

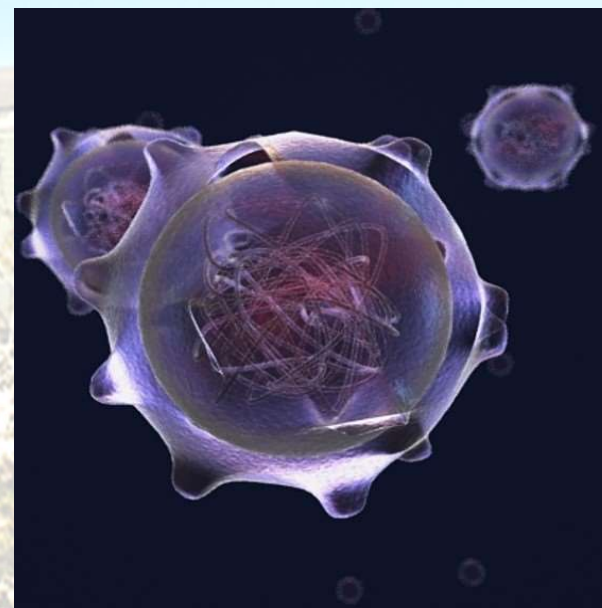
# Le infezioni da non dimenticare

HSV-1 HSV-2  
VZV

**Agata Calvario**

U.O.C. Microbiologia e Virologia

A.O.U. Policlinico Bari



**XLVI Congresso**

**Nazionale AMCLI**

**11 - 14 Novembre 2017**

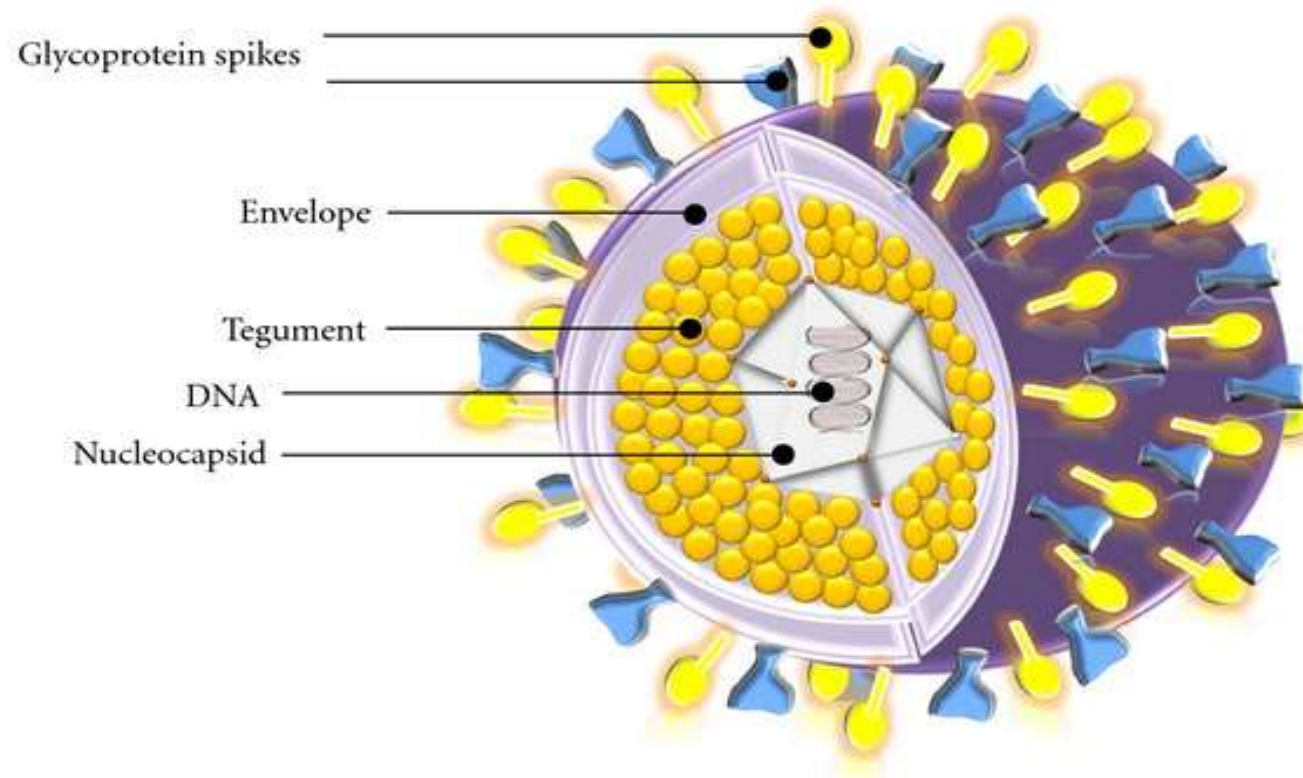
**Palacongressi di Rimini**



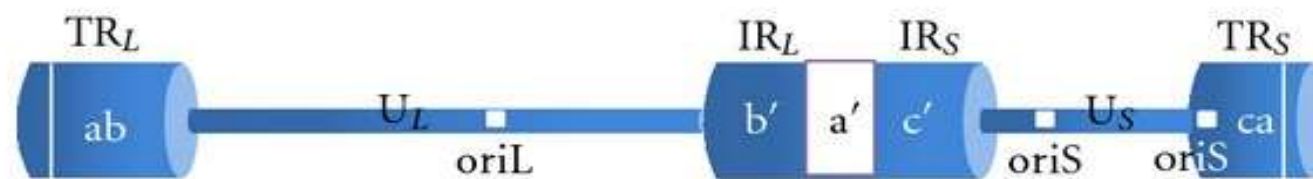
# EPIDEMIOLOGIA

- ▶ HSV-1 HSV-2 VZV  $\alpha$ -herpesvirus
