



LA TERAPIA DELLA MALATTIA ERPETICA OCULARE

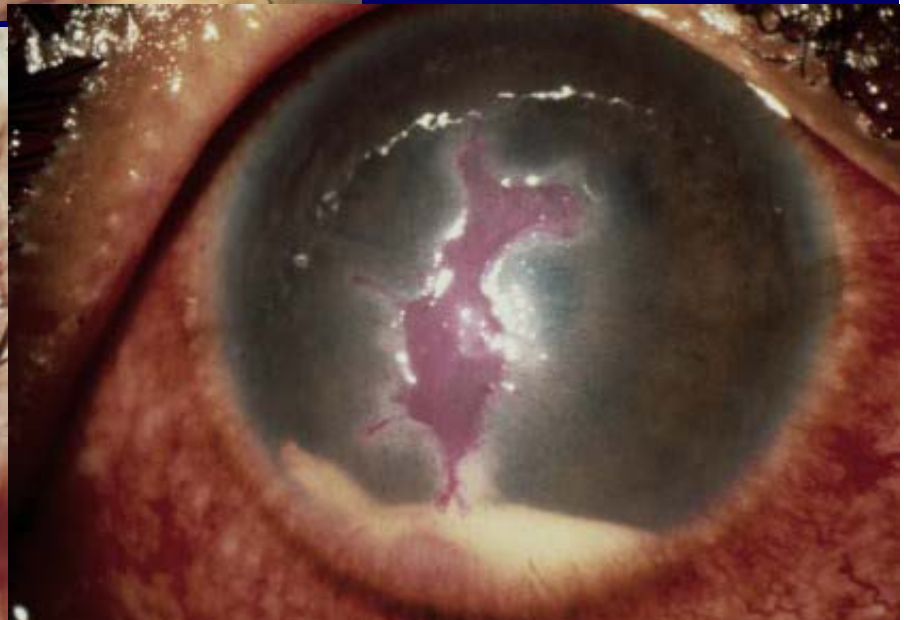
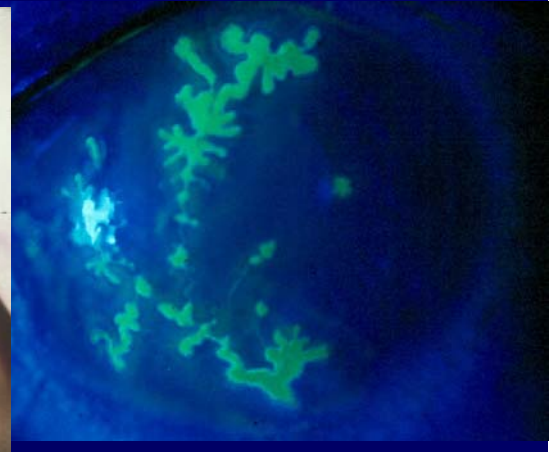
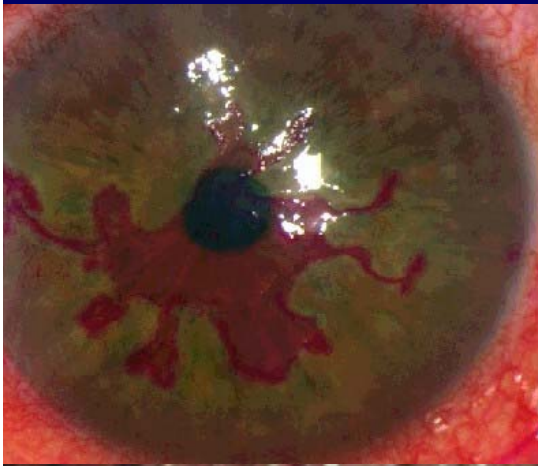
S. BONINI, P. LAURETTI

**Direttore della Cattedra di Oftalmologia
Università di Roma "Campus Bio Medico"**

CLASSIFICAZIONE DELLA CHERATITI DA HSV

- **Cheratite epiteliale infettiva**
- **Cheratite stromale necrotizzante**
- **Cheratopatia neurotrofica**
- **Cheratiti immuni stromali**
- **Endoteliti**

