



SIMPOSIO S.I.C.S.S.O. in S.O.I.

*Roma, 26 Novembre 2004*

# LA CHERATITE ERPETICA

Editore



I.N.C. Innovation-News-Communication®

---

SIMPOSIO S.I.C.S.S.O. in S.O.I.

*Roma, 26 Novembre 2004*

# LA CHERATITE ERPETICA

*Vincenzo Sarnicola, Luigi Conti,  
Chiara Signori, Alberto Montericcio,  
Luigi Fontana, Gabriella Parente,  
Giorgio Tassinari*

---

© Copyright 2004

**I.N.C. Innovation- News-Communication s.r.l.**

Via Troilo il Grande, 11 - 00131 Roma

Tel. 0641405454 - Fax 0641405453

E-mail: inc-innov@mclink.it - Web: inc-innov.com

**ISBN 88-86193-50-5**

**Progetto Grafico - Impaginazione**

I.N.C. Innovation-News-Communication s.r.l.

**Stampa**

Casa di Edizioni Tipografiche Artemisia

Via Poggio Fiorito, 1 - 00012 Guidonia (RM)

**Finito di stampare nel mese di Novembre 2004**

*Tutti i diritti sono riservati, in particolare il diritto di duplicazione e di diffusione, nonché il diritto di traduzione. Nessuna parte dell'Opera può essere riprodotta in alcuna forma, per fotocopia, microfilm, CD-Rom o altri procedimenti elettronici, senza il consenso scritto dell'Editore e degli Autori. Dati, figure, opinioni e affermazioni qui pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori e non dell'Editore. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con la scheda tecnica fornita dalla ditta produttrice.*



## CONSIGLIO DIRETTIVO



### **PRESIDENTE**

Prof. Vincenzo Sarnicola - Grosseto



### **VICEPRESIDENTE**

Prof. Carlo Sborgia - Bari



### **SEGRETARIO**

Dott. Diego Ponzin - Mestre



### **TESORIERE**

Dott. Luigi Conti - Grosseto

### **CONSIGLIERI**

Dott. Alberto Montericchio - Trapani

Dott. Vittorio Fossombroni - Firenze

Dott. Maurizio Bartolozzi - Grosseto



---

# INDICE

<i>Prefazione</i>	Pag.	7
<i>Introduzione</i>	"	9
<b>Capitolo 1</b>		
<b>LA CHERATITE ERPETICA DA HERPES SIMPLEX</b>	"	11
<i>Epidemiologia</i>	"	11
<i>Infezione</i>	"	14
<i>Classificazione, clinica e cenni di terapia</i>	"	16
<i>HSV-diagnostica</i>	"	31
<i>Herpes simplex e cheratoplastica perforante</i>	"	32
<i>La farmacologia antivirale</i>	"	36
<i>Resistenza dell'HSV alla terapia antivirale</i>	"	40
<i>HSV e vaccini</i>	"	40
<b>Capitolo 2</b>		
<b>LA CHERATITE ERPETICA DA HERPES ZOSTER</b>	"	45
<i>Blefarite e congiuntivite</i>	"	49
<i>Cheratite</i>	"	50
<i>Uveite</i>	"	54
<i>Episclerite e sclerite</i>	"	55
<i>Nevralgia posterpetica</i>	"	55
<i>Trattamento dell'herpes zoster oftalmico</i>	"	56



---

## PREFAZIONE

*Cari Colleghi e Soci S.I.C.S.S.O.,*

*l'esperienza dello scorso anno, con la pubblicazione della monografia su «Le ustio-causticazioni corneocongiuntivali da agenti chimici. Clinica e trattamento» è stata molto apprezzata, a tal punto che il Consiglio Direttivo ha deliberato di proporre la pubblicazione di una monografia, con cadenza annuale, in occasione del congresso S.O.I. di Novembre. Ovviamente, lo scopo didattico di ottemperare a una review bibliografica non può prescindere dalla scelta di temi di grande interesse per l'attività pratica dell'oftalmologo. E' questo il motivo per cui quest'anno il tema del Simposio S.I.C.S.S.O. in S.O.I. di Novembre, con relativa monografia, è stato «La cheratite erpetica». L'obiettivo del Simposio e della monografia è quello di riorganizzare la classificazione clinica come preliminare della più opportuna scelta terapeutica. L'esigenza di uniformare i vari quadri clinici ha seguito la logica dell'inquadramento patogenetico correlato al quadro clinico, dettando i criteri della terapia. Lo sforzo eseguito in tal senso ha tenuto conto di oltre centoventi voci bibliografiche e della rappresentazione iconografica di circa trenta immagini e/o schemi, al fine di oggettivare al massimo il messaggio didattico. Un ringraziamento particolare voglio indirizzare al Dott. Gilberto Rinaldi, Direttore Scientifico della Bruschettoni, per la generosità, e non solo scientifica, con la quale ha contribuito alla realizzazione di questa monografia, fornendo immagini e materiali che ci sono stati molto utili. Questa mia breve prefazione si conclude con il ricordo commosso della prematura perdita del nostro Vicepresidente Prof. Ferdinando Trimarchi. Era un caldo pomeriggio di Giugno, in occasione di quello che fu poi il primo Congresso S.I.C.S.S.O., quando il Prof. Trimarchi partecipò come Socio Fondatore alla realizzazione di questa Società che, in brevissimo tempo, sta conquistando ambiti traguardi nonché riscontri molto incoraggianti da parte di Soci e Colleghi. Il Prof. Trimarchi fu scelto come Socio Fondatore ed eletto Vicepresidente non solo per le sue capacità scientifiche, e ricordo che è stato il Prof. Trimarchi ad invogliare l'oftalmologia italiana alla cheratoplastica lamellare profonda, ma anche e soprattutto per la sua generosità nel trasmettere le proprie conoscenze, per la disponibilità con cui ha ricevuto numerosissimi Colleghi desiderosi di apprendere, per l'umiltà con la quale si proponeva, per la maestria chirurgica e per l'onestà scientifica che non risparmiava a noi tutti.*

**Vincenzo Sarnicola**



---

# Introduzione

La cheratite erpetica rappresenta uno dei problemi clinici oftalmologici più severi a causa della sua elevata potenzialità a determinare un'invalidità permanente del visus per la perdita della trasparenza corneale.

L'agente biologico più comune dell'infezione corneale è l'*herpes simplex virus*, un virus a DNA appartenente alla famiglia degli *herpesviridae*.

Attualmente sono riconosciuti 8 tipi di herpes virus umani:

- L'herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) e di tipo 2 (HSV-2).
- Il virus varicella-zoster (VZV), il citomegalovirus (CMV).
- Il virus di Epstein-Barr (EBV).
- Tipo 6 (HSV-6, associato alla febbre dei 3 giorni di Glanzmann).
- Tipo 7 (HSV-7, associato alla febbre di Glanzmann e a convulsioni febbrili).
- Tipo 8 (HSV-8, associato al sarcoma di Kaposi e a linfomi).

Tutti gli herpes virus umani probabilmente si sono differenziati da un antenato comune circa un milione di anni fa. Essi sono composti da un *core*, costituito

da DNA a doppia catena, da un *capside*, che avvolge il genoma virale, da un *tegumento*, composto da proteine e da un *involutro*, contenente fosfolipidi ospite-specifici derivanti dalla membrana nucleare della cellula ospite (Fig. 1).

Al pari degli altri virus, una volta penetrati nel corpo umano, gli herpes virus necessitano della cellula ospite per replicarsi. Il processo di replicazione avviene attraverso la fase di *adesione* alla super-

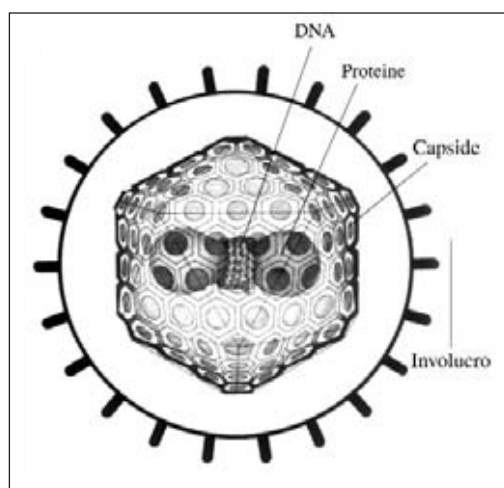


Fig. 1

Disegno schematico della struttura virale dell'*herpes*.

ficie cellulare e la fase di *penetrazione* per fusione dell'involucro e del tegumento con la membrana cellulare. Il nucleocapside denudato raggiunge il citoplasma della cellula ospite (*fase dell'esposizione dell'acido nucleico virale - uncoating*). All'interno della cellula il nucleocapside si dissolve e il DNA virale penetra nel nucleo. Iniziano così i processi di trascrizione e di produzione proteica con *assemblaggio dei componenti capsidici e formazione dei virioni*. Infine, avviene la

fuoriuscita dalla cellula del virus neofornato per gemmazione (*Fig. 2*).

La durata del ciclo di replicazione per gli herpes virus simplex e per il varicella-zoster è di 18-20 ore. Le proteine virus specifiche che si producono nel corso della moltiplicazione virale possiedono determinanti antigenici e stimolano la reazione immunitaria nell'organismo infetto. Essi vengono utilizzati in diagnostica per accertare la presenza della pregressa infezione virale.

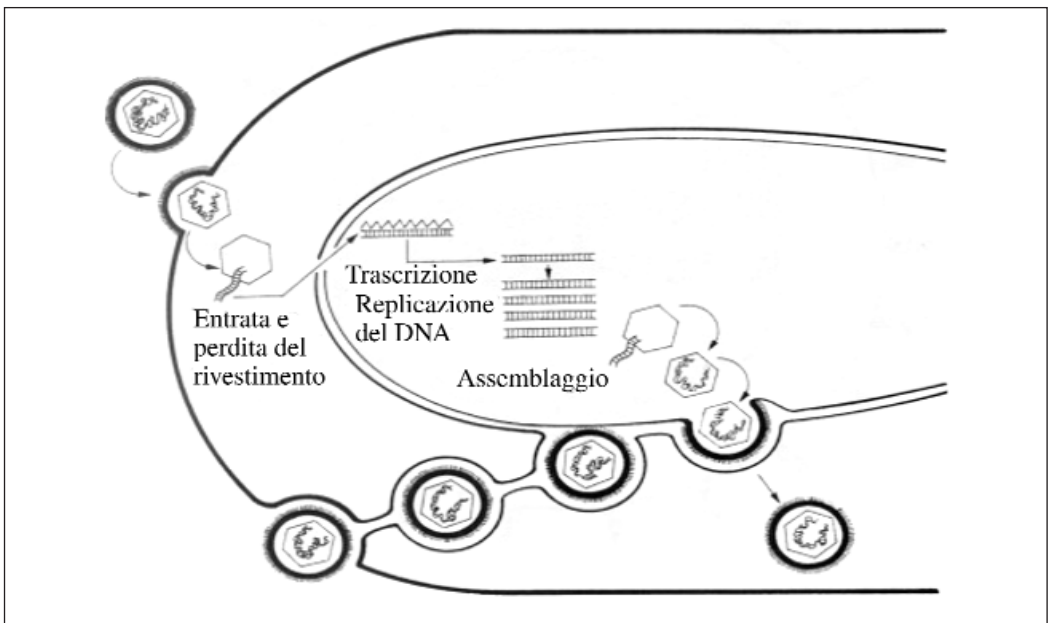


Fig. 2

Disegno schematico delle fasi di replicazione virale erpetica.

# La cheratite erpetica da Herpes Simplex

Vincenzo Sarnicola, Luigi Conti, Chiara Signori, Alberto Montericcio\*

U.O. di Oculistica - Clinica Oculistica - Ospedale Misericordia - Grosseto

\*Libero professionista - Villa Verde - Trapani

La cheratite erpetica da herpes simplex (HSV) causa un ampio spettro di malattie che includono infezioni primarie e recidivanti, quali la gengivo-stomatite, l'herpes labiale e genitale, le infezioni neonatali e congenite, l'eczema in pazienti con dermatite atopica, il patericcio, le infezioni viscerali in pazienti immunocompromessi, le encefaliti e l'eritema multiforme. Inoltre, pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o di organo, a chemioterapia e pazienti HIV positivi possono sviluppare lesioni multiple ed estese da HSV con possibile interessamento viscerale.

Le manifestazioni cliniche oculari dell'infezione da HSV possono interessare palpebre, congiuntiva, cornea, uvea e retina. La cheratite rappresenta la manifestazione più comune dell'infezione erpetica.

L'HSV è un virus panendemico. Gli uomini rappresentano l'unico serbatoio del virus. L'HSV è stato ritrovato mediante l'uso della PCR nei gangli trigeminali del 18,2% di cadaveri umani al di sotto di 20 anni e circa nel 100% di cadaveri con età superiore a 60 anni. Esistono due sierotipi di herpes simplex virus: HSV-1, classicamente associato all'infezione orofaciale, è l'agente causale più comune dell'infezione oculare e l'HSV-2, associato all'infe-

zione genitale. L'HSV-1 è stato ritrovato più frequentemente nei gangli trigeminali, mentre l'HSV-2 nei gangli sacrali. Un recente studio, però, confuta questa tesi perché ambedue i sierotipi sono stati ritrovati nella maggior parte dei gangli spinali, indicando che non esiste un sito di preferenza del virus e suggerendo l'esistenza di fattori locali che spiegano la ricorrenza del tipo 1 nell'area orofaciale e del tipo 2 nell'area genitale.

Il periodo di incubazione dell'infezione primaria varia da 1 a 28 giorni. L'HSV è contagioso durante il periodo asintomatico e per 5-10 giorni dopo la comparsa delle lesioni cutanee o mucose.

## EPIDEMIOLOGIA

Gli studi clinici sottostimano molto l'incidenza e la prevalenza dell'infezione, perché più dei 2/3 delle infezioni sono asintomatiche o misconosciute (*Tab. 1*). Alcuni lavori hanno evidenziato che le infezioni primarie sono clinicamente manifeste nell'1-6% dei casi. Nel 33% dei casi, l'infezione da HSV si manifesta come infezione recidivante. L'HSV-1 e 2 possono essere trasmessi da pazienti asintomatici, causando infezioni

## TABELLA I

### NOTE EPIDEMIOLOGICHE

- Incidenza e prevalenza sottostimata (2/3 delle infezioni asintomatiche o misconosciute).
- Incidenza annua 20,7:100.000 persone sec. lo studio di Rochester.
- Incidenza 6 volte maggiore in occhi operati di PK per patologia non erpetica.
- Nuovi episodi annuali 8,4:100.000 persone sec. lo studio di Rochester.
- Prevalenza 149:100.000 sec. lo studio di Rochester.
- HSV-1 agente causale più comune.
- Sesso maschile più colpito.
- 21% di tutte le congiuntiviti acute sono di natura erpetica.
- Forme bilaterali nel 12% (soggetti immunodepressi, atopici).
- Recidive: 20% a 2 anni, 40% a 5 anni, 67% a 7 anni.
- Forme più severe nei bambini.
- L'aciclovir riduce la frequenza delle recidive.

primarie o ricorrenti. La localizzazione geografica, le condizioni socio-economiche e l'età influenzano la prevalenza dell'HSV-1. Poiché l'HSV-1 è trasmesso principalmente attraverso il contatto con secrezioni orali infette o attraverso lesioni cutaneo-mucose, l'incidenza e la prevalenza sono influenzate dall'affollamento, dalla scarsa igiene e dall'età. Bambini, adulti sieropositivi e persone senza anamnesi positiva per herpes labiale periodicamente secernono con la saliva l'HSV, rappresentando la maggiore fonte di infezione. Il rischio di contrarre l'infezione è direttamente proporzionale al titolo del virus diffuso, che di solito è maggiore nel paziente sintomatico. Poiché il numero di pazienti asintomatici supera di gran lunga quello dei pazienti con patologia sintomatica, la diffusione da pazienti asintomatici rappresenta la modalità di trasmissione in assoluto più frequente. La diffusione asintomatica dell'HSV-1 nelle secrezioni oro-

faringee avviene in maniera intermittente in circa l'80% delle persone infette.

La prevalenza specifica degli anticorpi anti HSV-1 in relazione all'età è diminuita durante gli ultimi quaranta anni nei paesi industrializzati. Nelle popolazioni meno agiate, il 70-80% della popolazione è infetta dall'adolescenza, mentre nelle classi medie o nei paesi sviluppati in molti pazienti sono stati ritrovati gli anticorpi per la prima volta ad un'età avanzata.

Accurati dati epidemiologici sono quelli riportati dall'*Herpetic Eye Disease Study* (HEDS), dal Moorfields Hospital di Londra e dalla Clinica Mayo di Rochester in Minnesota.

Lo studio di Rochester del 1988 riporta che l'incidenza annua nel mondo dell'HSV oculare è di 20,7 per 100.000 persone, mentre in Danimarca è stimata da 5,9 a 12 per 100.000 persone per anno ed in Croazia di 4,1. Tale incidenza diventa sei volte

maggiore in occhi sottoposti a trapianto di cornea per patologia corneale non erpetica (120 per 100.000 persone per anno). La stima di nuovi episodi in un anno, secondo lo studio di Rochester, è di 8,4 per 100.000 persone, mentre la prevalenza è di 149 su 100.000 persone.

Uno studio tedesco del 1978 compara l'incidenza della patologia oculare degli adulti causata da HSV-1 *versus* quella causata da HSV-2. In un gruppo di 457 pazienti, l'isolamento e la tipizzazione virale rivela 154 pazienti affetti dal tipo 1 e 3 dal tipo 2. Vi è un *case report* di infezione simultanea corneale da HSV-1 e 2 in un paziente affetto da AIDS.

Molti studi hanno esaminato il ritmo legato alle stagioni della malattia erpetica oculare, riportando una maggiore ricorrenza durante i mesi invernali (novembre-febbraio). Il sesso maschile è risultato maggiormente colpito del sesso femminile. L'età media è variabile da casistica a casistica.

Le infezioni oculari primarie si manifestano principalmente con l'interessamento congiuntivale e/o degli strati superficiali corneali. Lo studio del Moorfields Hospital riporta una moderata o severa congiuntivite nell'84%, una blefarite nel 38%, un'ulcera dendritica nel 15% e una cheratite stromale nel 2% dei casi. Circa il 21% di tutte le congiuntiviti acute riconoscono un'eziologia erpetica. Nello studio di Rochester il coinvolgimento congiuntivale e/o palpebrale è del 54%, quello degli strati superficiali corneali del 63%, degli strati corneali profondi del 6% e dell'uvea del 4% dei casi. Comunemente l'infezione è monolaterale, ma può essere bilaterale. I fattori favo-

renti il verificarsi della patologia bilaterale sono lo stato atopico, l'infezione da HIV ed altre forme di immunosoppressione. Uno studio giapponese riporta la bilateralità nel 9,4% dei casi, lo studio di Rochester nell'11,9%.

La cheratite tende ad essere più severa nei bambini con una maggiore incidenza di ulcera a carta geografica e di cheratiti stromali con esiti invalidanti il visus.

Le forme recidivanti si presentano solitamente con le stesse caratteristiche dell'infezione primaria e possono essere scatenate da vari fattori come la febbre, i cambiamenti ormonali, l'esposizione a raggi ultravioletti, stress di tipo psicologico, traumi oculari, manipolazioni del trigemino, chirurgia bulbare. Lo studio del Moorfields Hospital riporta il 32% di forme recidivanti: nel 49% dei casi l'episodio è singolo, nel 40% la frequenza della recidiva è di 2-5, nell'11% di 6-15 episodi. L'intervallo tra le recidive diminuisce con il tempo. L'incidenza delle recidive è maggiore nei soggetti con interessamento importante della congiuntiva durante l'infezione oculare primaria, mentre la severità dei segni corneali non influenza l'incidenza della ricorrenza. La recidiva interessa soprattutto la congiuntiva e le palpebre, meno la cornea (31%). Dei pazienti con cheratite primaria, il 40% sviluppa un episodio di recidiva di cheratite epiteliale entro 5 anni; il 21% più di uno. Il 25% presenta una cheratite stromale ed il 5% un aumento della pressione intraoculare. Lo studio di Rochester indica che le recidive dopo un anno sono del 9,6%, dopo 2 anni del 22,9%, dopo 5 anni del 36% e dopo 20 anni del 63,2%. Altri

studi riportano episodi di recidiva a 2 anni tra il 22,9 e il 33%, a 5 anni del 40% e a 7 anni del 67%. La forma predominante di recidiva nel lavoro di Rochester è stata la cheratite dendritica. In generale, lo studio di Rochester conclude che i pazienti sono colpiti da una recidiva dello stesso tipo della forma primaria.