- ▶ Poiché VZV e HSV sono altamente conservati geneticamente in tutta la popolazione l'ampio spettro clinico è probabilmente funzione dell'inoculo virale e delle caratteristiche immunitarie dell'ospite piuttosto che di differenze tra strains
- ▶ Queste possono includere fattori immunomodulanti genetici ed esogeni
- ▶ Attenta vigilanza nei pazienti con infezioni erpetiche





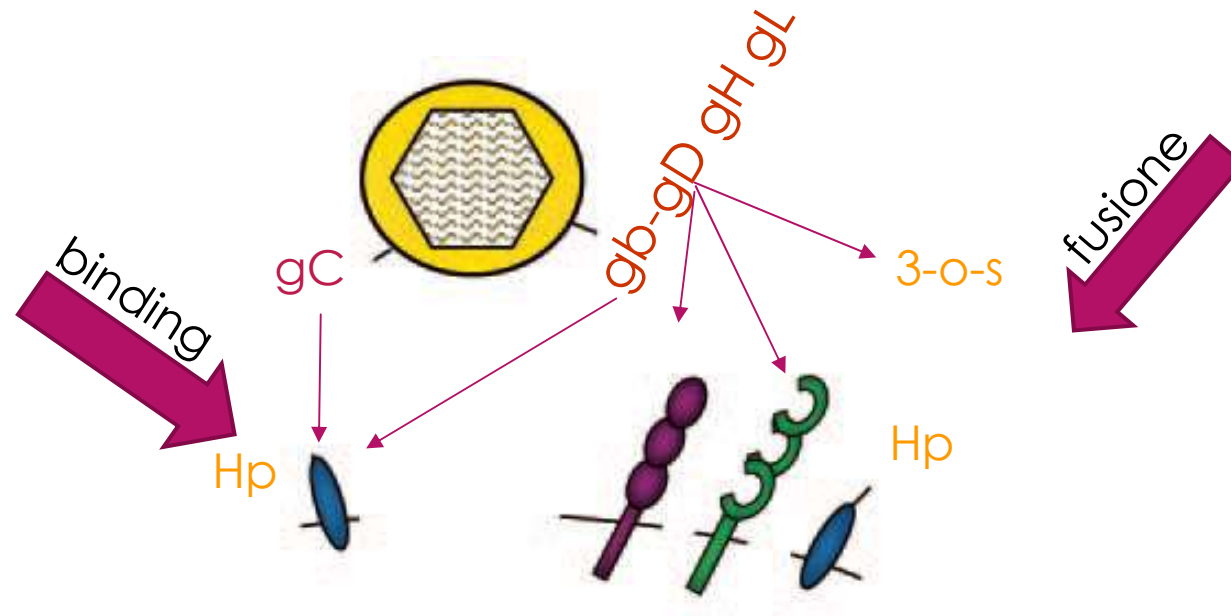
( a )