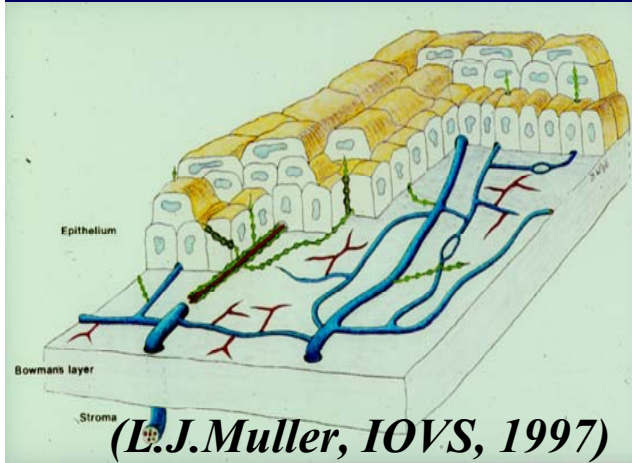
CHERATITE EPITELIALE DA HSV



TERAPIA DELLE CHERATITI EPITELIALI DA HSV



- **Valutare la sensibilità corneale**



- 44.000 assoni nel plesso sottobasale che inviano 300.000-600.000 terminazioni nervose libere all'epitelio

- 7.000 nocicettori / mm²

- Sensibilità >40 volte la polpa dentaria

- Questi nervi sono fonte di circa 17 neurotrasmettitori (sostanza P,CGRP, VIP, NGF, acetilcolina etc)



TERAPIA DELLE CHERATITI EPITELIALI DA HSV

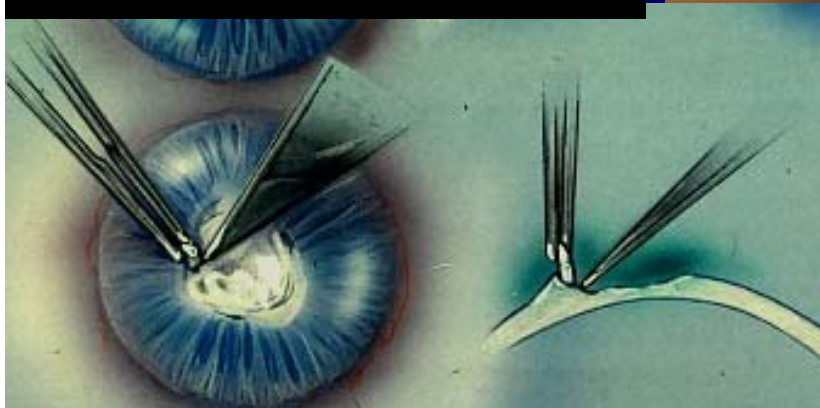
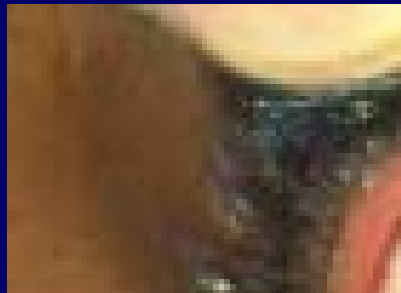
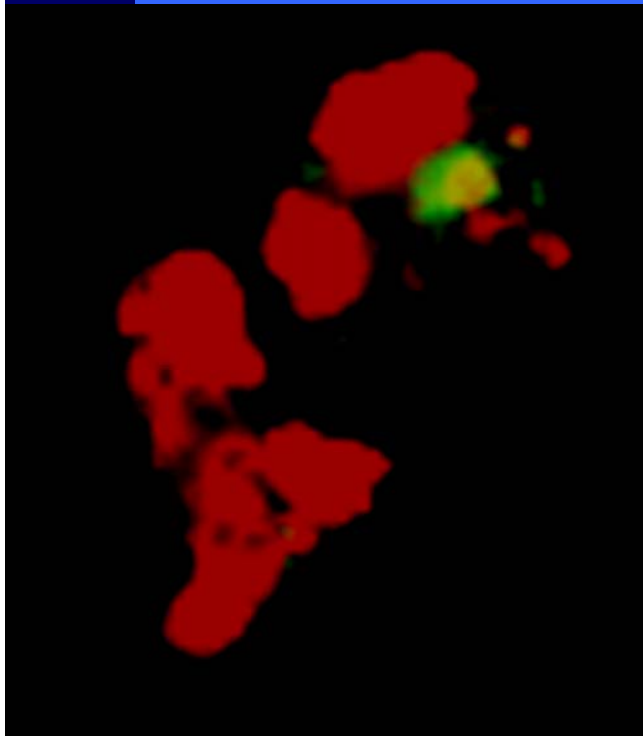


