

CONGRESSO NAZIONALE  
**78**  
FIMMG-METIS 2021

# MEDICINA GENERALE CONVENZIONATA, DIRITTO DELL'INDIVIDUO.

**RESIDENZIALE  
E VIDEOCONFERENZA**  
4 OTTOBRE 2021  
9 OTTOBRE 2021

**FAD ASINCRONE**  
12 OTTOBRE 2021  
15 NOVEMBRE 2021



SCelta FIDUCIARIA  
PROSSIMITÀ  
DOMICILIARITÀ

**FIMMG**<sup>®</sup>  
Federazione Italiana Medici di Famiglia

**Metis**<sup>®</sup>  
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI  
DI MEDICINA GENERALE



# Epidemiologia, sequele e casi particolari di infezione da Herpes Zoster



PAOLO MORATO

# Herpes Zoster o Fuoco di Sant'Antonio

- Il nome deriva dal greco: ἕρπης (lat. Herpes) "serpente, strisciante" e ζώνη "cintura".
- Fuoco di sant'Antonio è, invece, il nome popolare che deriva dalla tradizione di invocare Sant'Antonio Abate.



## Manifestazioni cliniche da Virus Varicella-Zoster (VZV)



L'infezione primaria o **Varicella**, malattia per lo più infantile, di solito si manifesta con un'eruzione vescicolare diffusa, con lesioni in differenti stati di sviluppo, per lo più a livello di tronco e testa.



**L'Herpes Zoster** è dovuto alla riattivazione del VZV latente nella radice dorsale sensoriale o nei gangli nervosi cranici e si manifesta, in genere, come **un'eruzione vescicolare dolorosa lungo una distribuzione dermatomericale, di solito, unilaterale.**



# Virus Varicella-Zoster

## Infezione primaria



È un virus a DNA appartenente agli alpha-herpesvirus (VZV o HHV-3).

**Trasmissione: per via aerea o per contatto diretto con il liquido della lesione cutanea vescicolare, considerata infettante fino alla risoluzione crostosa.**

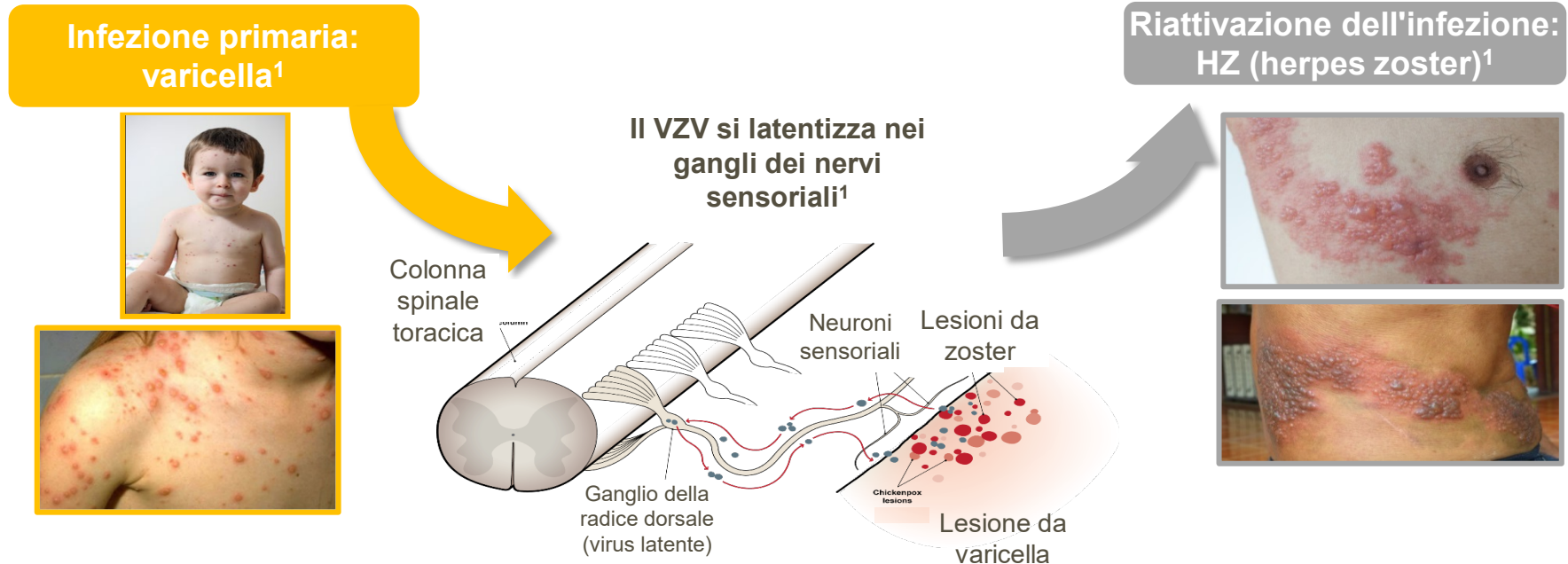
Durante l'infezione primaria, il virus infetta il tessuto linfoide nasofaringeo (soprattutto linfociti T), inibisce la risposta immunitaria e si diffonde per viremia, causando l'eruzione generalizzata della varicella.