( b )



# L'infezione cellula/virus è data da interazione tra proteine virali e cellulari

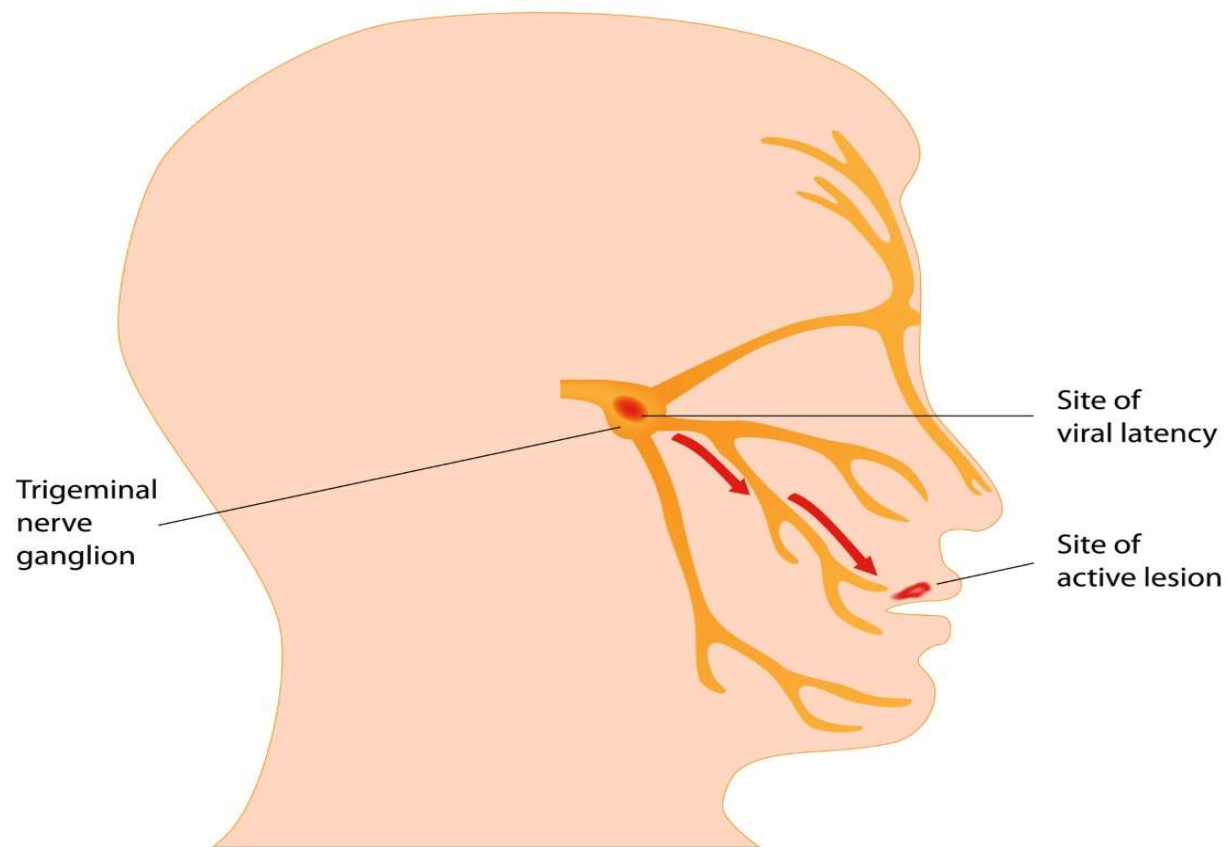


HVEM nectina 1  
nectina 2



# Infezione da HSV-1

## Herpesvirus (type 1) Infection







## Rispetto agli immunocompetenti

I riceventi di organo solido diffondono il virus più frequentemente, hanno episodi di riattivazione più frequenti non rispondono bene alla terapia

NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI SI TRATTA DI RIATTIVAZIONI ENDOGENE INNESCAE DA TERAPIA ANTI RIGETTO

INFEZIONI PRIMARIE MUTUATE DAL DONATORE SONO RARE MA DESCRITTE NEL FEGATO E RENE



*J Infect Dis.* 1991 May ; 163(5): 1001–1007.

## **Herpes Simplex Virus Hepatitis after Solid Organ Transplantation in Adults**

12 casi /3536 (0.3%)

8 trapianti di fegato

4 exitus

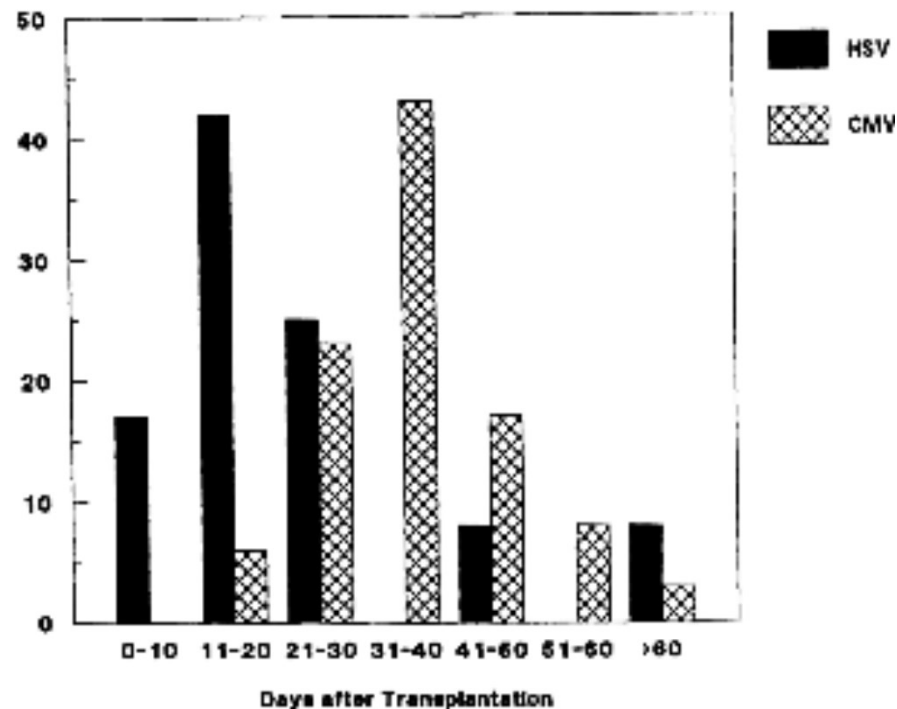
3 trapianti di polmone

3 exitus

1 trapianto di cuore

exitus

Non riscontrano differenze nel rischio di complicanze associate al tipo di trapianto





# Primary herpes simplex virus type-2 infection as a cause of liver failure after liver transplantation.

## Case report

Transplant Infectious Disease. 8(4):229-232, December 2006. Nebbia, G. 1; Mattes, F. M. 1; Ramaswamy, M. 1; Quaglia, A. 2; Verghese, G. 3; Griffiths, P. D. 1; Burroughs, A. 2; Geretti, A. M. 1