- **Valutare la sensibilità corneale**



- **Eseguire tampone per esami diagnostici**

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA



TERAPIA DELLE CHERATITI EPITELIALI DA HSV



- **Valutare la sensibilità corneale**



- **Eseguire tampone per esami diagnostici**



- **Rimozione meccanica epiteliale**

RIMOZIONE MECCANICA DELL'EPITELIO CORNEALE



RIMOZIONE MECCANICA DELL'EPITELIO CORNEALE

La rimozione meccanica ha lo scopo di rimuovere le cellule epiteliali infettate dal virus. Si è visto che queste cellule possono trovarsi a 2 mm dal margine dell'ulcera è preferibile utilizzare una spatola di Kimura o una Beaver. La colorazione prima della rimozione dell'epitelio con rosa b. può aiutare. La successiva colorazione con fluoresceina permette di valutare l'entità della rimozione epiteliale.

.; 20/11/2005

TERAPIA DELLE CHERATITI EPITELIALI DA HSV



- **Valutare la sensibilità corneale**



- **Eseguire tampone per esami diagnostici**



- **Rimozione meccanica epiteliale**



- **Uso di antivirali topici**

TERAPIA ANTI ERPETICA

FARMACO	VIA	FORMA	DOSE
Idoxuridina	T	Collirio 0.1%	Ogni ora
Vidarabina (Ara-A)	T	Pomata 3%	X 5 al dì
Trifluridina	T	Collirio 1%	Ogni 2 ore
Acyclovir	T O	Pomata 3% Comp 800 mg	X 5 al dì X 5 al dì

Wilhelmus KR.

Interventions for Herpes Simplex Virus Epithelial Keratitis

The Cochrane Database of Systematic Reviews Library

2003, Issue 2

- Comparare gli effetti dei vari trattamenti (ulcere dendritiche , a carta geografica)
- 97 trials clinici
- 5102 partecipanti



Gli antivirali topici attualmente disponibili sono efficaci e pressochè equivalenti

La combinazione di nucleosidi antivirali con rimozione meccanica o interferon accelerano la riepitelizzazione

Tra ARA-A, T3F ed Acyclovir non emergono differenze s.s. nel riparare l' ulcera dendritica dopo 1 settimana di terapia

L'interferon è efficace nel trattamento delle ulcere dendritiche ma non è superiore agli altri antivirali. Migliori risultati con terapie combinate (debridement o trifluoridina)

ANTIVIRALI TOPICI

ALGORITMO



Acyclovir 3% x 5 volte/die

Trifluoridina 1% ogni 2 ore

Vidarabina 3% ↓ x 5 volte/die nei bambini

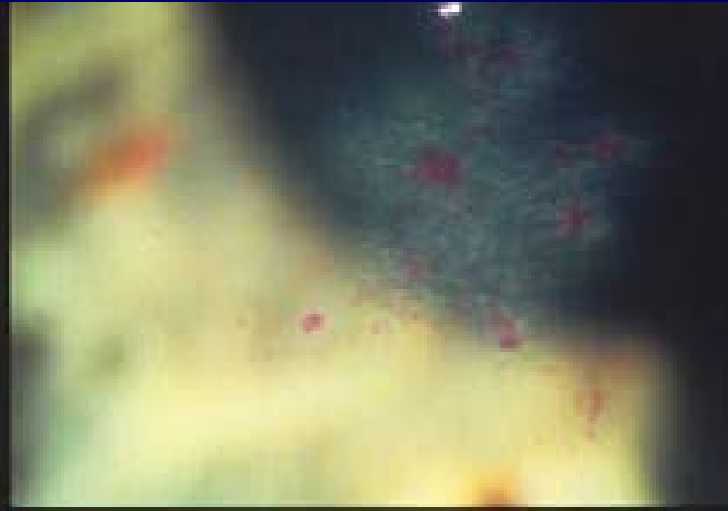
Dopo 5 giorni ridurre la posologia

Trifluoridina 1% x 5 volte/die ;