L'andamento clinico dell'infezione oculare erpetica non è condizionato da uno stato concomitante di immunocompromissione, come constatato in pazienti sieropositivi per l'HIV, il citomegalovirus e il virus della varicella-Zoster, ad eccezione di una maggiore percentuale di recidive. Lo studio HEDS riporta i dati riguardo l'efficacia farmacologica nel ridurre l'incidenza delle recidive. In un gruppo di 703 pazienti con un primo episodio di herpes oculare è stato somministrato aciclovir orale e placebo. La recidiva si è verificata nel 19% dei pazienti trattati con aciclovir e nel 32% nei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ). La recidiva della patologia stromale è avvenuta nel 14% dei pazienti trattati con l'antivirale e nel 28% di quelli trattati con placebo ( $p = 0,005$ ). È stato così stabilito il benefico effetto dell'aciclovir. Gli studi precedenti all'uso dell'aciclovir orale riportano che le recidive in pazienti con progressa cheratite stromale variavano dal 27% al 64% nell'arco dei 2 anni. La somministrazione di aciclovir orale, invece, non si è dimostrata efficace nel prevenire la susseguente cheratite stromale o l'irite in pazienti con cheratite epiteliale, né nel trattamento della cheratite stromale stessa. Gli steroidi topici, invece, riducono la persistenza e la progressione dell'infiammazione stromale e non

umentano significativamente il rischio di recidiva epiteliale.

## INFEZIONE

L'infezione umana da herpes simplex determina lo sviluppo di anticorpi e di immunità cellulo-mediata (linfociti T helper, linfociti T citotossici e linfociti T di memoria). Ciò serve a proteggere l'organismo infetto dalla disseminazione della malattia. La risposta immune all'herpes virus è relativamente efficace nel proteggere l'organismo dalla malattia. Caratteristicamente, l'HSV, così come gli altri herpes virus, divengono latenti nell'ospite infetto, potendosi riattivare e causare manifestazioni cliniche ricorrenti frequenti nonostante il sistema immunitario innato ed acquisito dell'ospite sia sano.

La superficie oculare e il film lacrimale rappresentano il sistema di difesa innato dell'organismo. L'herpes virus che viene a contatto con la superficie oculare inizialmente si trova sospeso nel film lacrimale, che rappresenta la prima linea di difesa dell'occhio. La costante produzione di lacrime, il loro flusso verso le vie lacrimali, la presenza di sostanze antivirali come il lisozima, le IgA secretorie, il complemento, la lattato deidrogenasi, l'amilasi, la perossidasi e gli interferoni  $\alpha$  e  $\beta$  possono prevenire l'infezione virale della superficie oculare. Tuttavia, questa prima linea di difesa non è sempre una barriera impenetrabile. L'epitelio corneale intatto rappresenta una barriera fisica molto valida nei confronti delle infezioni microbiche. L'HSV per replicarsi ha

bisogno di cellule metabolicamente attive, per cui gli strati più esterni dell'epitelio corneale non rappresentano fonti energetiche utili alla replicazione virale, in quanto sono cellule terminali, già differenziate e con breve ciclo vitale. Però, può accadere che il virus, dopo aver superato l'ostacolo del film lacrimale, penetri nell'epitelio corneale e si replichi negli strati più profondi e metabolicamente più utili.

In seguito all'infezione primaria, si verifica una reazione infiammatoria, caratterizzata da un infiltrato di polimorfonucleati (PMNs), macrofagi e linfociti. In realtà, i PMNs rappresentano parte delle difese innate, non acquisite dell'organismo, e con i macrofagi nella fase acuta dell'infezione fungono da cellule «spazzino». Esse innescano la cascata immunologica mediante la produzione di chemochine che richiamano i linfociti ed esprimono antigeni virali, che vengono riconosciuti dai linfociti T presenti. È verosimile che durante l'infezione corneale le cellule di Langerhans e i macrofagi fagocitano i virus e le cellule da esso infettate, trasportino questi antigeni ai linfonodi regionali ed alla milza, presentandoli ai linfociti T antigene-specifici. L'immunità acquisita in seguito all'infezione primaria corneale è caratterizzata, quindi, dalla presenza di cellule T che risiedono nel tessuto prossimo al sito di origine dell'infezione e da cellule T e B che possiedono memoria specifica per gli antigeni virali circolanti nel sangue e nella linfa.

Durante l'infezione primaria corneale, l'immunità cellulo-mediata è garantita dai linfociti T-helper CD4+ e dai linfociti T citotossici CD8+, che sono cellule antigene

specifiche per l'HSV. Molto probabilmente, una frazione di queste cellule persiste nei pazienti creando una memoria immunologica che può provvedere ad una rapida risposta al momento della riattivazione virale o di una nuova infezione. Queste cellule sono presenti a livello corneale durante l'infezione e verosimilmente migrano nei linfonodi regionali o circolano nel sangue e nella linfa al termine del processo infettivo. Numerosi studi istopatologici di cornee umane indicano che la presenza di cellule linfoidi nella cornea infetta è un fenomeno transitorio. CD4+, CD8+, macrofagi e un aumentato numero di cellule di Langerhans sono stati trovati durante la fase acuta dell'infezione, mentre non sono più presenti al termine. Numerosi studi hanno dimostrato che l'infezione ricorrente della cornea determina una rapida ed intensa infiltrazione di cellule mononucleate, quali i linfociti T antigene specifici, i macrofagi e le cellule *natural killer* (NK). La rapida mobilitazione delle cellule di memoria provvede ad una veloce risposta conseguente all'infezione secondaria. Le cellule NK e i macrofagi, indipendentemente dall'attivazione dei linfociti T, rappresentano un'importante componente della resistenza e della risoluzione dell'infezione erpetica. ***Paradossalmente, ci sono circostanze in cui il meccanismo di difesa acquisito immunologico diviene immunopatogenico.*** Ciò risulta evidente nella cheratite erpetica stromale immune, caratterizzata da bassi livelli virali che rappresentano uno stimolo cronico ai linfociti T antigene-specifici. Si pensa che i linfociti T riconoscano gli antigeni virali a livello dei cheratociti stromali

e agiscono attraverso meccanismi citotossici. La cheratite stromale immune è caratterizzata dalla sua cronicità, dalla durata (settimane, mesi), dalla sua non responsabilità alla terapia con farmaci antivirali e dalla relativa efficacia degli steroidi.

L'infezione è caratterizzata, quindi, da due eventi chiave: penetrazione del virus e immunità antigene-specifica acquisita. Il virus infetta i nervi terminali che si trovano nell'epitelio corneale e, tramite un flusso retrogrado, viene trasportato ai gangli cervicali superiori e trigeminali dove sono situati i neuroni che innervano la superficie oculare, relativamente protetta dalle risposte immunitarie dell'ospite. Il virus può rimanere in uno stato di latenza anche per l'intera durata della vita dell'organismo; più spesso, però, avviene che il virus possa riattivarsi e causare un'infezione ricorrente dell'organo o del tessuto interessato primariamente o di altre sedi innervate dalla branca nervosa. L'infezione acuta virale determina l'instaurarsi dell'immunità acquisita. In animali da esperimento è stato dimostrato che, in seguito ad infezione da HSV-1, si ha la comparsa di Ig 7-10 giorni dall'iniziale infezione. Durante questo periodo si sviluppa anche l'immunità cellulo-mediata.

## **CLASSIFICAZIONE, CLINICA E CENNI DI TERAPIA**

Da un punto di vista diagnostico e terapeutico, la cheratite da virus herpes simplex è una delle sfide più difficili con cui si confronta l'oculista. La cheratite da HSV si

può presentare con una varietà di manifestazioni cliniche sia di tipo infettivo che immunitario, che possono interessare tutti gli strati corneali. Nella maggior parte dei sistemi di classificazione di questa patologia corneale si evidenziano notevoli incongruenze (*Tab. II*). Una stessa manifestazione clinica viene inquadrata con nomi differenti; ad esempio, termini come cheratite interstiziale, cheratite disciforme, edema disciforme, cheratite stromale erpetica, cheratite non-necrotizzante ed altro vengono usati indifferentemente per catalogare reazioni infettivo-immunologiche diverse tra loro. Un unico termine è usato per essere attribuito a due manifestazioni cliniche completamente diverse: per esempio con «cheratite disciforme» si descrive sia una reazione immune nello stroma corneale da ritenzione virale o da alterata risposta antigenica, sia una reazione infiammatoria dell'endotelio corneale. Queste contraddizioni nell'attuale classificazione rendono più difficoltosa la diagnosi, l'inquadramento fisiopatologico e quindi il trattamento della cheratite da VHS. Non essendoci coerenza tra classificazione clinica, fisiopatologia e terapia, Holland e Schwartz propongono una classificazione basata sull'anatomia e la fisiopatologia delle varie manifestazioni della cheratite da VHS, evidenziando il livello di interessamento della cornea, e la causa dell'infiammazione che può essere fondamentalmente di natura infettiva o immunologica, collegando il tutto ad un razionale approccio terapeutico.

Questa classificazione permette una maggior comprensione dei processi patologici e di ottenere un miglioramento diagnostico

**TABELLA II**

**CLASSIFICAZIONI DELLA CHERATITE DA VHS: TERMINOLOGIA CLASSICA  
VERSUS CLASSIFICAZIONE DI HOLLAND E SCHWARTZ**

<b>Quadro clinico</b>	<b>Classificazione storica</b>	<b>Classificazione attuale di Holland e Schwartz</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezione acuta dell'epitelio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dendrite</li> <li>• Cheratite epiteliale erpetica</li> <li>• Herpes epiteliale infettivo</li> <li>• Cheratocongiuntivite limbare</li> <li>• Cheratopatia epiteliale punctata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite epiteliale infettiva (ad es. vescicole corneali, ulcera dendritica, ulcera geografica, ulcera marginale)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalia epiteliale e possibile ulcerazione stromale dovuta ad un danno dell'innervazione corneale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcera trofica</li> <li>• Ulcera neurotrofica</li> <li>• Ulcera metaerpetica</li> <li>• Ulcera indolente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratopatia neurotrofica (ad es. erosioni epiteliali punctate, ulcera neurotrofica)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasione virale attiva dello stroma corneale con grave infiammazione secondaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite virale necrotizzante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite stromale necrotizzante</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazione immune all'interno dello stroma corneale da ritenzione virale o alterata risposta antigenica dell'ospite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite interstiziale ulcerante</li> <li>• Cheratite interstiziale</li> <li>• Cheratite disciforme</li> <li>• Edema disciforme</li> <li>• Cheratite stromale erpetica</li> <li>• Cheratite disciforme erpetica</li> <li>• Cheratite stromale</li> <li>• Cheratite stromale non necrotizzante</li> <li>• Anello immune</li> <li>• Anello di Wessely</li> <li>• Vasculite limbare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite stromale immune</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazione infiammatoria dell'endotelio corneale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite disciforme</li> <li>• Edema disciforme</li> <li>• Malattia disciforme con endotelite</li> <li>• Endotelite disciforme centrale</li> <li>• Endotelite periferica</li> <li>• Cheratouveite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endotelite (ad es. disciforme, diffusa, lineare)</li> </ul>

e terapeutico.

La cheratite erpetica viene classificata in 4 forme cliniche (*Tab. III*):

- Cheratite epiteliale infettiva.
- Cheratopatia neurotrofica.
- Cheratite stromale.
- Endotelite.

La cheratite epiteliale infettiva comprende le vescicole corneali, l'ulcera dendritica, l'ulcera geografica e l'ulcera marginale. Tutte queste manifestazioni sono causate fondamentalmente dalla replicazione virale attiva all'interno dell'epitelio.

La cheratopatia neurotrofica include le erosioni epiteliali puntate e l'ulcera neurotrofica. L'etiologia delle manifestazioni presenti all'interno di questo gruppo è originariamente multifattoriale, sia infettiva che immunologica, ma è il danno fisiopatologico neurotrofico a caratterizzarla.

La cheratite stromale è suddivisa in cheratite stromale necrotizzante di natura infettiva e in cheratite stromale immune che è in

vece di origine immunologica.

L'endotelite è caratterizzata principalmente dalla risposta infiammatoria dell'endotelio con possibile componente infettiva. L'endotelite può presentarsi come forma disciforme, diffusa o lineare.

Un'attenta valutazione e conoscenza di ciascuna delle manifestazioni cliniche della cheratite da VHS appare fondamentale per il trattamento appropriato di questa patologia.

#### CHERATITE EPITELIALE INFETTIVA

La cheratite epiteliale infettiva comprende le vescicole corneali, l'ulcera dendritica, l'ulcera geografica e l'ulcera marginale.

Le più precoci lesioni epiteliali sono *piccole vescicole* a livello epiteliale che in passato erano state descritte come cheratopatia epiteliale punctata. Infatti un attento esame di queste lesioni mostra vescicole piccole e

**TABELLA III**

<b>Cheratite epiteliale infettiva</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vescicole corneali</li><li>• Ulcera dendritica</li><li>• Ulcera geografica</li><li>• Ulcera marginale</li></ul>
<b>Cheratopatia neurotrofica</b>	
<b>Cheratite stromale</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cheratite stromale necrotizzante</li><li>• Cheratite stromale immune</li></ul>
<b>Endotelite</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Disciforme</li><li>• Diffusa</li><li>• Lineare</li></ul>

trasparenti che corrispondono all'eruzione vescicolare che si osserva sulla pelle o sulle mucose in altre sedi del corpo. Molti pazienti con cheratite epiteliale infettiva ricorrente hanno queste vescicole, negli stadi precoci di una recidiva, di solito prima dell'esame da parte dell'oculista. In alcune ore queste vescicole si trasformano nelle tipiche ulcere dendritiche e geografiche. In alcuni pazienti, specialmente quelli che sono immunocompromessi, la cheratite infettiva si arresta allo stadio delle vescicole. In questi casi le vescicole, più facilmente, possono evolvere in una lesione dendritica che non capta la fluoresceina (colorazione negativa).

La più comune rappresentazione della cheratite da HSV è, però, l'*ulcera dendritica*, termine derivato dal greco «dendron» che significa albero (Fig. 3). L'*ulcera dendritica* è una vera e propria ulcera che si ap-

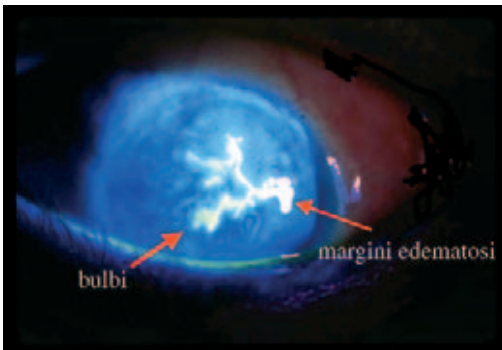


Fig. 3

*Ulcera dendritica. La lesione si approfondisce oltre la membrana basale (ulcera) ed è di aspetto dendritiforme. Termina con formazioni bulbari contenenti il virus, i margini sono edematosi e sollevati. La diagnosi differenziale viene fatta con le lesioni dendritiformi, come le abrasioni corneali traumatiche. In questi casi i margini sono sollevati e la lesione non si approfondisce oltre la membrana basale.*

profondisce oltre la membrana basale. Il termine di *ulcera dendritica* definisce bene sia l'importanza che la forma della lesione. Molte lesioni corneali possono essere classificate come «dendritiche» o «dendritiformi», come le epiteliopatie che si vedono durante i processi di riparazione corneale dopo un'*ulcera dendritica* (epiteliopatia dendritica), l'abrasione corneale traumatica, lo pseudodendrite nella cheratite da varicella zoster e negli stadi precoci della cheratite da *Acanthameba*, ma vanno distinte dall'*ulcera dendritica* che è una vera e propria ulcera.

Le caratteristiche dell'*ulcera dendritica* includono una lesione lineare che si dirama con espansioni terminali e bordi epiteliali rilevati che contengono il virus vivo. E' questa la caratteristica clinica che consente la diagnosi differenziale con le altre forme dendritiche. Questa lesione rappresenta la progressione della patologia dallo stadio delle vescicole corneali. Difetti epiteliali guariti da poco, sono spesso confusi con ulcere dendritiche da HSV, ma possono essere differenziati poiché sono rilevati piuttosto che ulcerati e non si colorano con fluoresceina.

Le ulcere dendritiche da VHS possono dar luogo ad un epitelio anomalo per diverse settimane dopo che l'*ulcera* si è chiusa. Questa condizione viene indicata come epiteliopatia dendritica da VHS e si presenta dendritica solo nella forma perché non è ulcerata e rappresenta semplicemente la guarigione dell'epitelio dopo l'infezione. L'effetto tossico della medicazione antivirale sulla guarigione dell'epitelio, può inoltre contribuire alla formazione di que-

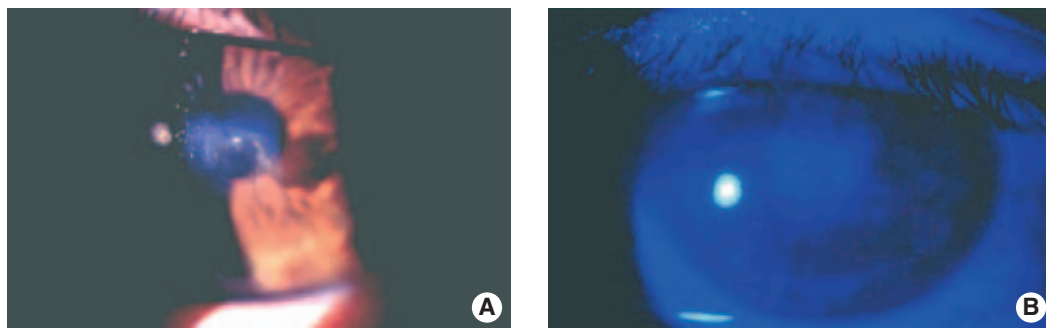


Fig. 4

*Lesione pseudodendritica. L'aspetto dendritiforme della lesione non si accompagna a captazione della fluoresceina. Si tratta di un quadro di guarigione dell'ulcera dendritica, in cui l'epitelio è anomalo e può confondersi con una lesione attiva. L'aspetto epiteliale è favorito dall'effetto tossico dei farmaci antivirali.*

sta epiteliopatia. La colorazione con fluoresceina evidenzia un'assenza di captazione per tutta la lunghezza della lesione dendritica e può confondere l'oculista sulla persistenza dell'ulcera dendritica iniziale (Fig. 4).

Un allargamento dell'ulcera dendritica che sia maggiore della sua lunghezza, viene definita *ulcera geografica*. Questa lesione può essere considerata come un'ulcera dendritica allargata e, come per l'ulcera dendritica, si tratta di una vera ulcera che si estende dall'epitelio al di sotto della membrana di Bowman (Fig. 5). Si presenta caratteristicamente con i bordi epiteliali rigonfi che contengono il virus vivo. Essi appaiono dentellati e ciò rappresenta un criterio importante di diagnosi differenziale con abrasioni corneali in fase di guarigione e con la cheratopatia neurotrofica, i cui bordi tendono ad essere piani e netti. Un'altra manifestazione della cheratite epiteliale infettiva è l'*ulcera marginale* (Fig. 6). Anch'essa deriva da un'attiva replicazione virale come l'ulcera dendritica. La vicinanza

di questa lesione al limbus, con il suo corredo di vasi satelliti, rende conto della tipicità di questa manifestazione clinica. La lesione epiteliale è rapidamente infiltrata da leucociti provenienti dai vicini vasi limbari. Il tipico quadro risulta rappresentato da un infiltrato stromale anteriore sottostante l'ulcera e dalla reazione limbare adiacente. Un'attenta osservazione può mostrare un'ulcera dendritica sovrastante l'infiltrato

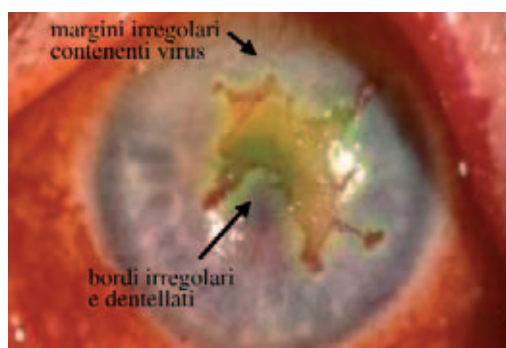


Fig. 5

*Ulcera a carta geografica. I margini sono irregolari con bordi dentellati. Essi contengono il virus. L'ulcera neurotrofica e l'abrasione corneale si differenziano per i margini lisci.*

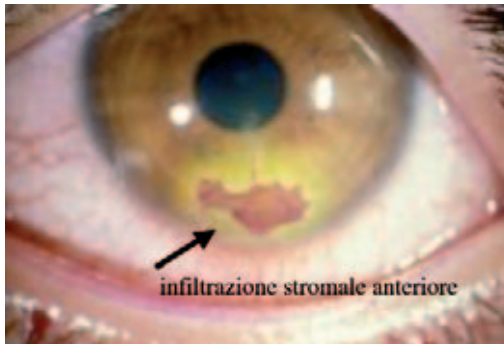


Fig. 6

*Ulcera marginale. L'ulcera è in prossimità del limbus. E' presente spesso infiltrazione stromale di leucociti. Caratteristicamente è più sintomatica delle altre lesioni epiteliali per la sua prossimità al limbus e per l'infiltrazione perilesionale. Caratteristicamente risponde meno bene alla terapia antivirale e meglio all'associazione con terapia steroidea a causa della componente infiammatoria di origine limbare.*

stromale ma, in alcuni pazienti, l'ulcera può essere priva della tipica forma dendritica. I pazienti con ulcera marginale da HSV sono tipicamente più sintomatici di quelli con ulcera dendritica centrale a causa dell'intensa infiammazione associata alla lesione marginale. Questa lesione risulta più difficile da trattare rispetto all'ulcera dendritica centrale. Essa risponde meno bene al trattamento antivirale. Alcuni pazienti richiedono l'uso di corticosteroidi topici dopo diversi giorni di trattamento antivirale per sopprimere la reazione immune. L'ulcera marginale da HSV è una patologia piuttosto rara e poco diagnosticata perché spesso viene confusa con una patologia marginale (catarrale) da stafilococco. Se trattata impropriamente con antibiotici topici e specialmente con corticosteroidi topici in fase precoce, questa lesione può progredire centralmente.