### Abstract:

We report a case of fatal primary herpes simplex virus type-2 (HSV-2) infection following liver transplantation, which manifested with fever and liver failure in the absence of muco-cutaneous disease. The infection was characterized by high levels of HSV DNA in blood and the patient's inability to mount HSV-specific T-cell responses while showing preserved T-cell responses against cytomegalovirus. The donor was HSV-1 immunoglobulin G (IgG) seronegative and HSV-2 IgG seropositive, whereas the recipient was HSV-1 and HSV-2 IgG seronegative, suggesting that the graft may have been the source of the infection. In HSV-seronegative recipients of grafts from HSV-seropositive donors, HSV infection should be included in the differential diagnosis of a febrile illness, regardless of the absence of muco-cutaneous disease. In this setting, real-time polymerase chain reaction applied to blood samples provides a sensitive, rapid, and quantitative diagnostic tool.





## **Herpes simplex virus-2 transmission following solid organ transplantation: Donor-derived infection and transplantation from prior organ recipients. *Transpl.Infect Dis*,2017 Oct;19(5).**

Macesic N<sup>1,2</sup>, Abbott IJ<sup>3</sup>, Kaye M<sup>3</sup>, Druce J<sup>3</sup>, Glanville AR<sup>4</sup>, Gow PJ<sup>5,6</sup>, Hughes PD<sup>7</sup>, Korman TM<sup>8</sup>, Mulley WR<sup>9,10</sup>, O'Connell PJ<sup>11</sup>, Opdam H<sup>12</sup>, Paraskeva M<sup>13</sup>, Pitman MC<sup>14</sup>, Setyapranata S<sup>7</sup>, Rawlinson WD<sup>15</sup>, Johnson PDR<sup>1,6</sup>.

**Il donatore originale HSV-2-IgG positivo (PCR negativa) infetta  
un ricevente di fegato e un ricevente di rene/pancreas che a  
sua volta diventa donatore e infetta  
2 riceventi, 1 di rene e 1 di polmone**





Le più comuni manifestazioni sono circoscritte a livello mucocutaneo

- ▶ MA:
- ▶ Si possono avere quadri d'infezione disseminata esofagite, epatite fulminante e polmonite
- ▶ associati a febbre, linfadenopatia, leucopenia, transaminemia



# Diagnosi

## ► SIEROLOGIA

utile prima del  
trapianto per la  
stratificazione del  
rischio (II-1) non in pazienti

pediatrici >12mesi



## PCR

- Forme atipiche
- Tamponi molto sensibile indipendentemente dal tempo
- BAL
- Sangue intero nelle infezioni primarie o in riattivazioni severe
- Liquor





## Diagnosi differenziale: PCR

Le lesioni da HSV possono essere confuse per HZ, particolarmente se compaiono in siti insoliti come i.e. glutei. Comunque HZ usualmente interessa una larga area di dermatomi rispetto a HSV.

Inoltre la ricorrenza HZ si manifesta in siti differenti dal primo episodio mentre HSV si ripropone frequentemente negli stessi siti.





# Fattori di rischio

- ▶ Poiché l'infezione severa può capitare sia nei riceventi sieropositivi che sieronegativi, il sierostato del ricevente dovrebbe essere testato per HSV prima del trapianto in quanto a rischio di riattivazione in assenza di profilassi antivirale
- ▶ 35-68% incidenza di riattivazioni in riceventi senza terapia
- ▶ Importanza dell'immunità cellulo-mediata





# Prevenzione: vaccino non disponibile

- ▶ Il controllo dell'infezione da HSV è funzione di un complesso meccanismo immunitario innato e adattivo che potrebbe essere alterato nel paziente SOT.
- ▶ Profilassi anti-CMV o anti EBV (pediatrici) previene replicazione HSV: non necessaria addizionale terapia antivirale
- ▶ Prevedere profilassi specifica per HSV nei riceventi HSV1-2 positivi non sottoposti a pre-emptive per CMV
- ▶ Nel raro caso di HSV sieronegativi non trattati per CMV il rischio di infezione primaria post-trapianto non è ben definito
- ▶ Counselling verso i sieronegativi per evitare contatti a rischio: shedding asintomatico, coppie discordanti
- ▶ Raccomandazioni igienico-comportamentali