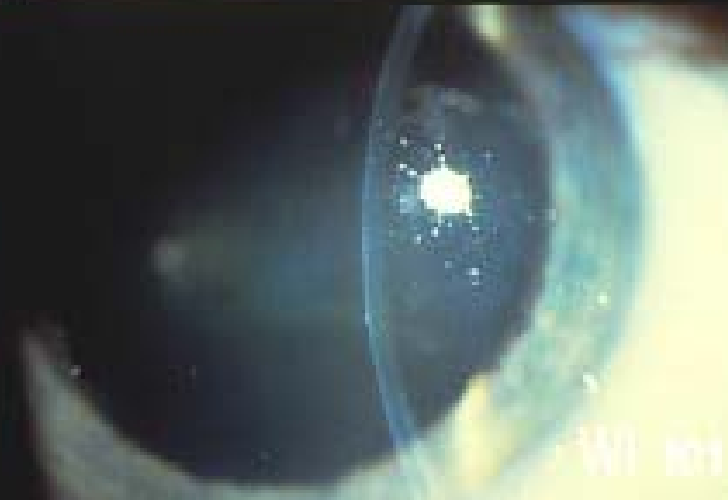
Acyclovir 3% Vidarabina 3% x 3 volte/die

Terapia topica antivirale x max. 7-10 giorni

TRATTAMENTO CON ANTIVIRALE TOPICO



.5



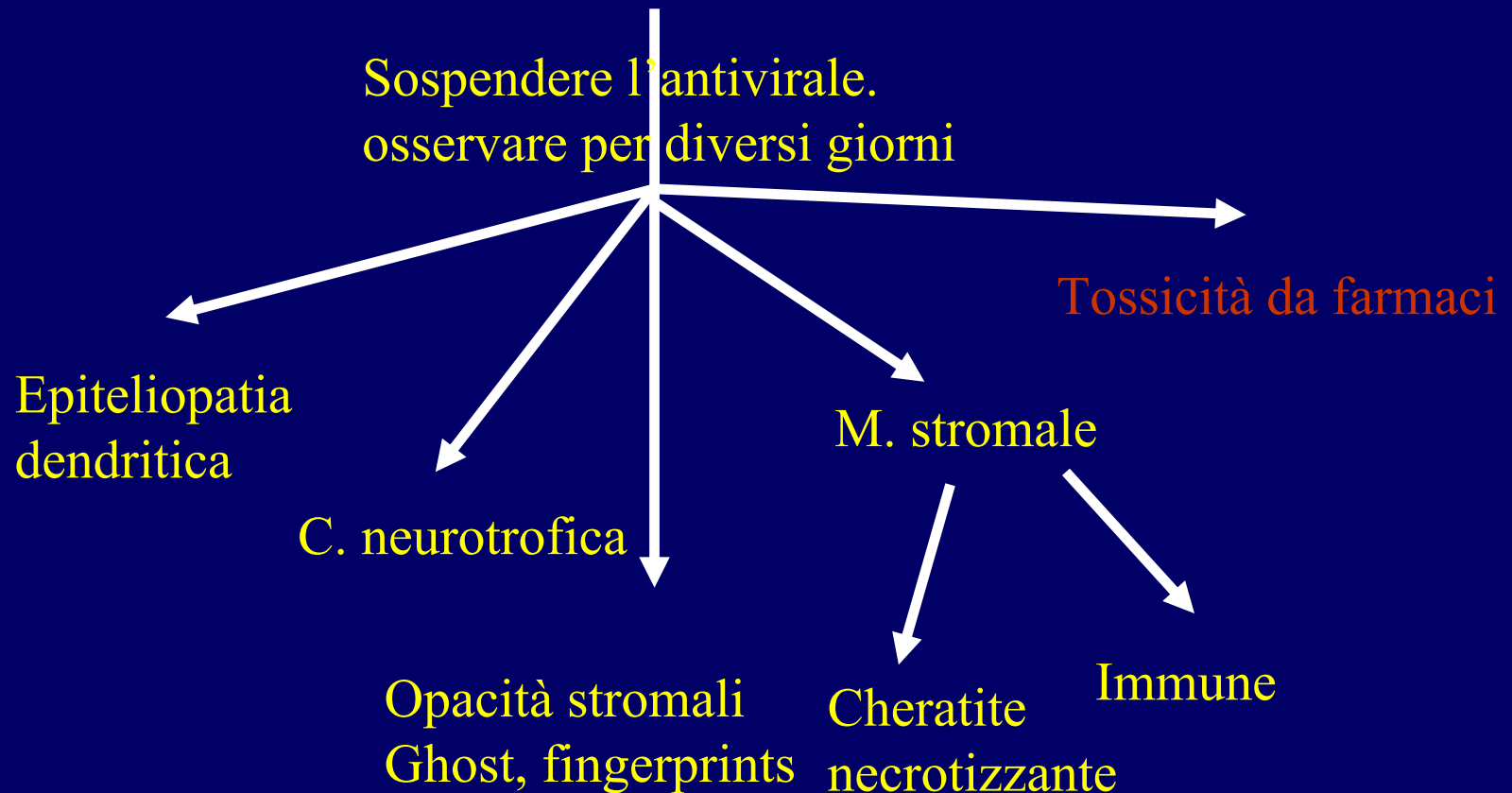
Progressione della guarigione di un dendrite trattato con antivirale topico.
a dopo due 2 giorni di terapia; b) a 4 giorni.