Dopo un'infezione primaria, **il VZV rimane dormiente nelle cellule gangliari della radice dorsale sensoriale o nei gangli nervosi cranici.**

Nella sua forma latente non è infettante, ma può essere riattivato per formare virioni intatti nelle cellule nervose interessate.



## L'Herpes Zoster (HZ) è una malattia fortemente invalidante causata dalla riattivazione del virus varicella zoster (VZV) latente<sup>1</sup>



Circa il 99,5% degli adulti ≥40 anni mostra evidenza sierologica di infezione da VZV e negli Stati Uniti 1 persona su 3 sviluppa l'herpes zoster nell'arco della vita<sup>2</sup>

\*Dati dell'American Academy of Pediatrics. Infezioni da virus della varicella zoster. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book®: Report del 2015 del Comitato sulle malattie infettive. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:846-860.



## Il decorso naturale dell'HZ consiste in una fase acuta spesso seguita da complicazioni croniche



\*Oltre ~8 anni di follow-up  
HZO, herpes zoster oftalmico; PHN, nevralgia post-erpetica

1. Harpaz R, et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30; 2. Kawai K, et al. *BMJ Open* 2014;4:e004883; 3. Opstelten W, et al. *Fam Pract* 2002;19:471-5; 4. Dworkin RH, et al. *J Pain* 2008;9:S37-4; 5. Dworkin RH, et al. *Clin Infect Dis* 2007;44:S1-26; 6. Nagel MA and Gildea D. *Curr Neurol Neurosci rep* 2015;15:16; 7. Yawn BP, et al. *Mayo Clin Proc* 2011;86:88-93



# Manifestazioni cliniche – lesioni cutanee

In genere, dopo 2-3 giorni, si manifestano le lesioni cutanee :

- **papule eritematose o macule** che progrediscono
- in 12–24 ore in **vescicole con essudato sieroso** che evolvono in 1–7 giorni
- in **pustole**, a volte anche emorragiche, e infine
- in **croste** in 14–21 giorni (fase di risoluzione).

- La distribuzione delle lesioni è caratteristicamente a gruppi, tipicamente in un singolo dermatomero o in dermatomeri contigui, in genere **unilaterale** nei pazienti immunocompetenti,

- Localizzazione più frequente a livello toracico e lombare.

Le lesioni generalmente continuano a formarsi per circa 3-5 giorni.