## **HSV**

### **Prevenzione infezione primaria**

Nelle coppie siero-discordanti la terapia antivirale giornaliera somministrata al partner sieropositivo sembra prevenire la trasmissione di HSV-2

Non valutata nella popolazione dei trapiantati di organo solido

Non ci sono evidenze di studi controllati che confermano l'efficacia della profilassi post-esposizione



## FARMACI INIBITORI LA REPLICAZIONE DEL DNA VIRUS A DNA ACICLOVIR

La DNA polimerasi virale è inibita competitivamente a concentrazioni più basse rispetto a quella della cellula. L'aciclovir è assorbito maggiormente dalle cellule infettate. Le caratteristiche dell'aciclovir gli conferiscono un elevato indice terapeutico (attività terapeutica/tossicità)

### Applicazioni

Viene utilizzato contro l'HSV-1 (herpes labiale) ed HSV-2 (herpes genitale comune) per applicazioni locali o i.v. contro l'encefalite da herpes simplex.

Agisce anche su VZV e talvolta anche su EBV, poco su CMV.

La resistenza è generata dalla diminuzione della timidina chinasi che non riesce quindi ad attivare abbastanza il farmaco.

### Farmacocinetica

Per i.v. (infusione lenta) si distribuisce omogeneamente in tutto l'organismo, ha un'emivita di 3 h e viene escreto tal quale.

Reazioni avverse: provoca disfunzione renale reversibile





“

# Varicella Zoster Virus (VZV) and Herpes Simplex Virus (HSV) in Solid Organ Transplant Patients

”

ZUCKERMANA,B,\* AND A. P. LIMAYEC

*AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION 2013; 13: 55–66*

1995 a majority of US children and young adults have been vaccinated with the live Oka virus vaccine, which provides 88–98% protection against all forms of varicella.

Thus, only approximately 2–4% of adult SOT recipients are seronegative for VZV and therefore susceptible to primary infection.





# VZV

## Clinical Manifestations and Epidemiology

**VZV** altamente infettivo per i sieronegativi e trasmesso attraverso la fonazione (respiratory droplets) ma anche contatto diretto con le lesioni allo stato attivo.

**HZ** si presenta spesso con un rash vescicolare doloroso che coinvolge  $\leq 2$  dermatomi unilaterali

A differenza di HSV si manifesta frequentemente molto dopo il trapianto

Polmone (55.1) > cuore (40.0) > rene (24.4) > fegato (18.3).  
casi/1000 -anno di follow-up

Complicazioni secondarie di HZ includono superinfezione batterica e neuralgia post-erpetica (PHN), o dolore neuropatico cronico al sito di lesione coagulazione intravascolare disseminata (CID) epatite e polmonite





## **VZV** ***riattivazione***

Primo fattore di rischio l'abbattimento della risposta cellulo-mediata

in alcuni studi fattore di rischio per HZ è la terapia con mofetil mycofenolate (MMF)

Transplant Proc 2003; 35: 1758–1759.

Transplant Proc 2005; 37: 1751–1753.

Attualmente non si sa se immunizzazione pre-trapianto diminuisce il rischio di HZ in SOT

Pazienti con precedente esperienza di VZV sono a maggior rischio di riattivazione (HZ) di quelli vaccinati.





# **VZV Diagnosi**

## **SIEROLOGIA**

Sierologia negativa (compresa la mancanza di IgM) negli episodi di infezione primaria non esclude un'infezione in atto a causa della scarsa sensibilità del metodo nei SOT

Così i test sierologici non sono indicati nella diagnosi di infezione acuta ma utili per identificare i pazienti nel pre-trapianto da avviare alla vaccinazione.



## VZV

### *Specific Prevention Pretransplant vaccination:* Seronegative organ transplant



June 2012

Pazienti senza controindicazioni dovrebbero essere vaccinati con vaccino virus vivo Oka varicella (Varivax<sup>®</sup>, Merck & Co, Inc., USA).