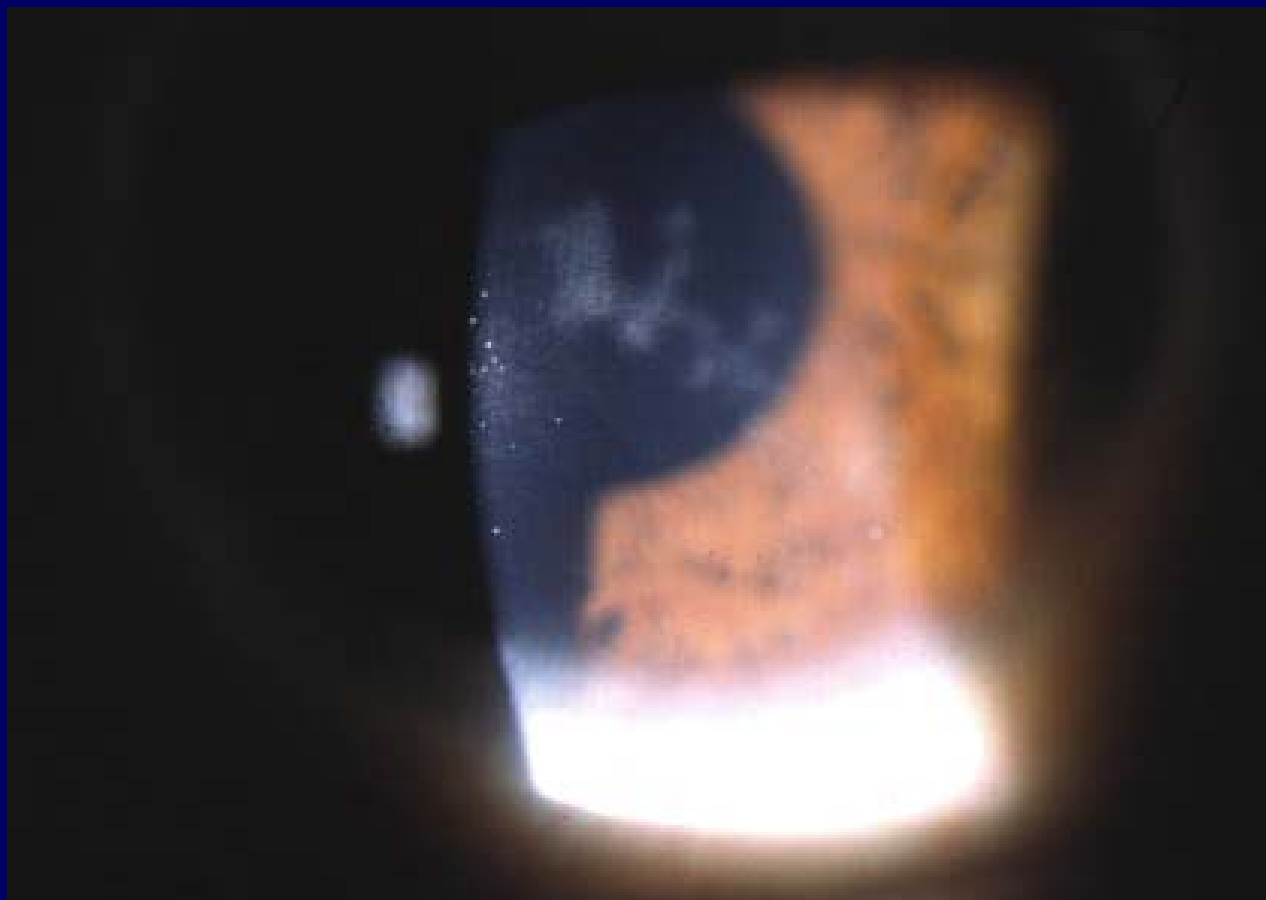
In c e d altro dendrite in fase + avanzata di guarigione con pattern ghost in c.