Un'ulcera dendritica o geografica può guarire senza esiti, altre volte determina la formazione di una epiteliopatia dendritica. E' importante enfatizzare che questa lesione non è sostenuta da un'infezione attiva. Una sequela della cheratite epiteliale infettiva, che può essere causa di deficit visivo, è rappresentata dalla cicatrizzazione stromale che può presentarsi sia in forma lieve come «figure fantasma» o «impronte» di colore grigio chiaro, sia in forma più grave come densa cicatrizzazione stromale accompagnata da assottigliamento e riduzione della visione. Un altro esito della cheratite epiteliale infettiva è la malattia stromale che può essere sia infettiva che immune.

#### Terapia

In caso di cheratite epiteliale infettiva, si deve utilizzare l'aciclovir per via topica e per via generale. L'uso degli antibiotici locali è utile in caso di sospetto di infezione batterica. E' controindicato l'utilizzo di steroidi. Diverso è l'approccio terapeutico nell'ulcera marginale. La vicinanza al limbus di tale lesione coinvolge rapidamente fenomeni immunologici ed è quindi indicato l'utilizzo degli steroidi non appena la lesione epiteliale tende a rimarginare con l'uso degli antivirali al fine di controllare la reazione immunologica-infiammatoria.

#### CHERATOPATIA NEUROTROFICA

I pazienti che hanno avuto una cheratite epiteliale infettiva possono sviluppare una cheratopatia neurotrofica. Questa entità clinica è unica in quanto non riconosce una patoge-

nesi né infettiva né virale. Più precisamente deriva da un danno dell'innervazione corneale che determina una ridotta secrezione lacrimale e una diminuzione della frequenza dell'ammiccamento palpebrale. La cheratopatia può essere esacerbata dall'uso cronico di medicazioni topiche, tra cui i farmaci antivirali. Le manifestazioni precoci della cheratopatia neurotrofica sono le irregolarità della superficie corneale e la perdita della normale specularità corneale. Possono in seguito svilupparsi erosioni punctate epiteliali, che possono esitare in un difetto epiteliale persistente. Il difetto epiteliale nella cheratopatia neurotrofica è di forma ovalare con margini piani (Fig. 7). Questa lesione è in netto contrasto con l'ulcera geografica che è di forma irregolare con margini dentellati. La persistenza del difetto epiteliale nella cheratopatia neurotrofica può eventualmente portare all'ulcerazione stromale (ulcera neurotrofica). Questa mantiene la stessa forma rotondeggiante con margini

piani come il precedente difetto epiteliale e lo stroma del letto dell'ulcera, tipicamente, sviluppa una opacità grigio-chiara. L'ulcera neurotrofica presenta un bordo ispessito dovuto ad un accumulo di epitelio. Le complicazioni della cheratopatia neurotrofica comprendono la cicatrice stromale, la neovascolarizzazione, l'infezione batterica secondaria, la necrosi e la perforazione (Fig. 8).

### Terapia

Ha come obiettivo di minimizzare il rischio di perforazione corneale, ripristinando la funzione lacrimale. Deve essere pronta ed aggressiva. A tale fine, è necessario procedere alla chiusura precoce dei punti lacrimali ed alla tarsorrafia. E' utile l'utilizzo di sostituti lacrimali ad alto dosaggio, del siero autologo e della membrana amniotica. Antivirali ed antibiotici devono essere usati se si sospetta l'attività dell'infezione virale o batterica. Gli steroidi sono controindicati.

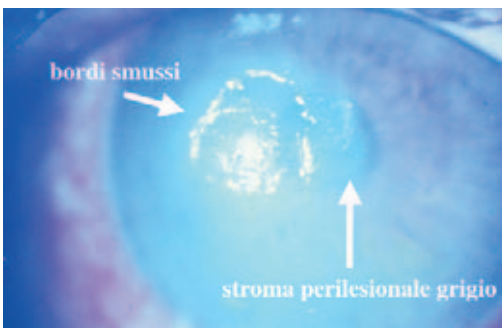


Fig. 7

Ulcerata neurotrofica. La patogenesi è multifattoriale, dovuta ad un danno dei nervi corneali. Ciò determina una riduzione della secrezione lacrimale e dell'ammiccamento palpebrale. I bordi sono caratteristicamente smussi e tipico è l'alone grigio-biancastro stromale perilesionale.

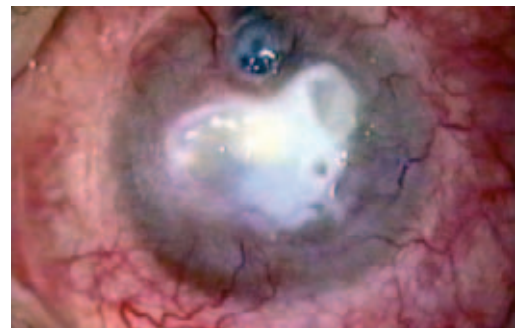


Fig. 8

La cheratite neurotrofica può esitare in gravi sequelle. In questo caso si è sviluppata un'imponente neovascolarizzazione profonda e superficiale, con deficit limbare secondario. La cornea opaca è andata incontro a perforazione ed impegno irideo.

CHERATITE STROMALE

Sebbene la malattia stromale incida approssimativamente solo per il 2% negli episodi di prima manifestazione di cheratite da HSV, è stata riscontrata una percentuale

dal 20% al 48% nelle recidive di questa patologia. In questa malattia, lo stroma corneale può essere colpito mediante una molteplicità di meccanismi, sia primari che secondari (Tab. IV). Il *coinvolgimento secondario* può essere l'esito della cheratite epi-

TABELLA IV

LA PATOLOGIA STROMALE NELLA CHERATITE DA HSV

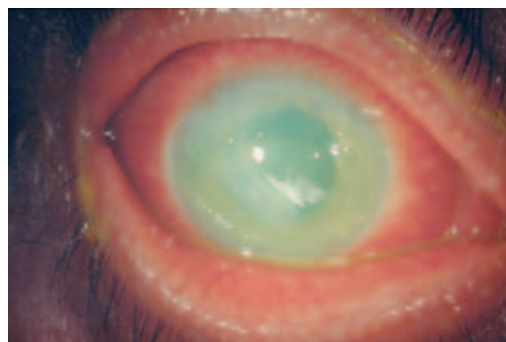
Classificazione	Patologia stromale	Altro coinvolgimento corneale	Meccanismo fisiopatologico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite epiteliale infettiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cicatrizzazione secondaria in risposta alla patologia epiteliale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcera dendritica, geografica o marginale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus vivo nell'epitelio, risposta immune stromale</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratopatia neurotrofica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcera e cicatrizzazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epiteliopatia che porta ad un difetto epiteliale persistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Danneggiamento dell'innervazione corneale; danno della membrana basale epiteliale; infiammazione stromale; tossicità da medicazione topica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite stromale necrotizzante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrosi ed ulcera con denso infiltrato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difetto epiteliale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasione virale diretta dello stroma con grave reazione immune</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite stromale immune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrati, neovascolarizzazioni e, anello immune, cicatrizzazione ed assottigliamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite epiteliale infettiva antecedente, concomitante o successiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complessi Antigene-anticorpo-complemento; possibile ruolo del virus vivo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endotelite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema stromale secondario dovuto a reazione endoteliale; edema cronico che può portare a cicatrizzazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precipitati endoteliali con distribuzione disciforme, lineare o diffusa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazione immune coinvolgente l'endotelio; possibile ruolo del virus vivo</li> </ul>

teliale infettiva, della cheratopatia neurotrofica e dell'endotelite. Come è stato precisato precedentemente, una patologia epiteliale come la cheratite epiteliale infettiva, può portare allo sviluppo di una cicatrice stromale. Inoltre, la cheratopatia neurotrofica può determinare una cicatrizzazione ed un assottigliamento stromale. L'endotelite, che deriva da un processo infiammatorio a carico dell'endotelio, produce un edema stromale secondario che, in caso di cronicizzazione, può sviluppare una cicatrice. Bisogna comprendere bene che quando avviene un coinvolgimento stromale secondario ad una cheratite epiteliale infettiva, ad una cheratopatia neurotrofica o ad una endotelite, la causa dell'infiammazione risiede nell'epitelio o nell'endotelio, per cui il trattamento deve essere mirato alla vera causa dell'infiammazione se vogliamo ridurre gli effetti a livello stromale. Ci sono due quadri di interessamento stromale da HSV che possono colpire primariamente lo stroma corneale e devono essere riconosciuti come tali: la *cheratite stromale necrotizzante*, dovuta ad una diretta invasione dello stroma da parte del virus e la *cheratite stromale immune*, dovuta fondamentalmente ad una reazione immune a livello dello stroma, sebbene possa giocare un ruolo anche il virus attivo.

### **Cheratite stromale necrotizzante**

La cheratite stromale necrotizzante da HSV è una rara manifestazione che si ritiene causata da un'invasione virale diretta a livello dello stroma corneale. Le caratteristiche cliniche sono l'ulcera, la necrosi ed un denso infiltrato dello stroma con sovra-

stante difetto epiteliale (Fig. 9). La combinazione della replicazione virale e della notevole risposta infiammatoria dell'ospite porta ad un processo infiammatorio intrastromale distruttivo che spesso è refrattario al trattamento con farmaci antinfiammatori ed antivirali anche ad alte dosi. La grave infiammazione può portare ad assottigliamento e perforazione entro un breve periodo di tempo. Le manifestazioni cliniche della cheratite stromale necrotizzante possono assomigliare a quelle della cheratite infettiva secondaria ad invasione microbica, per cui batteri e funghi patogeni devono essere tenuti in considerazione diagnostica quando trattiamo questa forma patologica. Il ruolo dei corticosteroidi topici senza copertura antivirale è stato implicato come possibile fattore di rischio patogenetico. Mediante l'esame al microscopio elettronico, virioni intatti sono stati riscontrati nei cheratociti e nelle lamelle corneali di tessuti patologici provenienti da pazienti con cheratite stromale necrotizzante.



**Fig. 9**

*Cheratite stromale necrotizzante. E' dovuta alla replicazione intrastromale del virus. E' una forma gravissima che può esitare in perforazione corneale ed è caratterizzata da una scarsa risposta ai farmaci antivirali.*

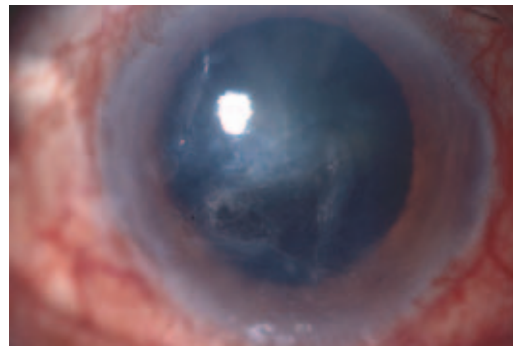
### *Terapia*

E' necessario usare l'aciclovir per via locale e per via generale. A causa della notevole risposta infiammatoria, si deve prendere in considerazione l'utilizzo di corticosteroidi. La prognosi di queste forme è generalmente severa con frequente progressione alla perforazione corneale. L'utilizzo degli antibiotici è necessario in caso di infezione batterica concomitante.

### **Cheratite stromale immune**

Il termine cheratite stromale immune (CSI) è sinonimo di «cheratite interstiziale» (CI). Esiste un po' di confusione riguardo al termine cheratite interstiziale. Alcuni Autori definiscono come cheratite interstiziale la neovascolarizzazione stromale con infiammazione, altri riservano il termine solo alla neovascolarizzazione posteriore, altri ancora limitano il termine alla descrizione della cheratite sifilitica. Holland e Schwartz consigliano di usare il termine cheratite interstiziale per indicare una condizione infiammatoria dello stroma che abbia una etiologia immunologica e non debba essere limitato dalla presenza od assenza di neovascolarizzazione, dalla profondità o dall'etiologia dell'infiammazione. Il termine cheratite stromale immune è più descrittivo del quadro patologico che si riscontra nella patologia stromale da HSV (*Fig. 10*). La cheratite stromale immune è una manifestazione cronica ricorrente che interessa circa il 20% dei pazienti con infezione da HSV. Il meccanismo dell'infiammazione si ritiene causato dalla ritenzione dell'antigene virale nello stroma. Questo antigene scatena una reazione antigene-anticorpo con cascata del

complemento che determina l'infiammazione intrastromale. Il ruolo dell'antigene virale è stato dedotto dal ritrovamento di particelle virali nello stroma di tessuti patologici di pazienti con cheratite stromale immune. La CSI risponde al trattamento con steroidi. La principale caratteristica, comune a tutte le manifestazioni della cheratite stromale immune, è l'infiammazione stromale. L'epitelio sovrastante è quasi sempre intatto eccetto le situazioni di cheratite epiteliale infettiva o ulcera neurotrofica concomitante. L'infiammazione della CSI può assumere una forma od una combinazione di forme. Una comune opacità stromale che si riscontra nella cheratite da HSV è l'haze subepiteliale e la cicatrizzazione che compare dopo l'ulcera dendritica. Come detto precedentemente, quando queste lesioni divengono permanenti, vengono individuate come «cicatrici fantasma» o «impronte digitali». L'infiltrazione stromale rappresenta il quadro più comune nella cheratite stro-



**Fig. 10**

*Cheratite stromale immune. La patologia è primitivamente dello stroma. Si accompagna spesso a neovascolarizzazione profonda. L'infiammazione può essere focale, multifocale o diffusa. In questo caso è presente un'ulcera epiteliale concomitante. La terapia di elezione è il trattamento con steroidi.*

male immune ricorrente e può presentarsi come opacità stromale punctata che probabilmente è costituita da complessi antigeno-anticorpo-complemento. In fase acuta, queste opacità possono essere accompagnate da haze che è indicativo di infiltrati cellulari infiammatori dello stroma. L'haze e le lesioni punctate possono diventare opacità permanenti. Il *pattern* dell'inflammazione stromale può essere focale, multifocale o diffuso. L'infiltrazione stromale spesso è accompagnata da iperemia pericheratica, uveite anteriore e dolore intenso. L'edema, più comunemente, deriva dall'inflammazione stromale piuttosto che dallo scompenso endoteliale. La grave inflammation può portare a densi infiltrati cui consegue cicatrizzazione ed importante riduzione visiva. Una forma particolare di infiltrazione stromale secondaria a HSV è l'anello immune. Questo anello si ritiene essere anch'esso costituito da precipitati antigeno-anticorpo-complemento. Si può formare un anello completo od incompleto, singolo o multiplo. Si ritrova più spesso nello stroma intermedio della cornea centrale o paracentrale. Un'altra manifestazione della cheratite stromale immune è la neovascolarizzazione stromale. In alcuni casi di grave inflammation, si può determinare una rapida neovascolarizzazione con arborizzazioni multiple di neovasi associati ad intensa infiltrazione, simile alla classica descrizione della cheratite interstiziale sifilitica. Questa rapida neovascolarizzazione può svilupparsi in maniera settoriale con una singola ramificazione di neovasi od in maniera completa con coinvolgimento di tutti i quadranti della cornea. Possono riscontrarsi anche va-

si fantasma, che sono canali vascolari vuoti nello stroma, se l'inflammation e la neovascolarizzazione sono stati di lunga durata prima della risoluzione. La cheratite stromale immune può presentarsi giorni o anni dopo un episodio di cheratite epiteliale infettiva. In alcuni casi non c'è storia di progressiva ulcera dendritica, in altri la prima ulcera documentata può avvenire dopo un episodio di cheratite stromale immune. Uno studio ha evidenziato che approssimativamente i 2/3 (66%) dei casi di CSI erano secondari a cheratite da HSV. Il decorso clinico della CSI è cronico con inflammationi ricorrenti che possono persistere per anni. I pazienti manifestano un lieve grado di inflammation con aggravamenti periodici. Altri pazienti possono avere periodi di completa remissione dell'inflammation con poussé ricorrenti. Molti oculisti usano il termine di cheratite disciforme o edema disciforme per indicare una cheratite stromale. Questi termini sono fonte di confusione ed errore per due motivi specifici. Il primo, perché il termine «disciforme», che significa forma rotondeggiante, descrive solamente la forma della lesione ed esistono numerose lesioni rotondeggianti della cornea da HSV: gli infiltrati rotondeggianti, quelli anulari (anello immune), cicatrici rotondeggianti, aree rotondeggianti edematose (chiamate edema disciforme) per cui il termine disciforme ha scarso significato dal punto di vista fisiopatologico. Il secondo motivo è che l'edema disciforme o la cheratite disciforme non è primariamente una reazione dello stroma e non dovrebbe essere classificata come cheratite stromale. Questo processo è infatti determinato da

una reazione infiammatoria primaria dell'endotelio con edema stromale ed epiteliale secondario. La distinzione tra infiammazione stromale ed endoteliale è un fatto importante poiché la prognosi ed il decorso clinico sono differenti e gli esiti visivi dipendono strettamente dal riconoscimento della sede primaria e dal trattamento.

### Terapia

I farmaci di prima scelta sono i corticosteroidi per via locale e generale, a causa del

meccanismo fisiopatologico di tipo immunitario. Possono essere utilizzati anche gli antivirali per via sistemica al fine di evitare una riaccensione del processo virale.

### ENDOTELITI (Tab. V)

Molti pazienti con patologia da HSV sviluppano edema stromale senza infiltrati stromali. Questi pazienti possono presentare i seguenti quadri patologici: precipitati

**TABELLA V**

**CLASSIFICAZIONE DELLE ENDOTELITI DA HSV**

	<b>Disciforme</b>	<b>Diffusa</b>	<b>Lineare</b>
• Precipitati endoteliali	• Distribuzione a forma di disco sulla cornea centrale o paracentrale	• Precipitati distribuiti sull'intera superficie endoteliale	• Linea di precipitati a partenza dal limbus; possono essere settoriali o circonferenziali
• Stroma	• Area di edema a forma di disco corrispondente alla distribuzione dei precipitati endoteliali	• Edema stromale coinvolgente l'intera cornea	• Presenza di edema periferico alla linea dei precipitati, che si estende al limbus
• Epitelio	• Edema microcistico corrispondente al grave edema stromale	• Edema microcistico corrispondente al grave edema stromale	• Edema microcistico corrispondente al grave edema stromale
• Decorso clinico	• Di solito risponde ai corticosteroidi topici	• Il trattamento con corticosteroidi topici e sistemici e possibilmente antivirali porterà alla risoluzione	• Richiede un trattamento aggressivo con antivirali e corticosteroidi topici e sistemici; comune lo scompenso corneale

endoteliali, edema epiteliale e stromale sovrastante, uveite. In alcuni pazienti l'edema appare così importante che i precipitati endoteliali non possono essere individuati all'esame iniziale, ma appaiono evidenti dopo la scomparsa dell'edema stromale.

Questa entità clinica è una reazione infiammatoria a livello dell'endotelio e quindi va classificata come endotelite piuttosto che come reazione stromale (Fig. 11). Alcune osservazioni supportano la tesi che il target dell'infiammazione sia l'endotelio. Per primo, il fatto che vi sono precipitati endoteliali suggerisce che l'infiammazione è a livello dell'endotelio. Poiché i precipitati endoteliali sono sempre presenti al di sotto dell'area edematosa ed assenti al di sotto delle aree di cornea integra, questo porta a supporre che l'infiammazione è strettamente correlata allo scompenso endoteliale locale. Inoltre c'è il fatto che l'unico quadro patologico stromale presente sia l'edema; sono notoriamente assenti segni di infiltrazione stromale, neovascolarizzazione

e segni di infiammazione stromale. Tuttavia l'edema stromale grave o non trattato, può persistere e portare a neovascolarizzazione secondaria e cicatrizzazione assumendo le caratteristiche del quadro clinico della cheratite stromale interstiziale. Una conseguenza dell'endotelite cronica può essere la perdita definitiva delle cellule endoteliali con conseguente edema corneale non trattabile. L'esatta patogenesi dell'endotelite da HSV è sconosciuta; sembra che la reazione endoteliale sia da ricondurre ad una causa immunologica e comunque è stato ipotizzato anche il possibile ruolo patogenetico del virus vivo. In uno studio immunohistologico del tessuto di questi pazienti con pregressa endotelite disciforme è stata confermata la presenza dell'antigene I dell'HSV a livello delle cellule endoteliali corneali. Le endoteliti da HSV possono essere classificate in base alla distribuzione dei precipitati ed alla configurazione dell'edema epiteliale e stromale sovrastante. Le tre forme di endotelite da HSV sono la disciforme, la diffusa e la lineare.