Lo sviluppo di ulteriori lesioni dopo una settimana dalla prima presentazione deve far sospettare una condizione di immunodepressione sottostante. -



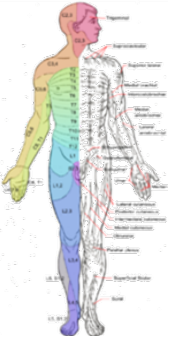


# Manifestazioni cliniche - dolore

**Neuropatico, (formicolio e intorpidimento all'inizio), poi trafittivo o bruciante** in fase conclamata, **continuo o parossistico**, distribuito lungo il **dermatomero interessato**.

Può esserci allodinia e il dolore può essere molto severo.

Le sedi più frequenti sono quella toracica, lombare e la branca trigeminale. -



# Virus Varicella-Zoster

## Epidemiologia

Negli Stati Uniti, circa il 90% degli adulti hanno evidenza sierologica di pregressa infezione da VZV

La complicanza più frequente è la nevralgia post-erpetica (dal 10% nella popolazione generale al 30% negli ultra80 anni).<sup>1</sup>

Le recidive sono più frequenti nelle donne e nei soggetti immunocompromessi, e circa il 4% dei pazienti andrà incontro ad un secondo episodio, e, molto raramente, si manifestano più di tre episodi nello stesso individuo. -

<sup>1</sup>Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30

<sup>2</sup>Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, Jumaan A, Van Loon FP, Forghani B, McQuillan GM, Wharton M, Fehrs LJ, Cossen CK, Hadler SC. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *J Med Virol.* 2003; 70 Suppl 1():S111-8.

<sup>3</sup>Fashner J, Bell AL Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician.* 2011 Jun 15; 83(12):1432-7.

<sup>4</sup>Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc* 2011;86:88-93

<sup>5</sup> Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. *The incidence of herpes zoster*, in *Arch. Intern. Med.*, vol. 155, n. 15, 1995, pp. 1605-9



# Virus Varicella-Zoster **Fattori di rischio**

- **Età:** rappresenta il maggior fattore di rischio specie dopo i 50 anni. ( immunosenescenza)
- **all'aumentare dell'età, si ha un aumento dell'incidenza: da 3,9 a 11,8\1000 tra gli individui con più di 65 anni.**<sup>6</sup>
  - il 20% dei casi si verifica tra i 50 e i 59 anni,
  - il 40% si verifica in persone di almeno 60 anni
  - il 50% delle persone che vivono fino a 85 anni avrà avuto un episodio di herpes zoster<sup>7</sup>
- Anche la gravità della malattia e la probabilità di complicanze, compresa la nevralgia posterpetica (PHN), aumentano con l'età<sup>7 1</sup>
- **Comorbidità:** Sono state riferite associazioni con Malattie Oncologiche, BPCO, Malattia Renale Cronica, Diabete Mellito<sup>1</sup>.-

<sup>6</sup> Grant KA, 5 Carville KS, Kelly HA. Evidence of increasing frequency of herpes zoster management in Australian general practice since the introduction of a varicella vaccine [letter]. Med J Aust 2010;193:483

<sup>7</sup> Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis 2001; 32:1481.



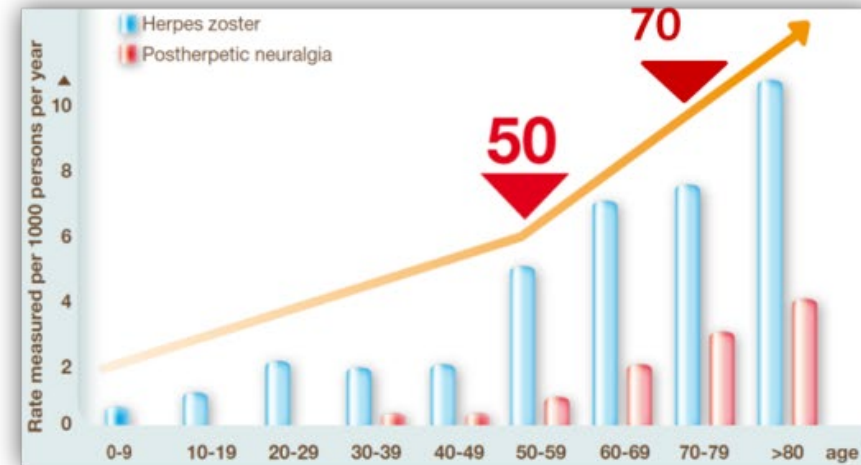
## Il rischio di HZ e PHN aumenta con l'aumentare dell'età e in presenza di altri fattori di rischio