.; 20/11/2005

ANTIVIRALI TOPICI ALGORITMO

Se la Cheratite epiteliale persiste per oltre 10 giorni



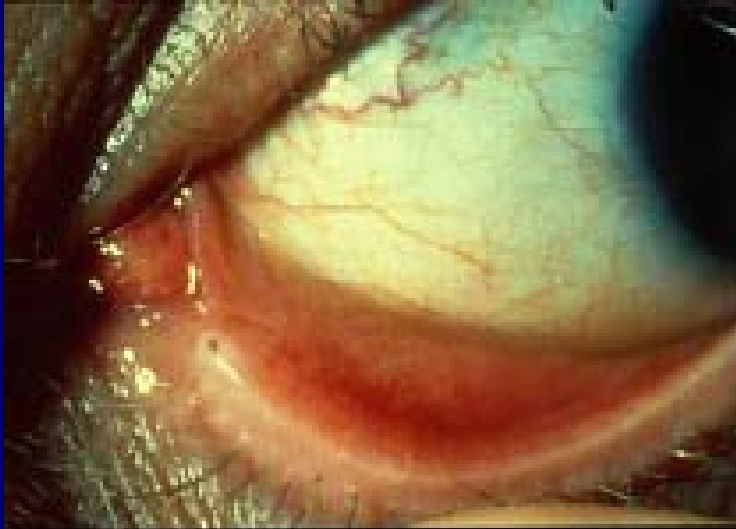


0
SB

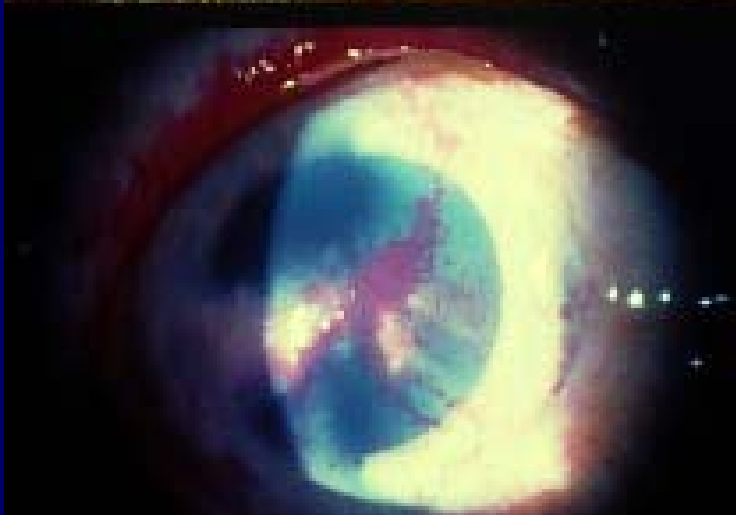
Ghost di un dendrite (Barletta Marco)

; 25/11/2005

TOSSICITA' DEGLI ANTIVIRALI TOPICI



.8



WI 11

Effetti tossici degli antivirali in collirio.