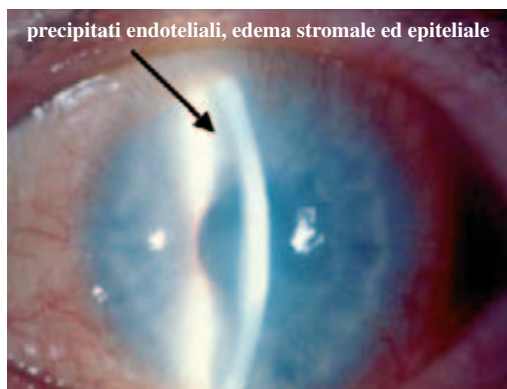


Fig. 11

*Endotelite disciforme. Sono evidenti i precipitati endoteliali, l'edema stromale ed epiteliale. Questa forma risponde bene al trattamento con steroidi.*

### Terapia

Il meccanismo patogenetico implicato in questa forma clinica non è ancora stato identificato esattamente come virale o immunologico. La terapia prevede l'utilizzo di antivirali per via generale in associazione con steroidi per via generale e topica. I midriatici sono utili a controllare l'infiammazione iridea.

### Endotelite disciforme

L'endotelite disciforme è di gran lunga la più comune manifestazione dell'endotelite.

Il termine disciforme è applicato ad un quadro clinico caratterizzato da un'area rotondeggiante di edema stromale sovrastante precipitati endoteliali. Il paziente con endotelite disciforme manifesta fotofobia e fastidio oculare da modesto a discreto. Di solito questi pazienti presentano iperemia pericheratica che si associa ad uveite anteriore. L'acuità visiva può variare da normale a fortemente ridotta in dipendenza della sede e della severità dell'edema stromale. All'esame con la lampada a fessura, il quadro più tipico dell'endotelite disciforme è un'area rotondeggiante od ovalare di edema stromale che può essere centrale o paracentrale. L'edema, di solito, interessa l'intero spessore corneale e determina un aspetto a vetro smerigliato simile a quello che si riscontra nelle altre forme di scompenso endoteliale. Tipicamente, nell'endotelite disciforme, l'edema si presenta con una caratteristica modalità focale, con precisa demarcazione tra cornea interessata e cornea integra. In fase acuta, lo stroma è privo di infiltrati e neovascolarizzazione. L'epitelio mostra edema microcistico sovrastante le aree di edema stromale. Comunque se l'edema è modesto, l'epitelio può apparire normale. Nei casi più gravi si possono formare bolle epiteliali. In tutti i casi di endotelite disciforme sono presenti precipitati endoteliali. I precipitati endoteliali sono sottoposti alla distribuzione dell'edema stromale e non si riscontrano in aree non edematose. A volte è difficile osservare i precipitati endoteliali per la gravità dell'edema stromale; in questi casi può essere utile osservare l'endotelio obliquamente per individuarli. Spesso, quando

si risolve l'edema stromale, i precipitati endoteliali occulti diventano visibili poiché tendono a risolversi più lentamente rispetto all'edema. L'endotelite disciforme viene frequentemente accompagnata da forme medie-moderate di uveite.

L'etiologia dell'uveite non è chiara, ma sembra dovuta ad una reazione immune diretta nei confronti dell'endotelio corneale. L'edema che accompagna l'endotelite disciforme è in netto contrasto con l'assenza dell'edema che si osserva nelle altre forme di uveite anteriore. Infatti, i precipitati endoteliali che si presentano nelle altre forme di uveite sono costituiti da cellule infiammatorie che si depositano semplicemente sull'endotelio e non derivano da una risposta immune che ha come bersaglio l'endotelio. L'uveite che accompagna l'endotelite disciforme può essere difficile da individuare attraverso la cornea edematosa. E' spesso presente un aumento della pressione endoculare, che può essere importante. L'ipertono oculare può essere dovuto sia alle cellule infiammatorie che ostruiscono le vie di deflusso dell'acqueo, sia ad un'infiammazione primitiva del trabecolato. Come per i casi di CSI, un episodio di endotelite disciforme può verificarsi da mesi ad anni dopo un episodio documentato di cheratite epiteliale infettiva. A volte non c'è una anamnesi positiva per malattia da HSV. Occasionalmente, la prima ulcera dendritica documentata si verifica dopo un episodio di endotelite disciforme. Sebbene il HSV sia probabilmente la più comune causa di endotelite disciforme, altri virus come il varicella-zoster possono produrre quadri clinici identici.

### **Endotelite diffusa**

E' una rara manifestazione della cheratite da HSV. Come i pazienti con endotelite disciforme, questi pazienti manifestano dolore, fotofobia, pericheratica e riduzione del visus. Questi pazienti, tipicamente, presentano precipitati endoteliali disseminati sull'intera cornea con edema stromale diffuso soprastante. E' presente un'uveite da media a moderata sebbene sia difficile individuarla per l'edema corneale. L'edema epiteliale è presente in casi di edema stromale significativo. I precipitati endoteliali possono essere presenti in una configurazione disseminata o diffusi da un *focus* di precedente endotelite disciforme. In casi gravi, si può vedere una densa placca retrocorneale di cellule infiammatorie accompagnate da ipopion.

L'endotelite diffusa è più difficile da gestire dell'endotelite disciforme. Sebbene alcuni pazienti rispondano all'uso di cortisonici topici solamente, altri pazienti richiedono i cortisonici sistemici per eliminare completamente l'infiammazione. In più, alcuni pazienti richiedono anche l'uso di agenti antivirali per un trattamento efficace. Il fallimento nel controllo dell'infiammazione può portare a cicatrici, neovascolarizzazione ed edema persistente con perdita della visione.

### **Endotelite lineare**

I sintomi dell'endotelite lineare sono simili a quelli dell'endotelite disciforme e diffusa e sono rappresentati dal dolore, fotofobia e pericheratica. L'endotelite lineare appare clinicamente come una linea di precipitati endoteliali che progrediscono

dal limbus centralmente. E' accompagnata da edema stromale periferico tra i precipitati ed il limbus. La linea dei precipitati endoteliali può essere a settore o, in alcuni casi, circonferenziale e può avere un pattern lineare definito che si muove verso il centro o, alcune volte, un andamento serpiginoso. Vi è sempre una linea ben demarcata tra l'area di cornea edematosa e non edematosa con i precipitati endoteliali localizzati al margine principale dell'edema. Spesso questo tipo di endotelite è associata all'incisione dell'intervento di cataratta che, presumibilmente, causa un trauma dei nervi corneali che può portare ad una recrudescenza del virus latente nel tessuto adiacente.

Diverse osservazioni suggeriscono che l'endotelite lineare sia una patologia mediata immunologicamente. In primo luogo, questa forma appare simile al quadro che si osserva nelle reazioni di rigetto dopo trapianto di cornea.

Secondo, diversi casi riportati sono stati bilaterali, con approssimativamente metà dei casi che non conseguivano all'estrazione della cataratta essendo bilaterali. In terzo luogo, la progressione della linea avviene dal limbus corneosclerale verso il centro. Quarto ed ultimo, i corticosteroidi sono essenziali per l'efficacia del trattamento. Sebbene una chiara associazione con HSV sia stata riportata solo in pochi pazienti, molti dei casi idiopatici sono da riportare ad un'etiologia da HSV. Il fatto che i pazienti trattati con aciclovyr per via orale rispondano favorevolmente, testimonia l'evidenza del ruolo dell'HSV in questa patologia.

## HSV- DIAGNOSTICA

I sintomi clinici e le caratteristiche lesioni sono spesso sufficienti per porre diagnosi di infezione da HSV. Ogni paziente con sospette lesioni erpetiche dovrebbe eseguire la ricerca del virus e la ricerca degli anticorpi. Sono utili per la conferma diagnostica le seguenti tecniche: la coltura del virus, la PCR (*polimerase chain reaction*), l'ELISA, l'immunoistochimica e l'ibridizzazione *in situ*. Questi tests diagnostici hanno una sensibilità e specificità diversa. La sensibilità diminuisce drammaticamente nelle fasi di quiescenza della malattia. L'isolamento del virus in colture di tessuto è il miglior metodo diretto di conferma dell'infezione. L'HSV può essere identificato entro 48-96 ore dall'infezione. La tecnica di coltura con centrifugazione e con successiva colorazione per l'antigene dell'HSV ha ridotto il tempo necessario per identificare l'HSV a meno di 24 ore. La sensibilità dell'isolamento virale varia in rapporto allo stadio evolutivo delle lesioni (più elevata nelle lesioni di tipo vescicolare che non in quelle di tipo ulcerativo), al tipo di infezione (più elevata nelle prime infezioni rispetto alle riattivazioni) e allo stato immunitario dell'ospite (più elevata nel soggetto immunocompromesso). Le tecniche basate sulla reazione polimerasica a catena (PCR) possono essere talvolta più sensibili. La PCR studia il DNA virale, ma non è in grado di fornire informazioni sulla vitalità del virus e quindi di differenziare l'infezione attiva da quella latente. Questo esame ha una sensibilità pari all'82% e una specificità del 78%. La diagnosi indiretta è essen-

zialmente una diagnosi sierologica. I test di ricerca degli antigeni con immunofluorescenza, l'ELISA o con alcune tecniche di ibridizzazione del DNA hanno una sensibilità vicina a quella dell'isolamento virale nell'evidenziare l'HSV da lesioni genitali od orolabiali, ma presentano una sensibilità pari solo al 50% di quella dell'isolamento dell'HSV nei secreti cervicali o salivari di soggetti asintomatici. La conferma laboratoristica permette di procedere alla sottotipizzazione del virus. Gli unici sistemi che consentono di effettuare una diagnosi sierologica tipo-specifica sono la tecnica del Western-Blot e la messa in evidenza di anticorpi specifici per la glicoproteina G (gG1 o gG2) del virus. Lee et al. hanno comparato l'immunofluorescenza indiretta (ELISA-HERPCHEK) con la coltura virale e l'immunofluorescenza diretta. L'immunofluorescenza diretta è risultata avere una bassa sensibilità rispetto al test HERPCHEK o alla coltura virale in animali in cui la malattia non fu trattata. Kaye et al. analizzarono cornee prelevate da 110 pazienti sottoposti a cheratoplastica perforante mediante PCR, immunoistochimica, ibridizzazione *in situ* e coltura virale. La sensibilità della PCR e dell'immunoistochimica fu dell'82% in pazienti con storia di cheratite erpetica e del 74% in quelli senza storia di cheratite erpetica. La specificità fu rispettivamente del 78% e dell'85%. Il DNA del HSV-1 e l'antigene furono trovati più frequentemente e in quantità maggiore in cornee di pazienti con un breve intervallo tra l'infezione e la chirurgia. Risultò, inoltre, una buona correlazione tra PCR ed immunoistochimica nel

71% dei campioni e l'HSV-1 fu isolato nel 2% dei casi. La PCR e l'immunoistochimica si dimostrarono entrambe sensibili per il ritrovamento dell'HSV-1 nelle cornee. La combinazione di queste due tecniche aumenta la specificità della diagnosi di cheratite erpetica al 97%. In casi di presentazione clinica atipica, la PCR e l'ELISA si sono dimostrate metodiche di grande ausilio nella diagnosi di infezione da herpes simplex.

### HERPES SIMPLEX E CHERATOPLASTICA PERFORANTE

La perdita della trasparenza corneale con riduzione dell'acuità visiva in seguito ad infezione erpetica è una delle condizioni più frequenti che possono indicare un trapianto di cornea (Fig. 12). L'herpes virus è inoltre responsabile di infezioni del lembo in pazienti trapiantati per cheratite erpetica e/o per altre patologie. Gli studi epidemio-

logici hanno infatti dimostrato che il rischio di infezione primaria corneale erpetica è sei volte superiore in occhi che hanno subito una cheratoplastica per patologie non erpetiche rispetto alla popolazione normale, probabilmente perché il virus può anche essere introdotto nell'organismo ricevente proprio attraverso la cheratoplastica. Lo shock chirurgico e l'immunosoppressione locale e/o generale possono essere altri fattori promuoventi l'attivazione del virus che era stato latente.

Le problematiche inerenti ad una cheratoplastica in un occhio affetto da perdita di trasparenza corneale per infezione erpetica ruotano fondamentalmente intorno a tre momenti patogenetici:

1. La perdita di funzione della superficie oculare.
2. Il rigetto immunitario.
3. La recidiva dell'infezione.

La perdita di funzionalità della superficie oculare nella cheratite erpetica fortunatamente non è frequente, tuttavia il non rico-

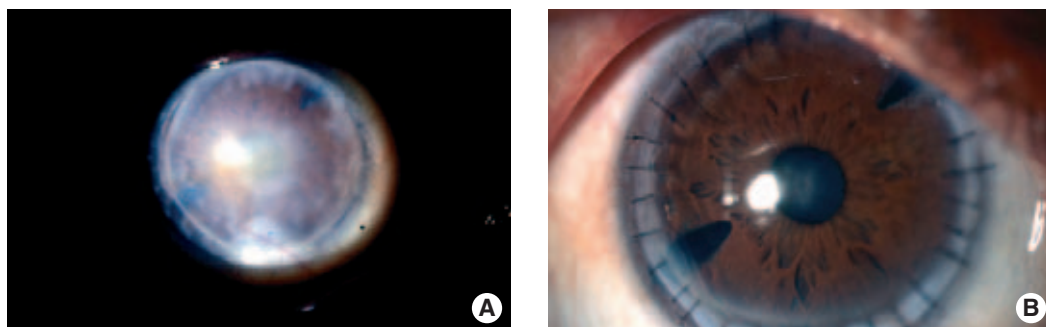


Fig. 12

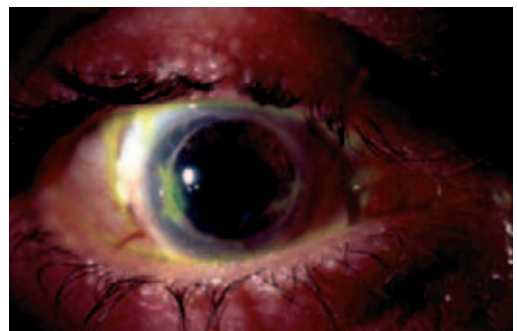
A: esiti di cheratite erpetica. L'occhio, già sottoposto a precedente cheratoplastica perforante, ha manifestato recidive di erpetica su lembo con leucoma e neovascolarizzazione profonda. Esclusa una patologia limbare e riequilibrato lo stato neurotrofico con uso di autosiero e sostituti lacrimali si è effettuata nuova cheratoplastica perforante (B). La paziente è stata sottoposta a profilassi con aciclovir per un anno non manifestando alcuna recidiva.

noscerla può essere il cavallo di Troia di una cheratoplastica. L'insufficienza limbare nella cheratite erpetica è piuttosto tardiva ed è esito di una combinazione patogenetica tra la cheratopatia neurotrofica e la patologia iatrogena della superficie oculare. Infatti, una cheratopatia neurotrofica di vecchia data, dopo aver provocato il meccanismo della insufficiente produzione e distribuzione delle lacrime, in combinazione con l'uso prolungato di farmaci topici non necessariamente monodose (gli attuali farmaci antierpetici contengono tutti conservanti), determina, specie in occhi plurioperati, la perdita di funzione limbare che va necessariamente ristabilita prima di procedere alla cheratoplastica.

Il rigetto è un problema da tenere presente più che in tutte le altre cheratoplastiche. Esso acquisisce un ruolo più importante nella cheratite erpetica sia perché il suo trattamento riduce le difese immunitarie facilitando la recidiva dell'infezione, sia soprattutto perché la componente immunitaria gioca un ruolo fondamentale nella maggior parte delle manifestazioni cliniche della cheratite erpetica. Per questo motivo, è necessario adottare in tempi rapidissimi le dovute precauzioni ed evitare che il rigetto immunologico si complichino con la recidiva dell'infezione e viceversa. Il paziente operato di cheratoplastica per cheratite erpetica va allertato di rivolgersi subito al medico oculista all'insorgenza di minimi segni che facciano sospettare un rigetto e/o una recidiva dell'infezione. Sicuramente un grande passo avanti nel ridurre i danni del rigetto nella cheratoplastica per cheratite erpetica è stata l'introduzione della tecnica chirurgica

della cheratoplastica lamellare profonda. La possibilità di sostituire l'opacità corneale senza la sostituzione endoteliale previene la componente endoteliale del rigetto, sicuramente la più rischiosa per la sopravvivenza del lembo trapiantato.

Il rigetto si può verificare in soggetti operati per cheratite erpetica a causa di una recidiva del processo infettivo. Raramente, il rigetto è il risultato di un'infezione primaria della cornea laddove il virus sia stato introdotto attraverso il tessuto del donatore. Le recidive precoci dopo cheratoplastica perforante in pazienti con storia di cheratite recidivante si verificano più frequentemente a livello della giunzione innesto-cornea (*Fig. 13*). Il virus, infatti, replicatosi raggiunge così l'epitelio, lo stroma e l'endotelio del lembo donatore. Gli stimoli che determinano la recidiva sono ancora sconosciuti. I dati riportati in letteratura riguardanti la sopravvivenza del lembo variano in base alla durata del follow-up e alla terapia con antivirali e corticosteroidi topici. In pazienti trattati con terapia antivirale e terapia steroidea topica, le recidive si verifi-



**Fig. 13**

*Recidiva di cheratite erpetica che tipicamente si verifica a livello della giunzione ospite-ricevente.*

cano nel 10-25% dei casi durante il primo anno e nel 9-22% durante i successivi 2-5 anni. Tali percentuali sono risultate più alte in pazienti non sottoposti a terapia antivirale (18-45% durante i 2-5 anni di follow-up). In numerosi studi, la percentuale di recidive nel primo anno è più elevata. Ciò probabilmente è dovuto all'uso frequente di corticosteroidi topici che facilita la diffusione virale senza una concomitante profilassi antivirale. I pazienti sottoposti a cheratoplastica per cheratite erpetica sono sempre a rischio di recidiva. Diversi studi indicano che l'HSV è implicato direttamente nel rigetto di pazienti con storia di cheratite erpetica. La PCR e l'immunoistochimica hanno permesso di identificare il virus in lembi corneali affetti da rigetto di pazienti trapiantati per esiti di cheratite erpetica. Uno studio su 106 rigetti verificatisi tra il 1970 ed il 1975 ha dimostrato, in 2 dei 3 (2,8%) rigetti definiti come rigetto primario, il DNA-HSV mediante la PCR, ed entrambe le cornee hanno mostrato cambiamenti istopatologici importanti. In nessuna cornea del ricevente è stato però ritrovato l'acido nucleico virale. Raramente, la cheratite erpetica può verificarsi in pazienti sottoposti a cheratoplastica perforante senza un'apparente storia di cheratite erpetica. Ciò è causato dall'attivarsi del virus presente allo stato latente che mai in passato aveva determinato un'infezione sintomatica. La chirurgia rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della cheratite erpetica in pazienti sottoposti a trapianto di cornea. L'incidenza di nuovi casi di cheratite erpetica è 12 volte maggiore in questa popolazione rispetto a pazienti non

sottoposti a cheratoplastica perforante e si può verificare senza storia evidente di patologia oculare erpetica. Uno studio retrospettivo su 2398 cheratoplastiche perforanti, ha rilevato che nei 2112 pazienti sottoposti a cheratoplastica perforante per ragioni diverse dalla cheratite erpetica, 18 pazienti (0,85%) presentavano una cheratite epiteliale da HSV nel lembo trapiantato. Nella maggior parte dei casi ciò si è verificato almeno due anni dopo l'intervento chirurgico.