Immunità cellulare VZV specifica si riduce con l'età <sup>(1)</sup>



\* Measured by in vitro VZV induced lymphocytes stimulation

Incidenza di HZ e PHN per classi di età



1. Burke BL et al. Arch Intern Med (1982)

**L'aumento dell'età, con la fisiologica immunosenescenza, è il principale fattore di rischio (2/3 dei casi di HZ nei soggetti >50aa) <sup>1,2,3</sup>**

1. Hope-Simpson RE. J R Coll Gen Pract 1975;
2. Johnson R. Int J Infect Dis 2007
3. Yawn BP. Mayo Clin Proc 2007



# Virus Varicella-Zoster Fattori di rischio

**- Pazienti immunocompromessi sono a maggior rischio di riattivazione VZV a causa della ridotta immunità mediata da cellule T:**

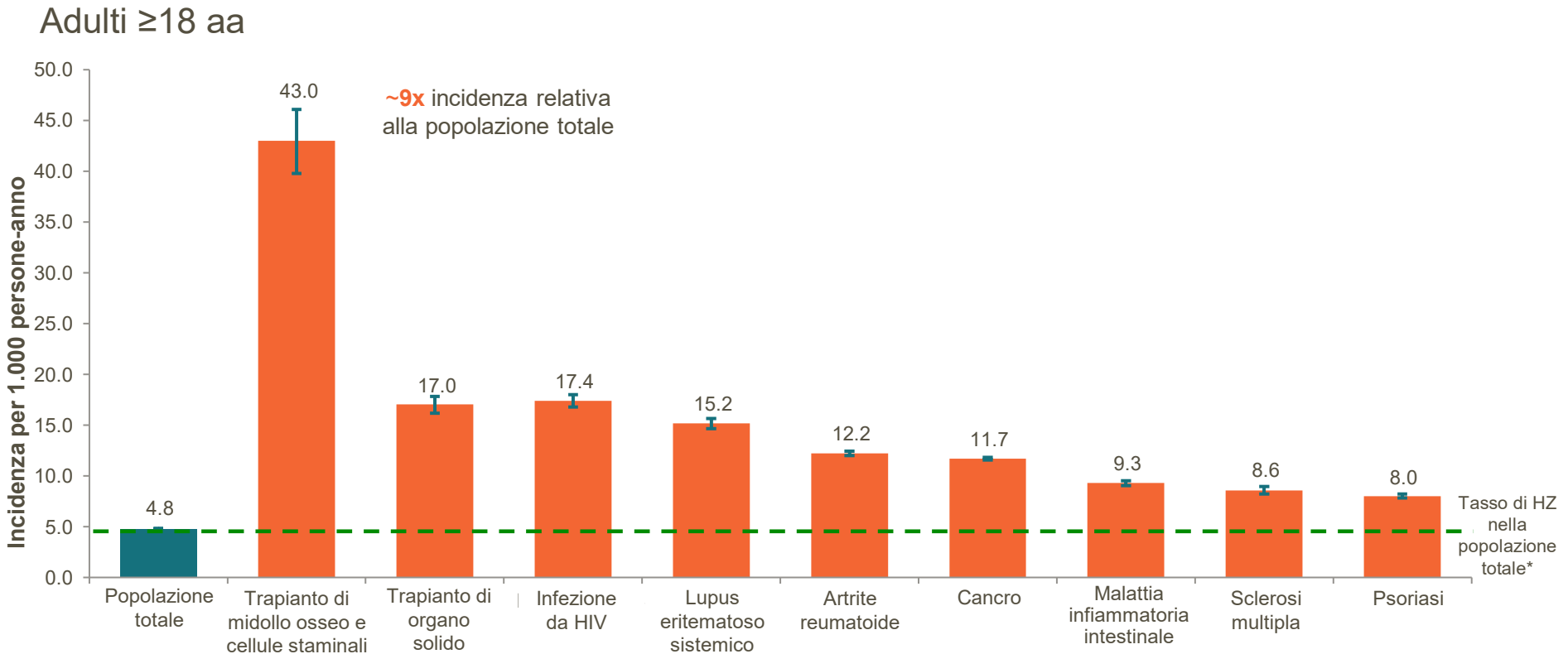
- trapiantati (organi o cellule staminali ematopoietiche) con alto rischio di HZ disseminato
- sottoposti a terapie con immunomodulatori e immunosoppressori, chemioterapia e/o corticosteroidi ad alto dosaggio
- pazienti con HIV con CD4 <200 cells/microL hanno un'alta incidenza (97.5\1000) e sono ad più alto rischio anche quelli in terapia antiretrovirale (ART) rispetto alla popolazione generale<sup>8</sup>
- malattie autoimmunitarie (malattie del connettivo e MICI) soprattutto quelli sottoposti a terapie immunosoppressive, mentre quelli trattati con farmaci biologici non sembrano avere rischio aumentato per HZ<sup>9</sup>

