linfocitaria benigna, relativamente severa, dell'adulto, dovuta di regola al tipo 2. La meningite di solito si presenta come una complicanza ematogena della primo-infezione da HSV-2, ma può presentarsi come una meningite linfocitaria ricorrente (meningite di Molaret).

Epatite erpetica. È tipica dell'infezione neonatale (vedi oltre), quindi dell'infezione da HSV-2. Tuttavia può complicare, di solito in forma meno severa che nel neonato (movimento delle transaminasi), la primo-infezione erpetica da HSV-1, specialmente quando questa colpisca un soggetto con difese in vario modo compromesse, anche marginalmente.

Cheratite erpetica. È la causa più comune di cecità corneale, dovuta a cicatrice flogistica opaca. L'esordio è quello di una cheratocongiuntivite molto dolorosa, e la caratteristica ulcera corneale "dendritica" può essere peggiorata dall'uso considerato di applicazioni di corticosteroidi. Così come accade per l'herpes labiale recidivante, anche la cornea diviene sede di ricadute che aggravano e rendono cronica la flogosi e la lesione.

Le complicanze ematogene sono tipiche della infezione neonatale?

Tipiche ma non esclusive. Il neonato con infezione da HSV è di solito stato infettato dalla madre, che si è infettata a sua volta durante il terzo trimestre di gravidanza, spesso in maniera asintomatica; oppure è un neonato la cui madre che non ha avuto l'infezione e che è stato esposto a contatto nelle primissime settimane di vita. Nel neonato la encefalite è comune (>70%), l'epatite è la regola, e può esprimersi con una grave sindrome emorragica e coagulazione intravascolare disseminata. Le lesioni cutanee possono mancare. L'interessamento dell'occhio è diverso da quello del bambino più grande, per la diversa via di arrivo del virus (ematogena=corioretinite). La leucopenia <4000 è un hallmark ematologico. L'infezione è quasi sempre dovuta a HSV-2.

Quali sono i farmaci dell'infezione da HSV e le relative indicazioni?

Praticamente c'è un solo farmaco da usare, almeno nella pratica ambulatoriale-domiciliare, nei soggetti immunocompetenti ed è l'Aciclovir (nelle rare forme severe e

resistenti sarà da usare il Foscarnet). In questi casi la via orale è sufficiente (20-30 mg/kg/die in 5 somministrazioni x 10 gg). Nelle forme severe o neurologiche o disseminate, il trattamento va fatto per via venosa, a dose doppia. Anche nella gengivostomatite erpetica molto severa e protratta, con interessamento sistemico (epatosplenomegalia, anemizzazione, neutro e piastrinopenia), o comunque dove la somministrazione orale si sia dimostrata inadeguata, è opportuno il passaggio alla via venosa. Nelle forme oro-labiali ricorrenti, è sufficiente l'uso topico, ma se sono molto severe, conviene utilizzare la via orale, per 4-5 giorni. Il trattamento orale è indicato anche per le forme genitali. Nella cheratocongiuntivite, è indicato l'uso associato dell'interferone; nella cheratite ricorrente si è dimostrata efficace una prevenzione con 400 mgx2 al dì, mantenuta per un anno.

Bibliografia

- Corey L Herpes simplex viruses. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, 1998; 14a ed, p 1080.
- Amir J, Harel L, Smetana Z, et al. The natural history of primary Herpes Simplex type I gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatol*, 1999;16:259.
- Taleb A, Body S, Astar I, et al. Clinical epidemiology of symptomatic primary herpetic infection in children. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:128.
- Kusushima K, Kimura H, Kino Y, et al. Clinical manifestation of primary herpes simplex type I infection in a closed community. *Pediatrics*, 1991;87:152.
- Schmitt DL, Johnson DW, Henderson FW. Herpes simplex type I infection in group day care. *Pediatric Infect Dis J* 1991;10:729.
- Amir J, Straussberg R, Harel L, et al. Evaluation of a rapid enzyme immunoassay for the determination of herpes simplex antigen in children with herpetic gingivostomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:627.
- Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with acyclovir in children: a randomized double blind placebo controlled study. *Br Med J* 1987;314:1800.
- Brown ZA. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med*, 1994;324:1247.
- Whitley RJ, Lakeman F. Herpes virus infections of the central nervous system. Therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 1995;20:414.
- Whitley RJ, Gnann JW jr. Acyclovir. A decade later. *N Engl J Med* 1992;327:782;1993; 328: 671.