E' stato dimostrato che è possibile trasmettere all'organismo ricevente tramite il lembo trapiantato batteri, miceti, il virus dell'epatite B e C, il citomegalovirus, il virus della rabbia ed anche HSV sebbene questo evento sia raro. In due pazienti senza storia di cheratite erpetica, il DNA dell'HSV è stato trovato nei lembi trapiantati e non in quelli espianati dal ricevente. L'HSV è stato coltivato in entrambe le cornee trapiantate ed è stato messo in evidenza mediante il microscopio elettronico e l'immunoistochimica. La mancanza di evidenza di infezione oculare da HSV nei riceventi prima della chirurgia suggerisce che le cornee trapiantate erano la sorgente dell'infezione che ha determinato la reazione di rigetto. Un altro caso ha evidenziato la trasmissione dell'HSV-1 e la successiva riattivazione dell'HSV-1 donatore derivato nella cornea trapiantata. Il paziente, affetto da glaucoma congenito, di sesso maschile e di anni 28 è stato sottoposto alla terza cheratoplastica perforante nel solo occhio funzionante. Tre mesi dopo l'intervento, si è verificata un'ulcera del lembo, dalla quale è stato isolato l'HSV-1. La sierologia non ha rive-

lato nessuna IgG o IgM HSV specifica nel siero del paziente prima dell'intervento. È stato ritrovato che il DNA virale isolato dal bordo sclerocorneale del donatore era identico a quello isolato dalla cornea del ricevente dopo la cheratoplastica perforante. I lembi corneali, oggi, sono solitamente sottoposti a screening per numerosi virus, per infezioni batteriche, infezioni da miceti ma non per l'HSV in maniera specifica, anche perché un tale esame escluderebbe un elevatissimo numero di lembi che non necessariamente sarebbero forieri di infezione erpetica. Tuttavia l'esame con il microscopio ottico dell'endotelio corneale rappresenta una salvaguardia contro la trasmissione dell'HSV. Infatti, cornee con ampie zone di necrosi endoteliale vengono scartate perché è molto probabile che l'agente causale della necrosi sia l'HSV. L'HSV-1 è in grado di attivare la replicazione nel mezzo di coltura ed è responsabile anche delle tipiche lesioni epiteliali dendritiche in cornee donate che possono precedere la necrosi endoteliale. La terapia di profilassi antivirale postcheratoplastica eseguita per cheratite erpetica deve essere presa in considerazione per tutti i pazienti, in particolar modo per quelli immunosoppressi. Per i pazienti senza storia di cheratite erpetica la terapia di profilassi antivirale non è raccomandata. Lo scopo della profilassi antivirale è quello di minimizzare l'incidenza delle recidive e quindi il rigetto e il danno della cornea donata. Sono stati usati come profilassi farmaci antivirali per uso topico ed orale con evidenti effetti nel ridurre l'incidenza delle recidive. In uno studio condotto su due gruppi di pazienti sottoposti a

cheratoplastica di cui uno trattato con profilassi antivirale topica, la sopravvivenza del lembo corneale a 5 anni è migliorata dal 58 al 71% e l'incidenza delle cheratiti erpetiche recidivanti si è ridotta dal 34 all'1%. Altri dati hanno dimostrato l'efficacia dell'uso dell'aciclovir orale nel ridurre le recidive di cheratite erpetica (11%) rispetto ad un gruppo di pazienti sottoposti a cheratoplastica senza profilassi antivirale (24%). La riduzione delle recidive si traduce in una riduzione delle reazioni di rigetto immunologiche, a conferma che l'infezione erpetica può scatenare il rigetto del lembo. La durata e la dose ottimale della terapia di profilassi antivirale in pazienti sottoposti a cheratoplastica per cheratite erpetica deve essere ancora definitivamente determinata in larga scala, ma i risultati di alcuni studi suggeriscono la necessità di una terapia a lungo termine. Dal momento che l'incidenza delle recidive è massima nel primo anno dall'intervento è necessario prolungare la terapia antivirale almeno per dodici mesi. La dose ottimale di terapia con aciclovir orale anch'essa deve essere ancora determinata definitivamente. Molti Autori concordano che l'uso dell'aciclovir orale, alla dose di 400 mg per 2 volte al giorno, rappresenti la dose minima efficace nel prevenire l'insorgenza di recidive. Alcuni Autori raccomandano di confermare la presenza dell'HSV nelle cornee espianate del ricevente prima di iniziare la terapia antivirale orale, che può avere costi elevati. È consigliabile una terapia di profilassi orale per il fatto che i livelli farmacologici in camera anteriore e negli altri distretti dell'organismo sono più elevati ri-

spetto a quelli raggiunti dagli antivirali topici. L'aciclovir orale non interferisce con la cicatrizzazione della ferita chirurgica. Recenti studi hanno dimostrato, come era logico che fosse, che esiste un rischio maggiore di recidive e di rigetto nei pazienti sottoposti a terapia steroidea topica senza una concomitante terapia antivirale di profilassi. Ciò può essere dovuto in parte alla riattivazione dell'HSV dallo stato di latenza dopo la cheratoplastica e in parte alla terapia corticosteroidica postoperatoria. In questi casi la terapia steroidea deve essere sempre accompagnata da una profilassi antivirale. Tuttavia, nei pazienti trapiantati, senza storia di cheratite erpetica, l'uso concomitante di una profilassi antivirale non è richiesto a causa del rischio estremamente basso di patologia oculare erpetica. L'uso dell'antivirale sistemico diventa invece obbligatorio quando condizioni di rigetto e/o di infiammazione rendono necessari i corticosteroidi per lungo periodo di tempo anche se la patologia iniziale non è erpetica.

## LA FARMACOLOGIA ANTIVIRALE

### ACICLOVIR

Il trattamento delle infezioni oculari da HSV prevede l'uso di farmaci specifici antivirali per via topica e per via generale. Il farmaco più comunemente usato è l'aciclovir. Il suo uso ha ormai sostituito, almeno in Europa, gli altri farmaci antivirali come la vidarabina, la trifluridina e l'idoxuridina. L'aciclovir, 9-[ (2-idrossietossi)metil]-9H-guanina, è un potente e selettivo inibi-

tore della replicazione dell'HSV-1 e 2, del VZV e dell'EBV. E' il successore di una serie di antivirali come l'idrossiuridina, la citarabina e la vidarabina. Le sue proprietà antivirali si esplicano solo dopo che ha subito un doppio processo di fosforilazione, assumendo prima la forma di monofosfato e poi quella di derivato trifosfato. La fosforilazione avviene principalmente in cellule che contengono l'enzima timidina chinasi, codificato dall'HSV e non si verifica (o comunque avviene in modo marginale) nelle cellule sane. La fosforilazione è quindi prerogativa delle cellule infettate da HSV e non avviene in modo significativo nelle cellule non infettate, né nelle cellule con HSV che non codificano l'enzima specifico (mutanti resistenti). L'aciclovir trifosfato è un potente inibitore selettivo della DNA polimerasi: esso viene incorporato nel DNA virale al posto della guanosin trifosfato con cui compete, provocando una precoce interruzione della catena. Ciò inibisce la replicazione del DNA virale. Cicli prolungati o ripetuti di aciclovir in pazienti gravemente immunocompromessi possono associarsi alla selezione di ceppi virali con sensibilità ridotta, che possono non rispondere al trattamento con aciclovir. La maggior parte dei ceppi virali isolati, con ridotta sensibilità, mostrano un deficit relativo di timidina chinasi virale; inoltre si sono osservati anche ceppi con timidina chinasi o DNA polimerasi alterate. L'aciclovir è disponibile in commercio in preparazioni farmaceutiche per via endovenosa, per os e topica. L'aciclovir topico e/o orale è usato come farmaco di elezione nella cheratite epiteliale e nella cheratite necrotica stro-

male; in aggiunta alla terapia steroidea, nella cheratite stromale immune, nelle endoteliti e nella prevenzione delle recidive. L'aciclovir raggiunge concentrazioni terapeutiche viricide nell'umor acqueo. L'uso topico ha efficacia simile alla trifluridina, altro farmaco antivirale largamente usato negli Stati Uniti, ma ha minori effetti tossici sull'epitelio corneale. Nella cheratite epiteliale è consigliato l'uso di aciclovir topico per 5 volte al giorno fino a riparazione tissutale. A questo punto il dosaggio dovrebbe essere ridotto progressivamente fino a 7 giorni dopo la riparazione. L'aciclovir orale è molto utile nel trattamento della cheratite epiteliale nei bambini. Infatti i bambini sono maggiormente soggetti a sviluppare reazioni infiammatorie rispetto agli adulti e sono più a rischio per la progressione stromale della malattia e per l'insorgenza di recidive. La somministrazione per via orale dell'aciclovir ha il vantaggio di evitare la difficoltosa applicazione topica nel bambino, risultando più efficace nella gestione terapeutica. La letteratura non dimostra una concreta efficacia dell'uso dell'aciclovir orale nel trattamento della cheratite stromale in pazienti a cui viene somministrato l'antivirale topico (trifluridina) e contemporanea terapia corticosteroidea. Allo stesso modo non è stata dimostrata l'efficacia dell'aciclovir topico nel trattamento della cheratite stromale, specialmente se somministrato da solo. E' stato invece dimostrato che la somministrazione di aciclovir orale a lungo termine riduce la percentuale di recidive della cheratite epiteliale e stromale, per cui è indicato nei pazienti ad alto rischio di recidive (sog-

getti immunodepressi, soggetti con precedenti episodi di cheratite epiteliale o stromale). In uno studio di 18 mesi su 703 pazienti con un episodio di patologia oculare erpetica verificatosi nell'anno precedente, 357 furono trattati con aciclovir alla dose di 400 mg per 2 volte al giorno e 346 con placebo. La terapia fu somministrata per 12 mesi e il *follow-up* fu di 6 mesi. L'aciclovir orale ridusse l'incidenza delle recidive a più della metà durante i 12 mesi del trattamento (19% contro il 32%). Questo beneficio fu limitato ai pazienti che ebbero almeno un precedente episodio di cheratite stromale. Per questi l'aciclovir ridusse in maniera significativa il rischio di recidiva (dal 28% al 14%). Nei pazienti senza storia di cheratite stromale, l'aciclovir non influenzò il verificarsi di cheratiti. Dal momento in cui venne interrotto il trattamento le percentuali di recidive furono simili nei due gruppi, ma non si verificò un aumento della percentuale della patologia erpetica. L'aciclovir orale alla dose di 10-20 mg/prokg/die garantisce un'efficace profilassi contro le recidive della cheratite stromale nei bambini. Deve essere usato soprattutto se sono impiegati steroidi per il controllo dell'infiammazione. Ancora oggi, non c'è accordo su quali pazienti devono essere sottoposti a profilassi antivirale. In generale, i soggetti atopici, gli immunocompromessi, i pazienti con infezione da HIV, caratterizzati da frequenti recidive sono i candidati per la copertura antivirale a lungo termine. Il ruolo della profilassi è meno chiaro per i soggetti con cheratite epiteliale, congiuntivite e blefarite che vanno incontro a risoluzione con farmaci topici a breve termine. Tuttavia, poiché la

durata più breve tra le recidive è predittiva di un maggior rischio di recidive, può essere prudente somministrare aciclovir orale a quei soggetti che presentano due o più attacchi di cheratite epiteliale all'anno. La durata e la dose ottimale per prevenire le recidive richiedono ancora ulteriori studi.

Lo studio HEDS ha stabilito il regime di trattamento in modo empirico sulla base di trials di profilassi in patologie non oculari. E' ancora da stabilire se un periodo di trattamento più breve e/o una dose differente possano apportare beneficio. L'aciclovir orale può avere un ruolo aggiuntivo nel trattamento dell'irite. Uno studio recente randomizzato in doppio cieco ha dimostrato che l'aggiunta di aciclovir al trattamento con steroidi e antivirali topici è efficace nel trattamento dell'irite negli adulti. Tuttavia, il ruolo preciso dell'aciclovir orale nel trattamento delle iriti deve essere ancora definito così come il suo ruolo nella profilassi. L'aciclovir è il farmaco di scelta nella necrosi retinica acuta. La terapia tipicamente comprende una somministrazione endovenosa di 5-10 mg/prokg/die per 5-10 giorni seguita da un ciclo di terapia orale (800 mg per 5 vv/die) per 1-2 mesi. Non esistono dati sull'efficacia della profilassi a lungo termine per la necrosi retinica acuta.

## VIDARABINA

La vidarabina (9-beta-D-ribofuranosiladenina) è un analogo dell'adenosina che contiene uno zucchero modificato. Il meccanismo dell'attività antivirale della vidarabina non è completamente noto, ma la vidarabi-

na è un inibitore della sintesi del DNA virale. Gli enzimi cellulari fosforilano la vidarabina con formazione del derivato trifosfato, che blocca l'attività della DNA polimerasi virale perché compete con la deossadenosinatrifosfato. Questo farmaco sembra indurre con minore frequenza rispetto alla idoxuridina l'insorgenza di ceppi virali resistenti, tanto che spesso le infezioni idoxuridina-resistenti rispondono alla vidarabina. I preparati oftalmici di vidarabina sono efficaci nella terapia della cheratocongiuntivite acuta e della cheratite superficiale ricorrente provocata dai virus herpes simplex tipo 1 e 2. La vidarabina per via endovenosa è approvata per l'impiego clinico nel trattamento dell'encefalite da HSV, dell'herpes neonatale e dell'herpes zoster o della varicella nei pazienti immunocompromessi, anche se attualmente l'aciclovir lo ha sostituito per queste indicazioni.

## TRIFLURIDINA

La trifluridina (5-trifluorometil-2'-deossiu-ridina) è un nucleoside pirimidinico contenente tre atomi di fluoro che *in vitro* possiede attività inibitoria contro HSV di tipo 1 e 2, CMV, virus del vaiolo e, con una potenza inferiore, contro alcuni adenovirus. Il meccanismo alla base dell'azione antivirale della trifluridina coinvolge l'inibizione della sintesi del DNA virale. La trifluridina monofosfato blocca irreversibilmente l'enzima timidilato sintetasi e la trifluridina trifosfato inibisce in modo competitivo l'incorporazione della timidina trifosfato nel DNA attraverso la DNA polimerasi. La trifluridina

si incorpora nel DNA virale e anche in quello della cellula infettata. Negli Stati Uniti la trifluridina è approvata come farmaco per il trattamento della cheratocongiuntivite primaria e delle cheratiti epiteliali ricorrenti causate da HSV di tipo 1 e 2. Nel trattamento topico delle infezioni oculari da HSV la trifluridina è più attiva rispetto alla idoxuridina, ma possiede un'efficacia paragonabile a quella della vidarabina.

### IDOXURIDINA

L'idoxuridina (5-iodo-2'-deossiuridina) è un analogo iodinato della timidina che inibisce *in vitro* la replicazione di diversi virus a DNA, compresi gli herpesvirus e i poxvirus. Il meccanismo dell'azione antivirale dell'idoxuridina non è completamente noto, ma i derivati fosforilati interferiscono con diversi enzimi. La forma trifosfato inibisce la sintesi del DNA virale e viene incorporata sia nel DNA virale sia in quello cellulare. Negli Stati Uniti, l'idoxuridina è approvata solo per il trattamento topico delle cheratiti causate da HSV. Nelle infezioni oculari da HSV, l'idoxuridina per via topica è più efficace nelle forme epiteliali, in particolare nelle fasi iniziali, rispetto a quanto osservato nelle infezioni che interessano lo stroma.

### FAMCICLOVIR E PENCICLOVIR

Il famciclovir è il diacetil estere del penciclovir, un profarmaco privo di attività antivirale intrinseca. Il penciclovir (9-[4-idrossi-3-idrossimetilbut-1-il]guanina) è un ana-

logo nucleosidico aciclico della guanina. Il penciclovir possiede uno spettro d'azione e una potenza simili a quelle osservate per l'aciclovir nei confronti di HSV e VZV. Al pari degli altri farmaci antierpetici agisce inibendo la sintesi del DNA virale. Nelle cellule infettate da HSV o da VZV il penciclovir viene inizialmente fosforilato da una timidina chinasi virale. Il penciclovir trifosfato agisce come un inibitore competitivo della DNA polimerasi virale. Studi clinici hanno valutato l'efficacia del famciclovir e di formulazioni topiche e iniettabili di penciclovir in diverse infezioni causate da herpesvirus.

### FOSCARNET

Il foscarnet (fosfonoformiato trisodico) è un derivato del pirofosfato inorganico in grado di bloccare tutti gli herpesvirus e l'HIV. Il foscarnet inibisce la sintesi dell'acido nucleico virale interagendo direttamente con la DNA polimerasi dell'herpesvirus o con la trascrittasi inversa dell'HIV. Il foscarnet per via endovenosa è attualmente approvato per il trattamento delle retiniti causate da CMV e delle infezioni causate da ceppi di HSV resistenti all'aciclovir.

### GANCICLOVIR

Il ganciclovir (9-[1,3-diidrossi-2-propossi-metil]guanina) è un analogo nucleosidico aciclico della guanina. Questo farmaco inibisce tutti gli herpesvirus, anche se la sua attività peculiare è diretta contro i CMV. Il

ganciclovir inibisce la sintesi del DNA virale attraverso l'inibizione competitiva della polimerasi del DNA virale, ed è incorporato nel DNA virale con la caratteristica di interrompere la catena del DNA. Esso viene fosforilato dalla timidina chinasi virale dell'HSV o del VZV e da un'unica chinasi nel caso di CMV. Le mutazioni in questi enzimi virali provocano resistenza (per es. HSV resistenti all'aciclovir hanno resistenza crociata al ganciclovir).

## **RESISTENZA DELL'HSV ALLA TERAPIA ANTIVIRALE**

La resistenza dell'HSV ai farmaci antivirali è stata sospettata come causa del fallimento della terapia nella cheratite erpetica ma esistono pochi studi che hanno investigato sull'incidenza di tale resistenza. In uno studio fu valutata la sensibilità di 35 HSV oculari isolati nei confronti di 10 farmaci antivirali tra cui l'aciclovir, la idoxuridina, la trifluridina e la vidarabina. Tutti e 35 gli HSV si mostrarono positivi per HSV-1 e sensibili agli agenti batterici e antivirali. In un altro studio tre di quaranta pazienti con patologia oculare primaria da HSV ebbero una sensibilità ridotta, ma non fu notata resistenza in nessun caso.

In aggiunta a queste indagini vi sono stati pochi case report di HSV oculare isolato resistente all'aciclovir; questo è indicativo di una bassa incidenza di farmacoresistenza del virus nella maggior parte delle infezioni da HSV-1.

Per quanto riguarda in maniera più specifica l'aciclovir, la resistenza di ceppi di HSV

è dovuta ad uno dei tre meccanismi seguenti: assenza totale o parziale della produzione di timidina chinasi virale, alterazione della specificità di substrato della timidina chinasi (p.es. fosforilazione della timidina ma non dell'aciclovir), o modificazione della DNA polimerasi virale. Tuttavia, il meccanismo di resistenza più comune nell'esperienza clinica delle infezioni da HSV è rappresentato dal deficit di attività della timidina chinasi.

## **HSV E VACCINI**

Le possibilità di utilizzare una terapia antivirale mediante vaccino ha impegnato numerosi studiosi con l'obiettivo di prevenire l'infezione primaria e/o di contrastare efficacemente eventuali recidive. I risultati ad oggi, però, non sono molto incoraggianti.

Il solo vaccino antierpetico che ha dimostrato di essere efficace nell'herpes genitale o orolabiale e nell'herpes oculare è il Lupidon (*The Lancet*, 2002). Esso è commercializzato solo in alcuni paesi europei tra cui l'Italia, come Lupidon H, specifico per l'HSV 1, e Lupidon G, specifico per l'HSV 2. E' indicato unicamente nelle infezioni recidivanti erpetiche. Esso è formato da virus erpetiche coltivati su cellule embrionate di pollo e inattivate al calore. In tal modo la struttura antigenica virale ha capacità di indurre la risposta immunitaria. Il meccanismo terapeutico implicato sembrerebbe legato allo stimolo linfocitario, alla produzione di anticorpi, all'attività dei macrofagi e delle cellule killer, alla liberazione di interferone che protegge le cellule sa-

ne dall'aggressione virale.

Il trattamento con il vaccino non può essere assimilato ad una vaccinazione classica che è in grado di prevenire l'infezione primaria. Esso non determina la scomparsa del virus dall'organismo, che rimane comunque presente in stato di latenza a livello dei gangli nervosi. Secondo alcuni studiosi, questo trattamento permetterebbe di acquisire quello stato di resistenza fisiologico alla recidiva che si verifica nelle persone che non manifestano recidive nonostante l'infezione primaria. Si ipotizza che l'efficacia sul piano clinico sia da ascrivere, più che alla risposta immune di tipo umorale, ad una sorta di immuno-modulazione specifica attiva in particolare sulla risposta cellulosa-media-

ta. E' stato dimostrato che l'80% dei pazienti trattati con terapia vaccinica mostra una drastica riduzione delle recidive e una contemporanea diminuzione dell'intensità e della durata delle stesse. Le localizzazioni oculari della patologia erpetica sembrano rispondere al trattamento con vaccino in modo sovrapponibile a quello evidenziato nelle altre sedi d'infezione.