<sup>8</sup> Veenst--ra J, Krol A, van Praag RM, et al. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. AIDS 1995; 9:1153.

<sup>9</sup> Marra F, Lo E, Kalashnikov V, Richardson K. Risk of Herpes Zoster in Individuals on Biologics, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, and/or Corticosteroids for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis 2016; 3:ofw205.



## L'incidenza di HZ è maggiore nei pazienti Immunocompromessi (IC) rispetto alla popolazione generale\*



HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IC, immunocompromesso; YOA, anni di età.

\*Popolazione totale da 18 anni. Età media 43 aa

Chen SY, et al. Infection. 2014;42:325-34.



## Il rischio di HZ aumenta con il declino della funzionalità del sistema immunitario<sup>1</sup>

### Invecchiamento del sistema immunitario (immunosenescenza)<sup>1</sup>

Adulti anziani  
(≥50 anni di età)



### Sistema immunitario compromesso (immunocompromessi)<sup>1</sup>

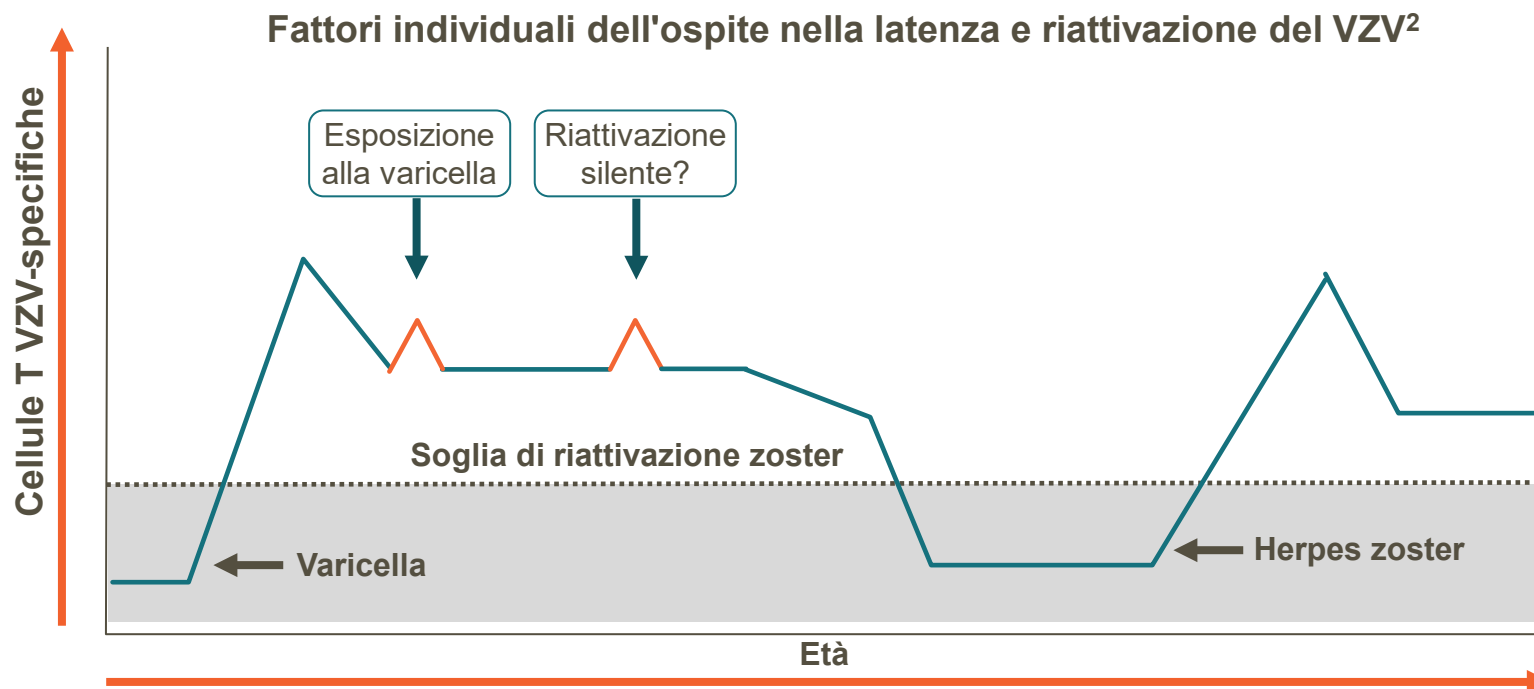
Pazienti in terapia con immunosoppressori,  
con condizioni di immunodeficienza o sottoposti  
a trapianto



1. Harpaz R, et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–30