Il vaccino sembra innocuo ed efficace anche nei SOT

Tempistica

- Almeno 2 settimane prima
- **4 settimane prima del trapianto**





## **VZV**

### ***Vaccinazione post-trapianto***

Pazienti sieronegativi non vaccinati o non responder alla vaccinazione sono a rischio di infezione primaria post-trapianto.

Varivax è stato impiegato nei trapiantati pediatrici con basso livello di immunosoppressione, buona tolleranza e scarsa tossicità

Transplantation 2002; Am J Transplant 2006; 6:565–568

Malattia disseminata e scarsi studi efficacia/tolleranza non raccomandano l'uso nell'adulto

Am J Transplant 2008; 8: 9–14





# **VZV**

## **Controllo dell'infezione**

Vaccinare i contatti se non controindicazioni

Meno contagiosi se sviluppano varicella /frequenza di attacchi secondari risulta più bassa

JAMA 2004; 292: 704–708.

Il rischio di trasmissione di ceppi vaccinali OKA ai riceventi SOT è minore rispetto a quello di esporre un contatto infetto da VZV al paziente trapiantato non protetto.

Immunoprofilassi utile nella prima infezione ma inefficace nelle riattivazioni:

Infatti in caso di reattivazione da VZV il titolo anticorpale pur essendo molto elevato, probabilmente a causa dello stimolo provocato dall'alta carica virale, non è protettivo.

Nei casi di esposizione post-trapianto (VariZIG) o aspecifica associata alla terapia antiviraleo può essere indicata l'immunoprofilassi specifica.

Pediatr Nephrol 26: 663–673.





# ***Resistenza***

Resistenza agli analoghi dei nucleosidi ricorre più frequentemente per HSV che per VZV

Acyclovir inibisce competitivamente la Dna polimerasi; ipotesi di resistenza deve essere formulata in casi di lesioni con refrattarietà prolungata all'idonea terapia con Acyclovir

Tra le opzioni terapeutiche una nuova formulazione del Cidofovir e il nuovo **complesso virale elicasi-primase** che blocca l'enzima virale elicasi, che serve a spaccettare i geni virali permettendone la trascrizione  
Antiviral Res 2012; 93: 301–304..



**SIEROPREVALENZA REGIONE PUGLIA**

HSV1 IgG 82.9 %

HSV2 IgG 8.8 %

**TRAPIANTI FEGATO**

**2017 : N° 22**

	RICEVENTE			DONATORE		
	IgG HSV 1/2	IgG VZV	PCR HSV1/2, VZV	IgG HSV 1/2	IgG VZV	PCR HSV1/2, VZV
1	POS/NEG	POS	POS H1: TF/PBL	POS/NEG	POS	NEG
2	POS/POS	POS	POS H1: PBL	POS/NEG	POS	NEG
3	POS/NEG	POS	POS H1: PBL	NEG/NEG	POS	NEG
4	POS/NEG	POS	POS H1: PBL/ BAL	POS/NEG	POS	NEG
5	POS/NEG	POS	POS H1: PBL	POS/NEG	POS	
6	POS/NEG	POS	POS H1: PBL	POS/NEG	POS	

**ACICLOVIR**

TF: TAMPONE FARINGEO, PBL: SANGUE PERIFERICO, BAL: LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE







## **UOC Microbiologia e Virologia Policlinico Bari**

**Laboratorio di Virologia diretta e Laboratorio di Sieroinfettivologia**  
**Direttore: Prof. Giuseppe Miragliotta**

Dott.ssa Maria Luisa Scarasciulli

Dott.ssa Anna Maria Colacicco

Dott.ssa Marina Lampignano

Dott. Giuseppe Del Gaudio

Dott.ssa Lucia Nisi

Sig. Vincenzo Fiore

Sig.ra Annalisa Morelli

Sig.ra Elisa De Martino

Sig.ra Angela Palmisano

Sig.ra Patty Valenzano

**GRAZIE**

## **Centro Regionale Trapianti Policlinico Bari**

Dott. Luigi Ladisi

Dott. Michele Saracino