### **Lupidon H e G: schema posologico**

<i>Periodo</i>	<i>Dose/sottocutanea</i>
• Dal I al III mese	1 fiala alla settimana
• Dal IV al V mese	1 fiala ogni 2 settimane
• Dal VI al IX mese	1 fiala al mese
• Dal X mese	1 fiala ogni 3 mesi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kaufman HE, Rayfield MA. Viral conjunctivitis and keratitis. Herpes simplex virus. In: Kaufman H, et al., Eds. The cornea. New York: Churchill Livingstone, 1988:299-321.
2. Holland EJ, Schwartz GS. Classification of Herpes Simplex Virus keratitis. *Cornea* 1999;18(2):144-154.
3. Holbach LM, Font RL, Wilhelmus KR. Recurrent herpes simplex keratitis with concurrent epithelial and stromal involvement. *Arch Ophthalmol* 1991;109:692-695.
4. Darougar S, Wishart MS, Viswalingam ND. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:2-6.
5. Liesegang TJ. Epidemiology of ocular herpes simplex. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1160-1165.
6. Liesegang TJ. Herpes Simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001;20(1):1-13.
7. Whitcher JP, et al. Herpes simplex keratitis in a developing country. *Arch Ophthalmol* 1976;94:587-592.
8. Sanitato JJ, et al. Acyclovir in the treatment of herpetic stromal disease. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 537.
9. Shimeld C, Tullo AB, Easty DL, Thomsitt J. Isolation of herpes simplex virus from the cornea in chronic stromal keratitis. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:643.
10. Brik D, Dunkel E, Pavan-Langston D. Persistent herpes simplex virus in the corneal stroma despite topical and systemic antiviral therapy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:522.
11. Schwartz GS, Harrison AR, Holland EJ. Etiology of immune stromal (interstitial) keratitis. *Cornea* 1998;17:278-281.
12. Williams HP, Falcon MG, Jones BR. Corticosteroids in the management of herpetic eye disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1977;97:341-344.
13. Wilhelmus KR. Diagnosis and management of herpes simplex stromal keratitis. *Cornea* 1987;6: 286-291.
14. Olsen TW, et al. Linear endothelitis. *Am J Ophthalmol* 1994;117:468-474.
15. Robin JB, Steigner JB, Kaufman HE. Progressive herpetic corneal endothelitis. *Am J Ophthalmol* 1985;100:336.
16. Vannas A, Ahonen R. Herpetic endothelial keratitis. *Acta Ophthalmol* 1981;59:296.
17. Holbach L, Font R, Naumann G. Herpes simplex stromal and endothelial keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:722.
18. Ohara Y, Furuta Y, Takasu T, et al. Distribution of herpes simplex virus types 1 and 2 genomes in human spinal ganglia studied by PCR and in situ hybridization. *J Med Virol* 1997;52:136-142.
19. Wilhelmus KR. Epidemiology of ocular infections. In: Baum J, Liesegang TJ, Eds. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998;1-46.
20. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998;26:541-553.
21. Goodman JL. Infections caused by herpes simplex viruses. In: Hoepflich PD, Jordan MC, Ronald AR, Eds. Infectious diseases: a treatment of infectious processes, 5<sup>th</sup> ed Philadelphia: Lippincott 1994;930-943.
22. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, et al. A prospective study of new infections with Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2. *New Engl J Med* 1999;341:1432-1438.
23. Liesegang TJ, Melton LJd, Daly PJ, et al. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn. 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1155-1159.
24. Darougar S, Wishart MS, Viswalingam ND. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. *Br J Ophthalmol* 1985;69:2-6.
25. Wishart MS, Darougar S, Viswalingam ND. Recurrent herpes simplex virus ocular infection: epidemiological and clinical features. *Br J Ophthalmol* 1987;71:669-672.
26. Wilhelmus KR, Falcon MG, Jones BR. Bilateral herpetic keratitis. *Br J Ophthalmol* 1981;65:385-387.
27. Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998;339:300-306.
28. Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The Epithelial Keratitis Trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115:703-712.
29. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101:1883-1896.

30. Barron BA, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101:1871-1882.
31. Wilhelmus KR, Dawson CR, Barron A, et al. Risk factors for herpes simplex virus epithelial keratitis recurring during treatment of stromal keratitis or iridocyclitis. Herpetic Eye Disease Study Group. *Br J Ophthalmol* 1996;80:969-972.
32. Porter SM, Patterson A, Kho P. A comparison of local and systemic acyclovir in the management of herpetic disciform keratitis. *Br J Ophthalmol* 1990;74:283-285.
33. Beigi B, Algawi K, Foley-Nolan A. et al. Herpes simplex keratitis in children. *Br J Ophthalmol* 1994;78:458-460.
34. Herpes simplex-changing patterns. *Lancet* 1981;2:1025-1026.
35. Remeijer L, Doornenbal P, Geerards AJ, et al. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1997;104:648-652.
36. Wilhelmus KR, Coster DJ, Donovan HC, et al. Prognosis indicators of herpetic keratitis. Analysis of a five-year observation period after corneal ulceration. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1578-1582.
37. Bell DM, Holman RC, Pavan-Langston D. Herpes Simplex keratitis: epidemiologic aspects. *Ann Ophthalmol* 1982;14:421-422.
38. Kaye SB, Madan N, Dowd TC, et al. Ocular shedding of herpes simplex virus. *Br J Ophthalmol* 1990;74:114-116.
39. Margolis TP, Atherton SS. Herpes simplex virus diseases: posterior segment of the eye. In: Pepose J, Holland GN, Wilhelmus KR, Eds. *Ocular Infection and Immunity*, St. Louis: Mosby 1996:1155-1167.
40. Thompson WS, Culbertson WW, Smiddy WE, et al. Acute retinal necrosis caused by reactivation of herpes simplex virus type 2. *Am J Ophthalmol* 1994;118:205-211.
41. Ganatra J, Chandler D, Santos C, et al. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000;129:166-172.
42. Olsen TW, Hardten DR, Meiusi RS, et al. Linear endothelitis. *Am J Ophthalmol* 1994;117:468-474.
43. Robin JB, Steigner JB, Kaufman HE. Progressive herpetic corneal endothelitis. *Am J Ophthalmol* 1985;100:336-337.
44. Holbach LM, Asano N, Naumann GO. Infection of the corneal endothelium in herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1998;126:592-594.
45. Liesegang TJ. Biology and molecular aspects of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Ophthalmology* 1992;99:781-799.
46. Liesegang TJ. Ocular herpes simplex infection: pathogenesis and current therapy. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1092-1105.
47. Carr DJJ, Harle P, Gebhardt BM. The immune response to Herpes Simplex Virus Type 1 infection. *Experimental Biology and Medicine* 2001;226:353-366.
48. The management of HSV-1 and ocular HSV diseases. Malkin JE, Stanberry L, Eds. *International Herpes Management Forum*. June 2001.
49. Umene K, Sakaoka H. Evolution of herpes simplex virus type 1 under herpesviral evolutionary processes. *Arch Virol* 1999;144:637-656.
50. Liedtke W, Opalka B, Zimmermann CW, et al. Age distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus genome in human nervous tissue. *J Neurol Sci* 1993;116:6-11.
51. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infectious Diseases*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders 1998.
52. Norn MS. Dendritic (herpetic) keratitis. Incidence-seasonal variations-recurrence rate-visual impairment-therapy. *Acta Ophthalmol* 1970;48:91-107.
53. Ribaric V. The incidence of herpetic keratitis among population. *Ophthalmologica* 1976;173:19-22.
54. Shuster JJ, Kaufman HE, Nesburn AB. Statistical analysis of the rate of recurrence of herpesvirus ocular epithelial disease. *Am J Ophthalmol* 1981;91:328-331.
55. Neumann-Haefelin D, Sundmacher R, Wochnik G, et al. Herpes simplex virus types 1 and 2 in ocular disease. *Arch Ophthalmol* 1978;96:64-69.
56. Rosenwasser GO, Greene WH. Simultaneous herpes simplex types 1 and 2 keratitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992;113:102-103.
57. Uchio E, Hatano H, Mitsui K, et al. A retrospective study of herpes simplex keratitis over the last 30 years. *Jpn J Ophthalmol* 1994;38:196-201.
58. Bell DM, Holman RC, Pavan-Langston D. Herpes Simplex keratitis: epidemiologic aspects. *Ann Ophthalmol* 1982;14:421-422.
59. Gamus D, Romano A, Sucher E, et al. Herpetic eye attacks: variability of circannual rhythms. *Br J Ophthalmol* 1995;79:50-53.
60. Darougar S, Hunter PA, Viswalingam M, et al. Acute follicular conjunctivitis and keratoconjunctivitis due to herpes simplex virus in London. *Br J Ophthalmol* 1978;62:843-849.
61. Wishart PK, James C, Wishart MS, et al. Preva-

- lence of acute conjunctivitis caused by chlamydia, adenovirus, and herpes simplex virus in an ophthalmic casualty department. *Br J Ophthalmol* 1984;68:653-655.
62. Darougar S, Wishart MS, Viswalingam ND. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. *Br J Ophthalmol* 1985;69:2-6.
63. Wishart MS, Darougar S, Viswalingam ND. Recurrent herpes simplex virus ocular infection: epidemiological and clinical features. *Br J Ophthalmol* 1987;71:669-672.
64. Wilhelmus KR, Falcon MG, Jones BR. Bilateral herpetic keratitis. *Br J Ophthalmol* 1981;65:385-387.
65. Claoue C, De Cock R. The spectrum of herpes simplex virus disease of the anterior segment in the 1990s. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:407-410.
66. Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998;339:300-306.
67. Sundmacher R. Trifluorothymidin-prophylaxis of dendritic keratitis in steroid-treated herpetic keratouveitis (author translation). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1978;173:516-519.
68. Shimomura Y, Ohashi Y, Maeda N, et al. Herpetic keratitis therapy to reduce recurrence. *Curr Eye Res* 1987;6:105-110.
69. The Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The Epithelial Keratitis Trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115:703-712.
70. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101:1883-1896.
71. Barron BA, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101:1871-1882.
72. Porter SM, Patterson A, Kho P. A comparison of local and systemic acyclovir in the management of herpetic disciform keratitis. *Br J Ophthalmol* 1990;74:283-285.
73. Beigi B, Algawi K, Foley-Nolan A, et al. Herpes simplex keratitis in children. *Br J Ophthalmol* 1994;78:458-460.
74. Poirier RH. Herpetic ocular infections of childhood. *Arch Ophthalmol* 1980;98:704-706.
75. Uchio E, Hatano H, Mitsui K, et al. A retrospective study of herpes simplex keratitis over the last 30 years. *Jpn J Ophthalmol* 1994;38:196-201.
76. Ukkonen P, Hovi T, von Bonsdorff CH, et al. Age-specific prevalence of complement-fixing antibodies to sixteen viral antigens: a computer analysis of 58,500 patients covering a period of eight years. *J Med Virol* 1984;13:131-148.
77. Herpes simplex-changing patterns. *Lancet* 1981;2:1025-1026.
78. Mortensen KK, Sjolie AK. Keratitis dendritica. An epidemiological investigation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57:750-754.
79. Remeijer L, Doornenbal P, Geerards AJ, et al. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1997;104:648-652.
80. Ficker LA, Kirkness CM, Rice NS, et al. The changing management and improved prognosis for corneal grafting in herpes simplex keratitis. *Ophthalmology* 1989;96:1587-1596.
81. Robinson MJ, Newton C. Bilateral herpes simplex keratitis in a patient with graft-vs-host disease. *Am J Ophthalmol* 1991;112:468-469.
82. Margolis TP, Ostler HB. Treatment of ocular disease in eczema herpeticum. *Am J Ophthalmol* 1990;110:274-279.
83. Vandepapeliere P. Therapeutic vaccination against chronic viral infections. *Lancet Infect Dis* 2002 Jun;2(6):353-367.
84. Weitgasser H. Controlled clinical study of the herpes antigens LUPIDON H and LUPIDON G. *Z Hautkr* 1977 Jun 1;52(11):625-628.
85. Djuanda S. Therapy experiences with herpes simplex antigen «Lupidon G». *J Dermatol* 1976 Oct;3(5):241-246.
86. Schmersahl P, Rudiger G. Results of treatment with the Herpes simplex antigen Lupidon H, resp. Lupidon G. *Z Hautkr* 1975 Feb 1;50(3):105-112.
87. Veneroni G, Calixte C, Bozzo Costa E, Germogli R. Specific immunostimulation in the therapy of recurrent herpes simplex type I or II. *Boll Ist Sieroter Milan* 1987;66(6):427-434.
88. Mastrolorenzo A, Tiradritti L, Salimbeni L, Zucati G. Multicentre clinical trial with herpes simplex virus vaccine in recurrent herpes infection. *Int J STD AIDS* 1995 Nov-Dec;6(6):431-435.
89. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Colabelli-Gisoldi RA, Pirraglia MP, Sirianni MC. Herpes simplex virus vaccine in recurrent herpetic ocular infection. *Cornea* 1999 Jan;18(1):47-51.

# La cheratite erpetica da Herpes Zoster

Luigi Fontana, Gabriella Parente, Giorgio Tassinari

U.O. di Oculistica - Ospedale Maggiore - Bologna

L'Herpes Zoster (HZ) è causato dall'*Herpes Virus umano 3* o *Herpes Varicella-Zoster (HVZ)*, lo stesso che causa la varicella. In seguito all'infezione primaria, che occorre comunemente in età pediatrica, la riattivazione del virus, allo stato latente nei gangli neurosensoriali cervicali e dorsali, determina lo sviluppo del caratteristico esantema a distribuzione dermatomica tipico della malattia da HZ<sup>(1)</sup>.

L'infezione primaria, la varicella, è largamente diffusa nella popolazione e insorge nei bambini generalmente con età inferiore ai tre anni. Si tratta di una malattia esantematica, a decorso benigno, caratterizzata dall'insorgenza di un'eruzione cutanea vescicolare diffusa su tutto l'ambito del corpo, accompagnata da febbre e malessere. Circa il 90% della popolazione viene a contatto per la prima volta con l'*Herpes Varicella-Zoster* in età pediatrica o giovanile; la restante parte può contrarre la malattia in età adulta. La varicella contratta in età adulta è più pericolosa per il rischio di sviluppo di complicanze tardive quali la nevralgia postherpetica, con conseguenti

problemi di dolorabilità (prurito, dolore e intorpidimento cutaneo) che possono perdurare per mesi o addirittura anni.

In seguito all'infezione primaria, il rischio di riattivazione dell'HZ aumenta con l'età ed è frequentemente connesso ad uno stato d'immunodepressione transitorio o cronico, spesso secondario allo sviluppo di malattie o neoplasie (specialmente neoplasie linfoproliferative) o ad altri fattori di rischio quali lo stress fisico o psichico. L'incidenza assoluta per l'HZ è di 4/1000 abitanti per anno ed aumenta di 20 volte fra l'età infantile e l'anziano, con un brusco incremento intorno ai 50 anni<sup>(2)</sup>. Complessivamente il 10-20% dell'intera popolazione è a rischio di sviluppo di HZ nel corso della vita e la percentuale sale fino al 40-50% nella popolazione con oltre 80 anni d'età. La probabilità di ricorrenza della malattia nello stesso individuo è dell'1%. L'HZ colpisce donne e uomini senza predilezione di sesso, razza o stagione<sup>(3,4)</sup> (Fig. 1).

L'HZ virus appartiene alla famiglia degli herpes virus, strutturalmente caratterizzati da una doppia catena di DNA elicoi-

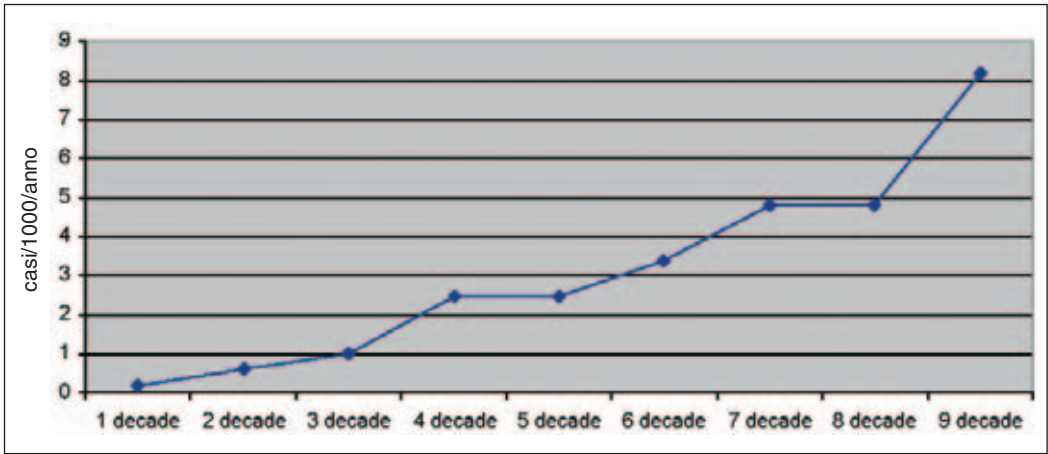


Fig. 1

Incidenza dell'HZ in relazione all'età della popolazione.

(Mod. da: Ragazzino et al. *Medicine* 1982).

dale contenuta all'interno di un capsid proteico icosaedrico a sua volta avvolto in un involucro lipoproteico (pericapside). La particella virale presenta un diametro di circa 200 nm (Fig. 2).

In seguito all'infezione primaria che avviene per via transmucoepiteliale, il virus si localizza all'interno delle terminazioni nervose periferiche dell'area d'infezione per poi migrare centralmente (trasporto retrogrado) lungo la via assonale fino a raggiungere i gangli neurosensoriali cervicali e spinali, dove può rimanere allo stato latente per anni. Con lo stimolo di riattivazione, il virus in fase attiva di replicazione migra in direzione periferica con diffusione ai dermatomeri corrispondenti ai gangli della sede di localizzazione primaria, causando a livello mucoso cutaneo la caratteristica eruzione vescicolo-papulosa dell'HZ.

I gangli neurosensoriali comunemente colonizzati dal virus in fase latente sono

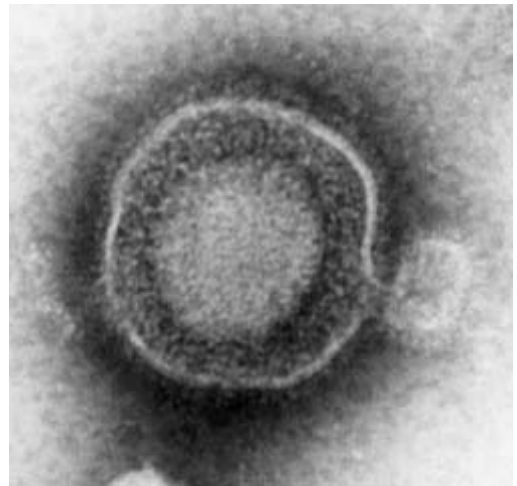


Fig. 2

Immagine ultrastrutturale di un Herpes Virus. Si apprezza il capsid proteico interno e il pericapside lipoproteico esterno.

quelli toracici, cranici, lombari e sacrali; di conseguenza i dermatomeri interessati dall'HZ sono più frequentemente quelli toracici (50%), seguiti da quelli cranici

(20%), lombari (20%) e sacrali (10%)<sup>(3)</sup>. La localizzazione intracranica può interessare il III, VII e VIII nervo cranico. Il trigemino, ed in particolare la sua branca oftalmica, sono le più comunemente coinvolte dando luogo all'*Herpes Zoster Ophthalmicus* (HZO), che rappresenta approssimativamente il 10-25% di tutti i casi di HZ<sup>(2)</sup>.

Alcuni cenni d'anatomia aiutano ad interpretare la distribuzione dermatomericamente dell'HZO e l'interessamento oculare. La branca oftalmica del trigemino si divide nelle branche frontale, nasociliare e lacrimale (Fig. 3). Il nervo frontale è il più frequentemente coinvolto nell'HZO; il suo territorio d'innervazione si estende

alla palpebra superiore e alla regione frontale. L'interessamento del nervo frontale è caratterizzato dall'eruzione vescicolare alla palpebra superiore, alla fronte con rispetto della linea mediana. La branca nasociliare innerva la cute delle palpebre superiore, inferiore e dell'ala del naso, la congiuntiva, la sclera, la cornea, l'iride e la coroide. Dati i territori oculari d'innervazione, l'interessamento della branca nasociliare nell'HZO è associato ad interessamento flogistico oculare nel 76% dei casi e solo nel 34% l'interessamento oculare occorre in assenza di un coinvolgimento della branca nasociliare<sup>(4)</sup>. Tipicamente l'estensione dell'eruzione vescicolo-papulosa all'ala

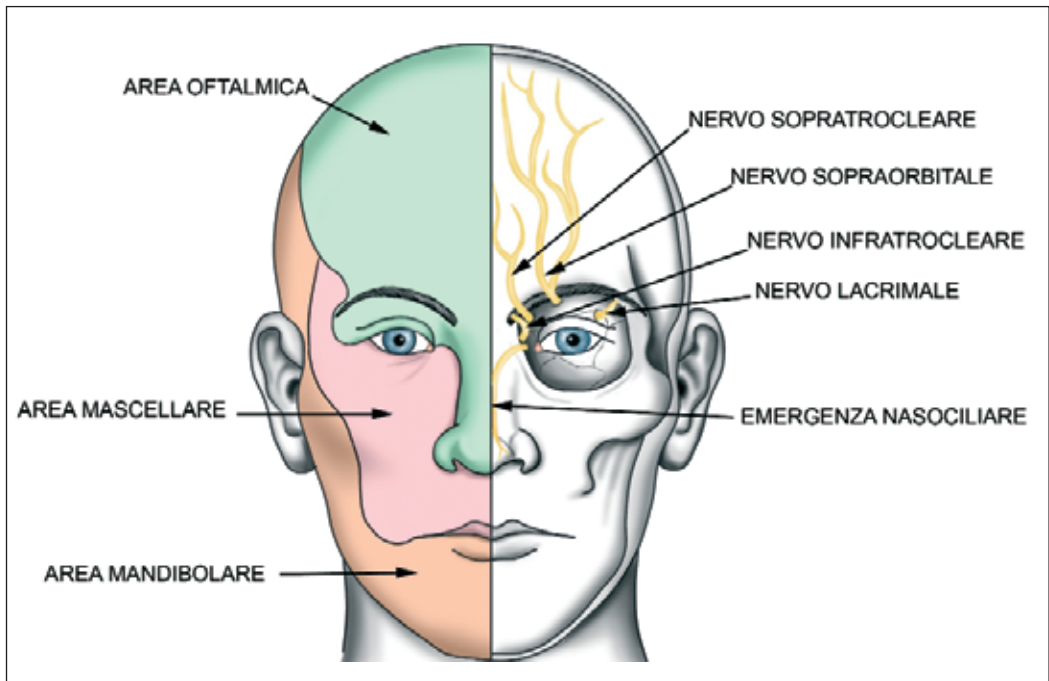


Fig. 3

Anatomia topografica descrittiva dei territori d'innervazione della branca oftalmica del nervo trigemino.

del naso, noto come segno di Hutchinson, contraddistingue il coinvolgimento della branca nasociliare. La branca lacrimale infine è quella più di rado interessata e si estrinseca con eruzione vescicolare estesa alla regione temporale.