## Il declino dell'immunità cellulo-mediata dovuto all'età è associato a un maggior rischio di HZ<sup>1</sup>



Il declino della funzionalità immunitaria legato all'età può anche limitare la risposta alla vaccinazione<sup>3</sup>

1. Kimberlin DW, et al. *N Engl J Med* 2007;356:1338-43; 2. Arvin A, *N Engl J Med* 2005;352:2266-67; 3. Dorrington MG, Bowdish DM. *Front Immunol* 2013;4:171





# Complicanze

## Herpes zoster oftalmico (HZO)

- Coinvolge la branca oftalmica del trigemino
- **Incidenza 8-20%, con sequele nel 50% dei casi se non trattato tempestivamente**
- Fase prodromica con cefalea e dolore unilaterale con ipoestesia dell'area oculare, tempia e regione frontale ipsilaterale
- Alla comparsa del rash può aversi congiuntivite, episclerite, uveite e cheratite, con possibile danno e perdita della vista
- Patognomoniche, quando presenti, le vescicole sulla punta, lato o radice del naso (segno di Hutchinson) per compromissione del n. nasociliare che innerva anche il globo oculare
- Può causare Necrosi acuta retinica (ARN), e la Necrosi retinica esterna progressiva (PORN) che portano a distacco retinico e possibile cecità.-