Sebbene l'HZO produca più spesso la caratteristica eruzione cutanea dermatomericale, in una minoranza di casi si possono avere solo manifestazioni oftalmiche, di solito limitate alla cornea. Complessivamente l'interessamento oculare si verifica nel 20-70% dei casi di HZO con estrinsecazioni cliniche di gravità variabile non correlate all'età del paziente e al grado di severità dell'eruzione cutanea<sup>(5)</sup>.

La fase prodromica dell'HZO è caratterizzata da una sindrome simil-influenzale con astenia, malessere e febbricola che insorge una settimana prima della comparsa dell'eruzione vescicolare<sup>(3)</sup>. Circa il 60% dei pazienti hanno dolore nell'area di distribuzione del nervo oftalmico<sup>(5)</sup>. In seguito compaiono macchie eritematose lungo il dermatomero interessato, che si trasformano nel giro di qualche giorno in papule e vescicole contenenti un liquido sieroso e poi in pustole. La rottura di queste lesioni porta alla formazione di croste che guariscono completamente nel giro di alcune settimane. La risoluzione avviene spontaneamente con la riepitelizzazione delle lesioni ulcerative che lasciano talvolta piccole cicatrici (Fig. 4). La velocità evolutiva della malattia e il rischio di recidive dipendono strettamente dall'immunocompetenza del paziente e dalla precocità d'instaurazione della terapia antivirale sistemica<sup>(5,6)</sup>. Le sequele posso-

no variare in relazione alla gravità del processo infiammatorio vasculitico, al grado d'interessamento neuronale e alla risposta cicatriziale.

Tipicamente, le eruzioni cutanee dell'HZO rispettano strettamente la linea mediana con il coinvolgimento di uno o più rami di divisione della branca oftalmica del nervo trigemino: il nervo sovraorbitario, lacrimale, nasociliare. Il coinvolgimento della punta del naso (segno di Hutchinson) è un segno clinico predittore di un interessamento oculare anche se in realtà i pazienti con il segno di Hutchinson positivo hanno un'incidenza doppia di coinvolgimento oculare, mentre un terzo dei pazienti senza il segno positivo sviluppa manifestazioni oculari<sup>(8)</sup>.

Gli annessi ed il segmento anteriore sono i distretti più frequentemente interessati in corso di HZO con coinvolgimento oculare, le manifestazioni cliniche possono comprendere:

- Blefarite e congiuntivite.
- Cheratite:
  - epiteliale puntata;

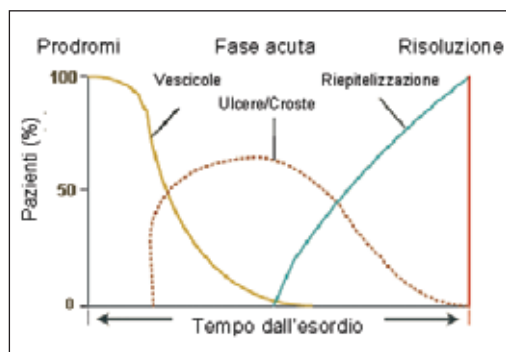


Fig. 4

Evoluzione clinica dell'HZO.

(Mod. da: Baraz KH, et al. 1988)<sup>(7)</sup>.

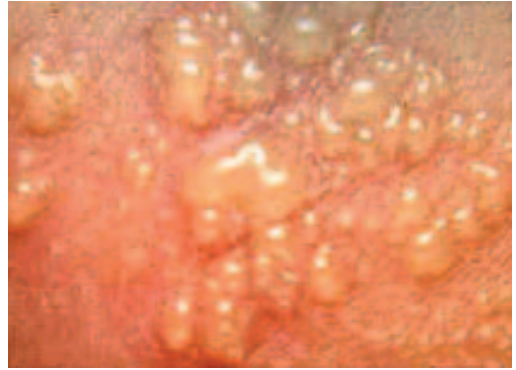
- dendritica;
- stromale anteriore;
- stromale profonda o disciforme;
- neurotrofica;
- marginale ulcerativa.
- Uveite.
- Sclerite.

L'interessamento del segmento posteriore oculare, con retinite e neurite ottica e dei nervi oculomotori esula dall'interesse di questa trattazione e pertanto non sarà descritto.

## BLEFARITE E CONGIUNTIVITE

Le palpebre sono solitamente interessate nell'HZO. La fase acuta si manifesta inizialmente con edema e infiammazione dei tessuti perioculari tali da dare una ptosi secondaria. Susseguentemente compaiono le lesioni cutanee vescicolari (Fig. 5) estese fino al margine palpebrale, che possono guarire completamente, o lasciare esiti cicatriziali caratterizzati da macchie multiple di depigmentazione e infossamento cutaneo per retrazione cicatriziale (Fig. 6). Nei casi più gravi, l'ischemia e la necrosi del derma profondo possono causare alterazioni secondarie cicatriziali della posizione delle palpebre con ptosi, ectropion, entropion e lagofalmo, irregolarità del margine palpebrale e delle ciglia con madarosi, poliosi e trichiasi.

Le sequele cicatriziali e la nevralgia post-erpetica sono in relazione al grado d'ischemia e necrosi causate dalla reazione vasculitica della fase acuta.



**Fig. 5**

*Vescicole cutanee in corso di HZO in fase acuta.*



**Fig. 6**

*Blefarite in corso di HZO. Si apprezza l'eruzione cutanea che interessa la palpebra superiore che appare diffusamente edematosa, la punta e l'ala del naso non sono interessate. Non vi è interessamento oculare.*

La congiuntivite è un'altra delle comuni manifestazioni dello zoster oftalmico. Dopo 2-3 giorni dall'esordio la congiuntiva appare iperemica ed edematosa, spesso con petecchie emorragiche per rottura delle vescicole<sup>(9)</sup>. Ai fornici è possibile rinvenire la presenza di follicoli o papille e talvolta la formazione di pseudomembrane. Il quadro clinico si risolve solitamente in una settimana. Talvolta

subentrano delle infezioni secondarie, solitamente da *Staphylococcus aureus*, con comparsa di secrezioni mucopurulente, che dovrebbero essere trattate con antibiotici topici e/o sistemici ad ampio spettro. Sequele cicatriziali possono causare formazione di simblefaron, retrazione dei fornici e atresia secondaria dei puntini lacrimali.

## CHERATITE

A differenza dell'interessamento palpebrale e congiuntivale, il coinvolgimento corneale può portare ad una significativa riduzione della funzione visiva come sequela permanente per formazione d'opacità stromali (leucomi). Le manifestazioni cliniche del danno corneale erpetico sono molteplici e legate all'azione diretta del virus, alla reazione antigene-anticorpo, alla reazione cellulosa-mediata da ipersensibilità ritardata e al danno neurotrofico.

I pazienti con interessamento corneale lamentano diminuzione della vista, dolore e fotofobia. Le complicanze corneali compaiono in approssimativamente 65% dei casi di herpes zoster oftalmico<sup>(7)</sup>.

### Cheratite puntata epiteliale

Si manifesta come interessamento precoce della cornea, uno o due giorni dopo la comparsa dell'eruzione cutanea<sup>(10)</sup>. Alla lampada a fessura sono visibili lesioni epiteliali focali multiple rilevate formate da accumuli di cellule edematose, che si colorano con il rosa bengala o la fluoresceina. Queste lesioni, che probabilmen-

te contengono il virus attivo, possono sia risolversi del tutto oppure andare incontro alla formazione di un'ulcera pseudodendritica<sup>(11)</sup>.

### Cheratite pseudodendritica

Si manifesta di solito al quarto-sesto giorno dall'esordio della malattia, come aggravamento evolutivo della cheratite puntata superficiale. I dendriti da HVZ appaiono come placche rilevate di cellule epiteliali rigonfie con localizzazione medio periferica sulla superficie corneale (Fig. 7). I dendriti da HVZ possono essere ramificati o con aspetto a «medusa» ed hanno caratteristicamente terminazioni tronche, a differenza dei dendriti da herpes simplex che hanno spesso bulbi terminali. Ulteriormente, a differenza dei dendriti da herpes simplex, i dendriti da HVZ presentano margini meno definiti, più edematosi, mancano di una base ulcerativa centrale e tendono a fondersi tra loro formando placche ulcerative

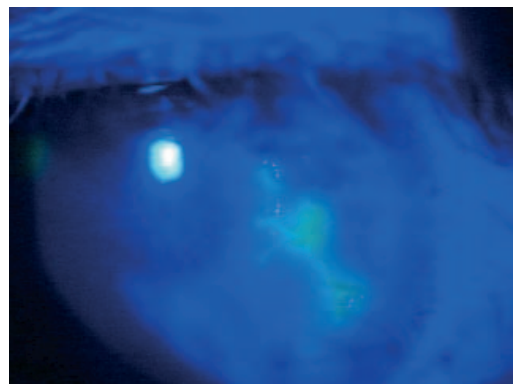


Fig. 7

Cheratite in corso di HZO. Pseudodendriti con localizzazione medio periferica. I margini dell'ulcera appaiono edematosi e poco definiti.

(Fig. 8) che si colorano con rosa bengala al centro, mentre la fluoresceina si accumula sui bordi della lesione. La cheratite da HVZ si accompagna a perdita della sensibilità corneale più pronunciata che nella cheratite da herpes simplex. Sia la cheratite puntata che la cheratite dendritica possono portare allo sviluppo d'infiltrati corneali stromali anteriori<sup>(11,12)</sup>.

La diagnosi è prevalentemente clinica. La diagnosi di certezza si ottiene mediante la ricerca del virus e può essere utile solo in casi selezionati. Lo *scraping* corneale e l'esame istologico possono mostrare cellule giganti multinucleate con inclusi intranucleari, mentre per la ricerca del virus sul campione, il test d'immunofluorescenza e le colture si sono dimostrate meno sensibili rispetto alla PCR<sup>(9)</sup>.

### **Cheratite stromale anteriore**

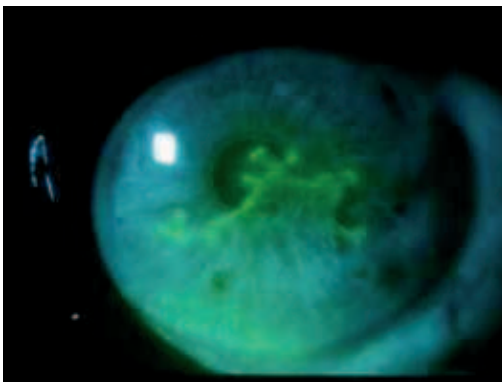
I primi segni di cheratite stromale si manifestano nella seconda settimana di malattia, con un'incidenza del 25-30% nei

pazienti con HZO<sup>(13)</sup>. La cheratite stromale anteriore o cheratite nummulare è caratterizzata da fini infiltrati granulari localizzati nello stroma anteriore della cornea, sotto la membrana di Bowman e circondati da un modesto edema corneale (Fig. 9).

La maggior parte degli infiltrati compare in corrispondenza delle preesistenti aree di cheratite dendritica o puntata epiteliale. Si pensa che gli infiltrati abbiano origine da una reazione antigene-anticorpo indotta dalla proliferazione del virus nel sovrastante epitelio<sup>(10-12)</sup>. La cheratite stromale anteriore può avere un decorso prolungato e recidivante. Trattata con steroidi per via topica, gli infiltrati scompaiono, ma ricompaiono se il trattamento è interrotto precocemente.

### **Cheratite stromale profonda o cheratite disciforme**

E' lo stadio evolutivo tardivo della cheratite stromale anteriore. E' poco fre-



**Fig. 8**

Cheratite in corso di HZO. Formazione di una placca ulcerativa; la fluoresceina si accumula ai margini della lesione.



**Fig. 9**

Cheratite stromale anteriore. Si apprezzano infiltrati granulari localizzati nello stroma anteriore della cornea.

quente e si manifesta tipicamente tre o quattro mesi dall'episodio acuto iniziale, ma si può sviluppare anche più tardivamente<sup>(7)</sup>. La cheratite è di solito localizzata centralmente e si presenta come un'area di forma rotondeggiante in cui l'infiammazione si estende a tutto lo spessore dello stroma o, meno frequentemente, come infiltrati periferici che possono essere circondati da un anello d'infiltrati immunitari. L'edema stromale e l'integrità epiteliale sono gli aspetti che caratterizzano questo stadio che si associa spesso ad uveite anteriore (Fig. 10). La cheratite presenta un andamento cronico recidivante, soprattutto senza un trattamento tempestivo ed adeguato. Le lesioni corneali sono insensibili alla terapia con farmaci antivirali, ma in genere rispondono bene agli steroidi per via topica in quanto la patogenesi dell'infiammazione stromale riconosce un meccanismo d'ipersensibilità di tipo ritardato ad antigeni virali<sup>(12)</sup>. Il dosaggio degli steroidi deve essere ridotto gradualmente perché un'interruzione improvvisa può provocarne la recidiva. I pazienti con infiammazione cronica non controllata vanno spesso incontro a neovascolarizzazione stromale e infarctimento lipidico.

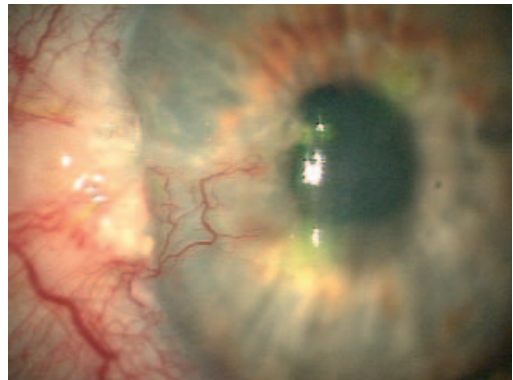
La cheratite a volte si presenta in forma necrotizzante caratterizzata dallo sviluppo d'aree d'assottigliamento corneale per necrosi stromale con neovascolarizzazione (Fig. 11).

Complicanza tardiva della cheratite stromale è la formazione di lesioni epiteliali rilevate di aspetto biancastro determinate



**Fig. 10**

*Cheratite stromale da HVZ in fase attiva. L'edema stromale presenta forma discoide, è presente attività infiammatoria in camera anteriore con precipitati endotheliali. Il quadro è complicato dallo sviluppo di un'ulcera neurotrofica centrale.*



**Fig. 11**

*Esiti di cheratite stromale necrotizzante. Si apprezza area di assottigliamento stromale con neovascolarizzazione.*

dalla fusione di cellule epiteliali edematose. Queste lesioni, note come placche mucose, possono insorgere tardivamente dopo diversi mesi dall'HZO in condizioni di quiete o di lieve infiammazione. Le lesioni presentano un aspetto rotondeggiante e non assumono forma dendritica,

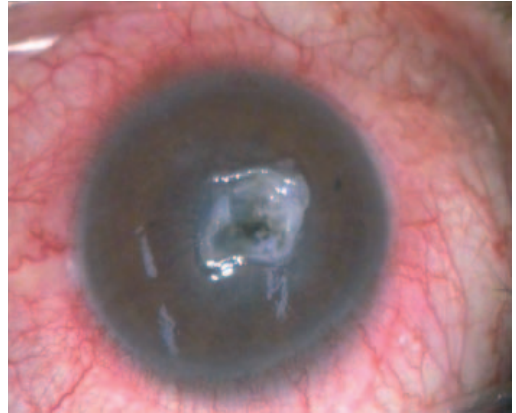
si colorano bene con rosa bengala e meno con fluoresceina. La causa della loro formazione è probabilmente da attribuirsi ad anomalie della riepitelizzazione per cause neurotrofiche. Le placche mucose possono essere asportate meccanicamente per favorire la normale crescita epiteliale.

### **Cheratite neurotrofica**

E' il risultato tardivo della ridotta sensibilità corneale (ipoestesia/anestesia) causata dalla distruzione delle terminazioni nervose corneali da parte del virus<sup>(13)</sup>. Come risultato si ha instabilità dell'epitelio corneale, ritardo nei tempi di riparazione epiteliale e ridotta secrezione lacrimale. Tipicamente si sviluppa un'ulcera corneale indolente con localizzazione centrale che può progressivamente approfondirsi. L'assottigliamento corneale è una complicanza importante in quanto può portare ad una perforazione corneale (*Fig. 12*). Questi pazienti sono ad alto rischio di sviluppare infezioni batteriche secondarie e in caso di perforazione, endoftalmite.

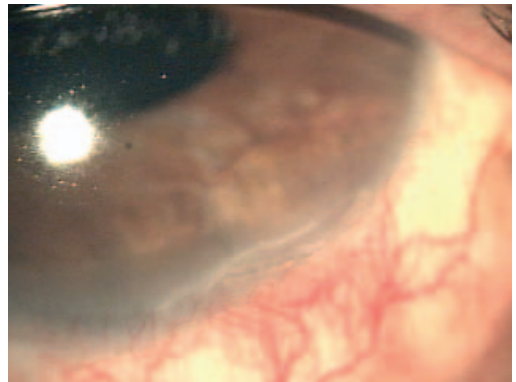
### **Cheratite marginale ulcerativa**

Si presenta come un'ulcerazione con forma di crescente che si sviluppa in sede limbare, generalmente sostenuta da un'area d'intensa iperemia sclerale (vasculite limbare). I margini dell'ulcera presentano un aspetto rilevato di colore bianco grigiastro per infiltrazione immunitaria (*Fig. 13*). L'ulcera può estendersi perifericamente con andamento serpiginoso e/o approfondirsi fino alla perforazione.



**Fig. 12**

*Ulcera corneale neurotrofica con perforazione in esiti di HZO.*



**Fig. 13**

*Cheratite marginale ulcerativa in corso di HZO. L'ulcera presenta margini biancastri per infiltrazione immunitaria. Sono presenti segni di vasculite limbare.*

### **Sequela tardive della cheratite da HVZ**

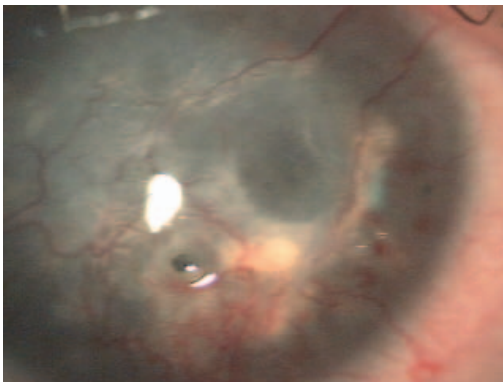
Ripetuti episodi infiammatori possono portare allo sviluppo di opacità stromali accompagnate da proliferazione vascolare intrastromale ed infarcimento lipidico. Tipicamente le opacità si localizzano in sede paracentrale o periferica spesso lun-

go la linea mediana orizzontale. La progressione della cheratite interstiziale può portare alla completa opacizzazione della cornea (Fig. 14). Nelle fasi tardive l'opacizzazione corneale è spesso ulteriormente aggravata dallo scompenso endoteliale secondario ai ripetuti processi infiammatori che si sviluppano in camera anteriore e/o al diretto interessamento dell'endotelio da parte del virus (endotelite)<sup>(12,13)</sup>.