# Complicanze

## Ramsay Hunt syndrome (herpes zoster oticus)

- Meno frequente, esprime la riattivazione del VZV nel ganglio genicolato con compromissione dell'VII nervo cranico.
- Triade clinica: paralisi faciale omolaterale, otalgia e vescicole nel condotto uditivo esterno
- Sintomi accessori: alterazioni gusto (ipo e ageusia) e lesioni lingua nei due terzi anteriori, tinnito, ipoacusia e iperacusia, lacrimazione
- Possibili anche disturbi vestibolari che si associano a nausea, vomito e ipoacusia (caratteristico nei bambini) <sup>10</sup>.-

[10 Coulson S, Croxson GR, Adams R, Oey V. Prognostic factors in herpes zoster oticus \(ramsay hunt syndrome\). Otol Neurotol 2011;32:1025-30.](#)



# Complicanze

## **Herpes Zoster Disseminato**

- Definito dalla presenza di più di 20 lesioni oltre l'area del dermatomero interessato
- Più frequente nei pazienti immunocompromessi
- Frequente associazione con interessamento viscerale (polmonite, encefalite, epatite) a prognosi severa e associato ad alta mortalità specie nei trapiantati.

## **Mielite, Meningoencefalite, Encefalite Stroke Syndrome, Paralisi segmentaria e Neuropatia periferica motoria da Herpes Zoster**

- Rare, più comuni in pazienti immunocompromessi
- Ad esordio anche precoce, dopo la comparsa del rash, con disfunzione motoria, sensitive e autonoma.



# Complicanze

## Infezioni batteriche

Sono le complicanze più frequenti dopo la PHN

- Infezioni dei tessuti molli da Staphylococcus aureus e Streptococcus pyogenes
- Più frequente in immunocompromessi o grandi anziani <sup>11</sup>
- Possono manifestarsi cellulite, zoster gangrenoso e fascite necrotizzante.



# Complicanze

Ci sono tre fasi di dolore associate all'herpes zoster :

- La **nevralgia erpetica acuta**: dolore che precede o accompagna l'eruzione cutanea e che persiste fino a 30 giorni dalla sua insorgenza
- La **nevralgia erpetica subacuta**: dolore che persiste oltre la guarigione dell'eruzione cutanea ma che si risolve entro tre mesi dall'esordio
- La **nevralgia posterpetica o PHN** : dolore che persiste oltre i tre mesi dall'inizio dell'eruzione cutanea. -



# Nevralgia postherpetica o PHN

- È la complicanza più comune, si presenta nel 10% nella popolazione generale, ma l'incidenza aumenta con l'età fino al 30% negli over 80.
- **Caratteristiche predittive:** età superiore ai 50 anni, dolore iniziale più grave ed eruzione cutanea più estesa, localizzazione trigeminale o plesso brachiale, allodinia all'esordio
- Dolore di intensità almeno moderata (3 su scala in base 10), che persiste per tre mesi o più; .può occasionalmente durare per anni.
- Dolore che può essere
  - **costante o intermittente, senza uno stimolo**, definito come bruciante o lancinante, anche quotidiano
  - **referito ad uno stimolo sproporzionato nella risposta come nell'allodinia** (dolore evocato da stimoli lievi) o **nell'iperalgisia**.
  - insieme a zone di anestesia, parestesie o deficit di sensazione termica, tattile, dolorifica e vibratoria <sup>12</sup>



## L'HZ impatta negativamente sulla Qualità della Vita

- Numerosi dati mostrano che i parametri HRQoL\*
  - sono inversamente proporzionali ai livelli del dolore
  - hanno peggiori punteggi nei pazienti con PHN
  
- Impatto sulle relazioni sociali e sulla famiglia
  - fino al 50% dei pz con HZ e fino al 81% di quelli con PHN riporta conseguenze negative sui rapporti familiari/sociali



Livello di interferenza del dolore in diversi domini della salute (indagata con questionario ZBPI o simile)

Health state domains	HZ (mean scores)	PHN (mean scores)
General activity	3.8-4.4	3.1-5.7
Mood	3.4-4.5	3.4-5.9
Walking ability	1.7-4.0	1.7-5.8
Normal work	3.3-4.4	2.9-6.1
Social relations	2.1-3.5	2.1-5.4
Sleep	4.5-4.9	6.3-6.5
Enjoyment of life	3.6-4.0	3.8-5.2

Data from Bouhassira 2012 [15], Gater 2014 [50], Lukas 2012 [58], Serpell 2014 [14], Weinke 2010 [77].

HRQoL: health-related quality of life  
\* Indagati con questionari come SF-12, WQ-5D; SIQ



## Questi rischi di malattia si traducono in un importante impatto di sanità pubblica

- Rischio di PHN **5-30%**: oltre **il 30%** dei pz con PHN patiscono **dolore per oltre 1 anno<sup>5</sup>**
- Recidive **→1-6%<sup>5</sup>**
- Tasso di ospedalizzazione **→ 2-25/100.000 persone-anno<sup>5</sup>**

**157.000** nuovi casi in Italia

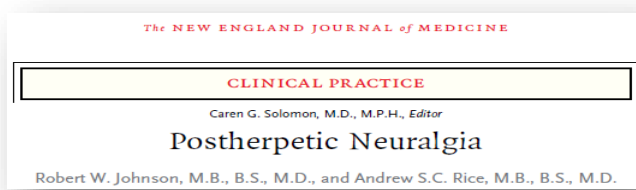
Nella sola popolazione europea  
>50aa 7-8/1,000:  
**>1.7 M** nuovi casi per anno

Il 20% circa sviluppa PHN:  
**260.000** casi per anno

Studio retrospettivo (population-based) condotto in 4 regioni sui soggetti ≥50 anni[Gialloreti 2010]







## La Neuralgia Posterpetica

- Gli Autori concludono che *il solo mezzo per prevenire* la PHN è la vaccinazione anti herpes zoster, che riduce l'incidenza sia di HZ che di PHN
  - La **PHN** è la più frequente complicanza cronica dello zoster
    - È un dolore neuropatico complesso
    - Produce sofferenza ed ha un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e sulla società
    - Può essere un fattore determinante nel modificare la condizione di una persona da autonomo ed indipendente a bisognoso di assistenza
  - Sono disponibili soltanto trattamenti sintomatici per la **PHN**:
    - Studi clinici hanno dimostrato che i farmaci producono un sollievo del dolore solo nel 50% dei soggetti
    - Eventi avversi sono comuni soprattutto in pazienti anziani in trattamento con altri farmaci



## Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019

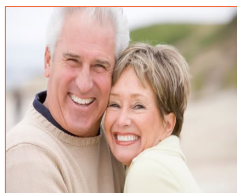
Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇔	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
DTPa** IPV		DTPa IPV		DTPa IPV			DTPa IPV				DTPa*** IPV	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B									(2)	
Hib		Hib		Hib			Hib									(3)	
Pneumococco		PCV		PCV			PCV								PCV+PPSV	(4)	
MPRV								MPRV			MPRV					(6)	
MPR								oppure MPR + V			oppure MPR + V					(5)	
Varicella																(6)	
Meningococco C								Men C <sup>§</sup>				Men ACWY coniugato				(7)	
Meningococco B**		Men B	Men B		Men B			Men B									
HPV												HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)	
Influenza															1 dose all'anno	(9)	
Herpes Zoster															1 dose#	(10)	
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)															
Epatite A																(11)	

	Cosomministrare nella stessa seduta
	Somministrare in seduta separata
	Vaccini per categorie a rischio



## Sfide per un vaccino anti-HZ

Un vaccino anti-HZ dovrebbe essere destinato alle due popolazioni principali più a rischio di HZ



Adulti  $\geq 50$  anni di età

Adulti IC  $\geq 18$  anni di età



### Obiettivi del programma



IC, immunocompromessi





GRAZIE  
PER L'ATTENZIONE