## UVEITE

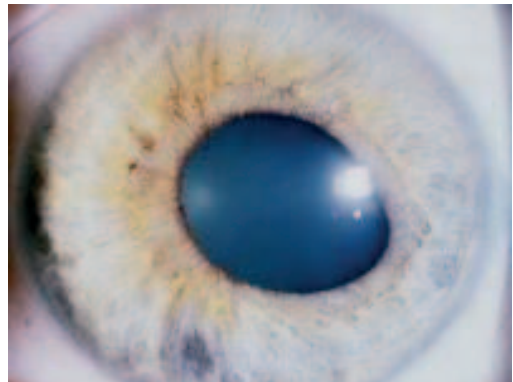
L'iridociclite è spesso presente nell'HZO, generalmente in associazione con la cheratite, o più raramente isolata. Un'inflammatione della camera anteriore è presente nel 10% dei pazienti con cheratite da herpes simplex ed in circa il 50% dei pazienti immunocompetenti affetti da HZO<sup>(6)</sup>. Le manifestazioni cliniche sono simili a quelle dell'uveite da

herpes simplex, con alcune caratteristiche tipiche dell'infezione da HVZ. L'inflammatione in camera anteriore è di solito lieve e transitoria, ma frequentemente causa un'elevazione della pressione intraoculare (1/3 dei casi) che si ritiene dovuta ad un interessamento diretto del trabecolato da parte del virus. Possono essere presenti emorragie, fibrina o ipopion in camera anteriore. I precipitati cheratici possono essere di tipo granulomatoso o non granulomatoso. Una cheratite attiva o inattiva di solito accompagna l'uveite, tuttavia i dendriti sono solitamente transitori e meno frequentemente presenti nelle recidive. Sequele caratteristiche dell'uveite da HVZ sono l'atrofia dell'iride a settore o a macchia per vasculite occlusiva ischemica a cui consegue irregolarità del forame pupillare e formazione di sinechie posteriori e periferiche (Fig. 15)<sup>(14)</sup>. L'uveite anteriore erpetica è quasi sempre monolaterale. Nella diagnosi differenziale tra l'uveite da herpes simplex o



**Fig. 14**

Esiti tardivi di cheratite da HVZ. Sono presenti opacità cicatriziali estese a tutto l'ambito stromale con vascolarizzazione ed infarcimento lipidico.



**Fig. 15**

Esiti di uveite da HZO. Sono presenti atrofia iridea a settore e forame pupillare irregolare per formazione di sinechie periferiche.

HVZ è necessario ricorrere all'anamnesi e ad alcune considerazioni cliniche per indirizzare correttamente la diagnosi. La presenza di un'anamnesi clinica positiva per HZO dà un forte sospetto d'uveite indotta dall'HVZ, ma le lesioni cutanee non sono sempre presenti (*herpes zoster sine erpete*). Si può sospettare un'infezione da zoster in presenza di pazienti anziani (l'HVZ è più frequente dell'herpes simplex sopra i quaranta anni d'età) o d'importante perdita della sensibilità corneale<sup>(14)</sup>. Per la diagnosi di certezza è necessario dosare l'aumento del titolo anticorpale nel sangue (mediante misurazione del titolo anticorpale in fase acuta e in remissione) oppure ricercare gli anticorpi anti-HVZ (coefficiente di Goldman-Witmer) e il DNA virale, mediante amplificazione con PCR, nell'umor acqueo<sup>(15)</sup>.

Come per la cheratite erpetica da simplex, anche nell'infezione da HVZ, il decorso della malattia può essere prolungato, soprattutto senza un adeguato trattamento. L'infiammazione cronica può portare allo sviluppo di un glaucoma o una cataratta oppure ad un grave danno endoteliale (endotelite) con conseguente scompenso corneale endoteliale. L'uveite erpetica va trattata come tutte le uveiti anteriori con steroidi e midriatici/cicloplegici (tropicamide 1%) topici, sia per prevenire la formazione di sinechie posteriori, che per migliorare il comfort. Va sempre cercato un ipertono oculare e opportunamente trattato. Il trattamento topico con steroidi va ridotto molto lentamente. Sono controindicate le iniezioni periorbitali di steroidi a lunga emivita (p.

es. triamcinolone acetato) per il rischio di rialzo pressorio oculare<sup>(15)</sup>.

## EPISCLERITE E SCLERITE

L'episclerite si associa spesso all'herpes zoster oftalmico e si verifica in circa un terzo dei casi. Esordisce con la comparsa dell'eruzione cutanea ed è spesso mascherata dalla congiuntivite concomitante. Si manifesta con iperemia a settore o diffusa oppure in forma nodulare accompagnata da dolore oculare. La sclerite è una complicanza meno frequente e più grave dell'herpes zoster, esordisce dopo circa una settimana e interessa frequentemente anche la cornea (sclerocheratite) per estensione al limbus. La cronicizzazione determina lo sviluppo di zone d'atrofia sclerale<sup>(10)</sup>.

## NEURALGIA POSTERPETICA

Nella fase acuta dell'HZO, dolori nevralgici nell'area di distribuzione del dermatomero affetto sono presenti nel 90% dei pazienti. Il dolore tuttavia può permanere anche dopo la risoluzione dell'eruzione cutanea con sintomatologia comunemente definita con il termine di nevralgia posterpetica, caratterizzata da dolenzia, bruciore e parestesie con tendenza alla riacutizzazione, che migliorano con il tempo ma possono perdurare per mesi o anni<sup>(8)</sup>. La nevralgia posterpetica colpisce circa il 7% dei pazienti affetti da HZO ed è caratterizzata da vari gradi di dolore

costante o intermittente<sup>(16)</sup>. L'età avanzata, l'immunodepressione e la presenza di sintomi prodromici sono associati ad una maggiore incidenza di sviluppo di nevralgia postherpetica<sup>(8)</sup>.

La nevralgia postherpetica è una sindrome da deafferentazione conseguente a lesioni degenerative dei gangli radicolari posteriori e delle radici sensitive. Il sintomo principale è rappresentato da un dolore spontaneo, superficiale, urente, spesso descritto come insopportabile; di norma si accompagna a disestesie fastidiose e ad iperpatia. Nell'area sofferente, che può interessare qualunque parte del corpo, si possono riscontrare deficit sensitivi aspecifici con modificazione delle rispettive soglie e presenza di punti trigger. Il dolore di base, nonché l'intensità e la frequenza dei parossismi, è aggravato da stimoli innocui, termici e tattili, da ogni genere di stress, dall'ansia, dalle variazioni climatiche e dalle malattie intercorrenti<sup>(16)</sup>.

## **TRATTAMENTO DELL'HERPES ZOSTER OFTALMICO**

L'HZO ha un decorso evolutivo spontaneo verso la remissione nel soggetto immunocompetente. La terapia sistemica con aciclovir ad alto dosaggio (800 mg cinque volte al giorno per 7-10 giorni) ha dimostrato efficacia nel limitare l'estensione dell'eruzione cutanea, favorirne la risoluzione e ridurre la sintomatologia nevralgica della fase acuta, soprattutto se il trattamento è instaurato entro 72 ore

dalla comparsa delle prime manifestazioni cliniche<sup>(17)</sup>. La terapia sistemica è efficace anche nel ridurre il rischio di sviluppo di complicanze oculari quali la cheratite pseudodendritica, la cheratite disciforme e l'uveite<sup>(18)</sup>. Non sono invece documentati effetti positivi nel trattamento di ulcere neurotrofiche, episcleriti e scleriti e della nevralgia postherpetica<sup>(18)</sup>. L'aciclovir agisce direttamente sulla replicazione del virus inibendo la DNA polimerasi virale, mediante attivazione della timidina chinasi. L'efficacia e l'assorbimento del farmaco dopo somministrazione orale sono tuttavia limitate e ciò giustifica l'alto dosaggio sistemico raccomandato nel trattamento della fase acuta dell'HZO. L'aciclovir tuttavia ha dimostrato un elevato livello di sicurezza con rari effetti indesiderati anche a dosaggi elevati<sup>(19,20)</sup>.

Farmaci analoghi dell'aciclovir, ma dotati di un migliore assorbimento sistemico, sono il valaciclovir ed il famciclovir. Il valaciclovir è un precursore dell'aciclovir ed ha una maggiore biodisponibilità poiché è assorbito meglio dal tratto gastrointestinale e dunque riesce a raggiungere livelli circolatori più alti rispetto all'aciclovir<sup>(21)</sup>. È stato dimostrato essere egualmente sicuro ed efficace per il trattamento dell'HZO al dosaggio di 1000 mg tre volte al dì per 7-14 giorni<sup>(22)</sup>. È controindicato in pazienti con sindrome da HIV avanzata, in cui si sono verificati alcuni casi di sindrome emolitica uremica e/o di porpora trombotica trombocitopenica. Il famciclovir, usato al dosaggio di 500 mg tre volte al giorno,

sembra essere equivalente all'aciclovir per il trattamento delle infezioni erpetiche<sup>(23)</sup>.

Sebbene non esistano ancora studi controllati di confronto sull'efficacia del valaciclovir e famciclovir nel trattamento delle manifestazioni oculari dell'herpes, questi nuovi farmaci sembrano offrire la stessa efficacia dell'aciclovir con il vantaggio d'impiegare dosaggi più bassi.

La somministrazione per via endovenosa è indicata nel trattamento dei pazienti immunocompromessi, nelle forme disseminate con interessamento di più dermatomi e nel trattamento della retinite da HZO. Il dosaggio dell'aciclovir è di 30 mg/kg/die somministrato per fleboclisi in un tempo di almeno un'ora. Il dosaggio va ridotto nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Il trattamento deve essere continuato per 5 giorni, ma la durata può essere modificata in base alle condizioni del paziente ed alla risposta terapeutica<sup>(24,25)</sup>.

La terapia topica si avvale di diversi farmaci antivirali, che tuttavia non raggiungono concentrazioni terapeutiche nell'acqueo ed inoltre risultano tossici sia per l'epitelio corneale che congiuntivale con l'uso prolungato, causando una blefaropatia allergica o una epitelio-patia corneale nel 5-10 % dei pazienti. Fa eccezione l'aciclovir in pomata che, oltre a raggiungere concentrazioni terapeutiche nell'acqueo, è ben tollerato per un uso prolungato fino a 7-10 giorni<sup>(26)</sup>. I trattamenti antivirali topici, compreso l'aciclovir, non preven- gono la riattivazione del virus nei gangli sensoriali.

Il vantaggio maggiore dell'uso dell'aciclovir orale nelle cheratiti erpetiche è che raggiunge concentrazioni terapeutiche sia nelle lacrime che nell'umor acqueo<sup>(26)</sup> e dunque elimina virtualmente il bisogno di farmaci antivirali topici, anche in quei pazienti con un interessamento corneale attivo. Per questa ragione è stata dimostrata l'efficacia dei farmaci antivirali orali nei pazienti con infiammazione attiva in camera anteriore e nei pazienti con malattia erpetica oculare da herpes virus simplex o HVZ ricorrente o di difficile controllo<sup>(27)</sup>. *L'Herpetic Eye Disease Study* è stato il primo studio prospettico multicentrico, randomizzato in doppio cieco che ha dimostrato l'efficacia dell'aciclovir (400 mg due volte al giorno) nel ridurre le recidive di cheratite stromale e l'effetto profilattico dell'uso continuo di dosi «soppressive» di antivirali orali. Lo studio ha evidenziato una percentuale di recidiva, dopo dodici mesi di trattamento con aciclovir orale, del 19% contro una recidiva del 32% nel gruppo di controllo nei sei mesi successivi dalla sospensione del farmaco<sup>(28)</sup>.

L'impiego di corticosteroidi topici è indicato nelle complicanze immunomedi- te che si possono realizzare nelle fasi acute e tardive dell'HZO. In particolare i corticosteroidi sono utili nel trattamento della cheratouveite, cheratite disciforme, episclerite, sclerite, cheratite marginale o sclerocheratite. Il loro impiego è generalmente associato all'utilizzo di antivirali orali protratti per lungo tempo dopo risoluzione della fase attiva in quanto i corticosteroidi topici possono predispor-

re al rischio di recidive soprattutto se sospesi bruscamente<sup>(19)</sup>.

I cortisonici topici unitamente ai midriatici e antivirali sistemici sono indicati nel trattamento dell'uveite da HZO<sup>(29,30)</sup>. In particolare bisogna ricordare che l'infiammazione in camera anteriore è spesso accompagnata nella fase acuta a rialzo pressorio oculare, sia per diretto interessamento del trabecolato (trabeculite) da parte del processo infiammatorio, con rigonfiamento edematoso delle maglie trabecolari, sia per occlusione da parte di detriti infiammatori rilasciati dal tessuto uveale per la vasculite ischemica<sup>(31)</sup>. Nella fase postacuta, può manifestarsi ipertono per occlusione del recesso angolare secondario allo sviluppo di sinechie an-

teriori periferiche o per *seclusio* pupillare con ipertono da chiusura d'angolo secondario. Farmaci ipotonizzanti sono indicati nel trattamento dell'ipertono oculare nella fase acuta fino alla remissione dell'infiammazione in camera anteriore. Le cheratiti profonde complicate da necrosi stromale rispondono positivamente all'impiego di farmaci antivirali e antinfiammatori volti a trattare le cause che sostengono i processi di danno neutrofilico presenti all'origine. Sia le cheratiti necrotizzanti che le ulcere neurotrofiche possono essere trattate con successo mediante innesto di membrana amniotica, sfruttando le proprietà antiflogistiche e riepitelizzanti del tessuto amniotico<sup>(32)</sup> (*Tabb. I e II*).

TABELLA I

LESIONI OCULARI NELL' HERPES ZOSTER OFTALMICO

Strutture coinvolte	Segni	Tempo d'insorgenza (comparsa eruzione cutanea = giorno 0)
<p><b>Palpebre/congiuntiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blefarite e congiuntivite</li> <li>• Infezione secondaria da <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eruzione cutanea con distribuzione dermatomera che rispetta la linea mediana e coinvolge il bordo palpebrale</li> <li>• Edema congiuntivale/flogosi</li> <li>• Lesioni vescicolari/croste</li> <li>• Secrezione mucopurulenta/croste giallastre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Giorno 0 (preceduto da dolore prodromico nel dermatomero interessato)</li> <li>• Due o tre giorni</li> <li>• Sei giorni</li> <li>• Una o due settimane</li> </ul>
<p><b>Episclera/sclera</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Episclerite /sclerite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iperemia episclerale/sclerale diffusa o localizzata a settore, dolore oculare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una settimana</li> </ul>
<p><b>Cornea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheratite puntata epiteliale</li> <li>• Cheratite dendritica</li> <li>• Cheratite stromale anteriore (cheratite nummulare)</li> <li>• Cheratite stromale profonda (cheratite disciforme)</li> <li>• Cheratite neurotrofica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cumuli di cellule epiteliali rigonfie sulla superficie corneale</li> <li>• Ulcere epiteliali a «medusa» con estremità tronche</li> <li>• Multipli e fini infiltrati granulari nello stroma anteriore</li> <li>• Infiammazione profonda con edema stromale ad aspetto discoide, tardivamente, neovascolarizzazione e infiltrati lipidici</li> <li>• Erosioni puntate superficiali</li> <li>• Ulcera corneale indolente a scodella. Perforazione corneale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uno o due giorni</li> <li>• Quattro/sei giorni</li> <li>• Uno o due settimane</li> <li>• Da un mese ad anni</li> <li>• Da mesi ad anni</li> <li>• Da mesi ad anni</li> </ul>
<p><b>Camera anteriore</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uveite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiammazione in camera anteriore e atrofia dell'iride a settore</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da due settimane ad anni</li> </ul>

**TABELLA II**

**TRATTAMENTO DELLE MANIFESTAZIONI OCULARI  
DA HERPES VARICELLA ZOSTER**

<b>Infezione</b>	<b>Trattamento</b>
Herpes Zoster Oftalmico*	Aciclovir (Zovirax) 800 mg compresse, 5 volte al dì per 7-10 giorni o altri farmaci antivirali a dosaggio massimale.
Cute	Impacchi freddi, detersione.
Blefarite	Impacchi freddi e detersione.
Congiuntivite	Antibiotici topici a largo spettro per le infezioni batteriche secondarie.
Cheratite epiteliale†	Antivirali topici o nessuna**
Cheratite stromale†	Steroidi topici, aciclovir 800 mg 5 volte al dì nella fase acuta e 400 mg 2 volte al dì come terapia di mantenimento.
Cheratite neurotrofica	Lacrime artificiali e antibiotici topici per evitare infezioni secondarie. Lenti a contatto o membrana amniotica e chiusura palpebrale per prevenire la perforazione corneale.
Uveite†	Steroidi topici, cicloplegici/miriatici, ipotonizzanti topici in caso di ipertono. Aciclovir 800 mg compresse 5 volte al dì per 7-10 giorni e 400 mg 2 volte al dì come terapia di mantenimento.
Sclerite/episclerite	FANS e/o steroidi topici.

\* Se non sono trascorsi più di sette giorni dalla comparsa dell' herpes zoster; è più efficace se non sono trascorse più di 72 ore dall'esordio dello zoster oftalmico.

\*\* I farmaci antivirali topici possono essere tossici per la cornea e l'epitelio congiuntivale se l'uso è prolungato.

†L'aciclovir orale può essere un utile come terapia aggiuntiva ai farmaci antivirali e agli steroidi topici nel trattamento dei casi di grave cheratite recidivante e cherato-uveite zosteriana.

**N.B.** Nel trattamento cronico con farmaci antivirali sistemici è raccomandato il monitoraggio della funzione renale (azotemia, elettroliti, creatininemia) e della crasi ematica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Naumann G, Gass JD, Font RL. Histopathology of herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol* 1968;65:533-541.
2. Ragozzino MW, Melton LJ 3d, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982;61:310-316.
3. Goh CL, Khoo L. A retrospective study of the clinical presentation and outcome of herpes zoster in a tertiary dermatology outpatient referral clinic. *Int J Dermatol* 1997;36:667-672.
4. Cobo M, Foulks GN, Liesegang T, Lass J, Sutphin J, Wilhelmus K, et al. Observations on the natural history of herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res* 1987;6:195-199.
5. Burgoon CF, Burgoon JS, Baldrige GD. The natural history of herpes zoster. *JAMA* 1957;174:265.
6. Sandor EV, Millman A, Croxson TS, Mildvan D. Herpes zoster ophthalmicus in patients at risk for the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am J Ophthalmol* 1986;101:153-155.
7. Baratz KH, Goins K, Cobo M. Varicella-zoster viral infections. In: Kaufman HE, Ed. The cornea. New York: Churchill Livingstone, 1988.
8. Harding SP, Lipton JR, Wells JC. Natural history of herpes zoster ophthalmicus: predictors of postherpetic neuralgia and ocular involvement. *Br J Ophthalmol* 1987;71:353-358.
9. Arffa RC. Viral diseases. In: Arffa RC, Grayson M, Eds. Grayson's Diseases of the cornea. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, 1997.
10. Liesegang TJ. Corneal complications from herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1985;92:316-324.
11. Jones DB. Herpes zoster ophthalmicus. In: Golden B, Ed. Symposium on ocular inflammatory disease. Springfield, Ill. Thomas, 1974.
12. Marsh RJ. Herpes zoster keratitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1973;93:181-192.
13. Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983;101:42-45.
14. Kanski JJ. Herpes zoster ophthalmicus. In: Kanski JJ, Nischal KK, Milewski SA, Eds. Ophthalmology: clinical signs and differential diagnosis. Philadelphia: Mosby, 1999.
15. Peterslund NA. Management of varicella zoster infections in immunocompetent hosts. *Am J Med* 1988;85:74-78.
16. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 2000;61:2437-2448.
17. Morton P, Thomson AN. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *N Z Med J* 1989;102:93-95.
18. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr, Laskin OL, Connor JD, Corey L, et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988;85:84-89.
19. Liesegang TJ. Herpes zoster keratitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, Eds. Cornea. St. Louis, Mosby, 1997.
20. McGill J, Chapman C, Mahakasingam M. Acyclovir therapy in herpes zoster infection. A practical guide. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983;103(pt.1): 111-114.
21. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1546-1553.
22. Colin J, Prisant O, Cochener B, Lescale O, Rolland B, Hoang-Xuan T. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 2000;107:1507-1511.
23. Tyring SK. Efficacy of famciclovir in the treatment of herpes zoster. *Semin Dermatol* 1996;15(2 suppl.1):27-31.
24. Balfour HH Jr, Bean B, Laskin OL, Ambinder RF, Meyers JD, Wade JC, et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1983;308:1448-1453.
25. Balfour HH Jr. Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts. A review of the natural history and management. *Am J Med* 1988;85:68-73.
26. Liesegang TJ. Varicella-zoster eye disease. *Cornea* 1999;18(5):511-531.
27. Hung SO, Patterson A, Rees PJ. Pharmacokinetics of oral acyclovir in the eye. *Br J Ophthalmol* 1984;68:192-195.
28. A controlled trial of oral acyclovir for prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial Keratitis. The epithelial Keratitis Trial. The Herpetic Eye Disease Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:703-712.
29. Cunningham ET Jr. Diagnosis and treating herpetic anterior uveitis. *Ophthalmology* 2000;107(12): 2129-2130.
30. Van der Lelij a, Ooijman FM, Kijlstra A, Rothova A. Anterior uveitis with sectorial iris atrophy in the absence of keratitis: a distinct clinical entity among herpetic eye disease. *Ophthalmology*

2000;107:1164-1170.

31. A controlled trial of oral acyclovir for iridocyclitis caused by herpes simplex virus. The Herpetic Eye Disease Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1065-1072.

32. Heiligenhaus A, Li H, Hernandez Galindo EE, Koch JM, Steuhl KP, Meller D. Management of acute ulcerative and necrotising herpes simplex and zoster keratitis with amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 2003;87(10):1215-1219.