Si nota un simblepharon in corrispondenza del puntino lacrimale in a.

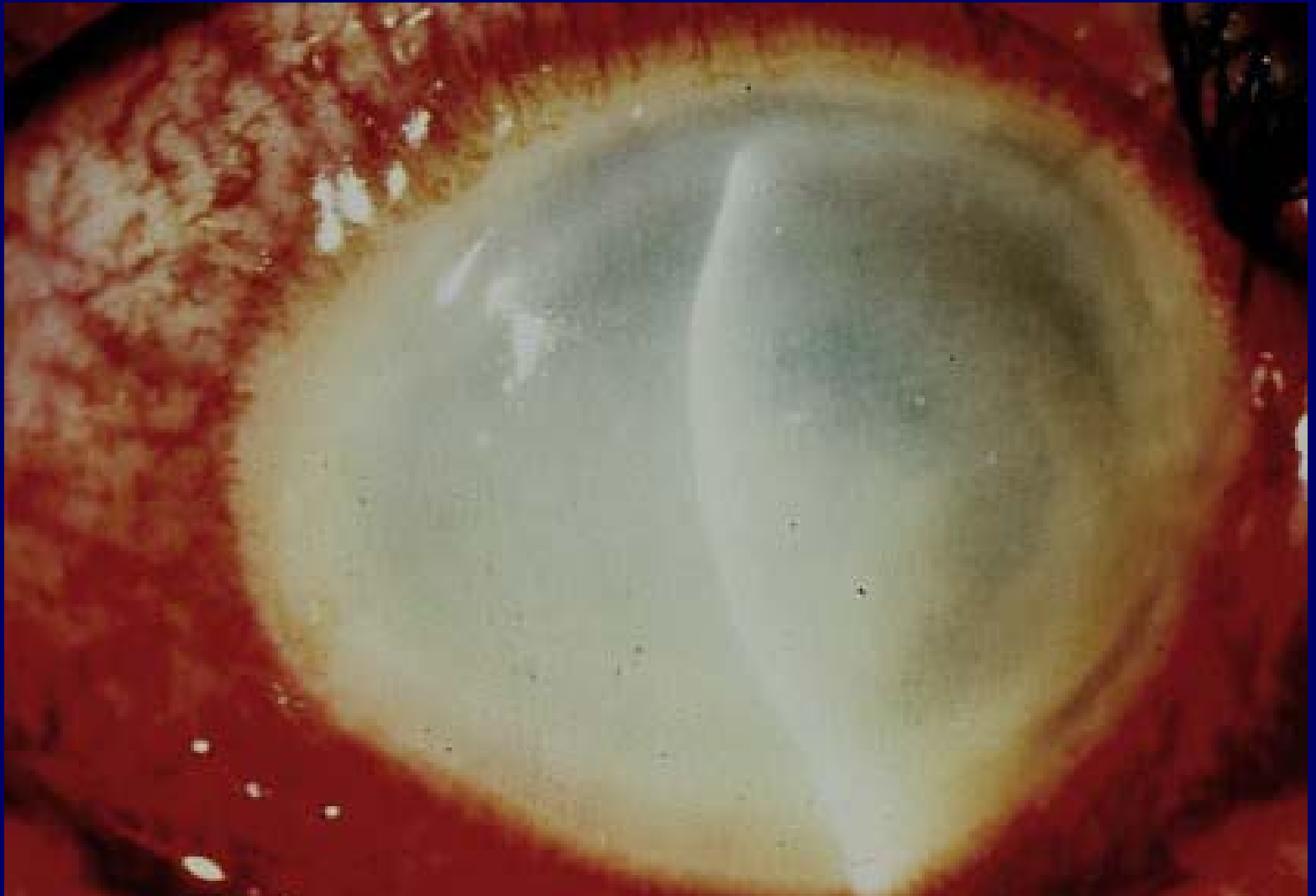
In b una cheratite filamentosa nei quadranti supero-nasali.

In c citossicità epiteliale su epitelio guarito in c

In d aspetto ghost con opacità epiteliali profonde

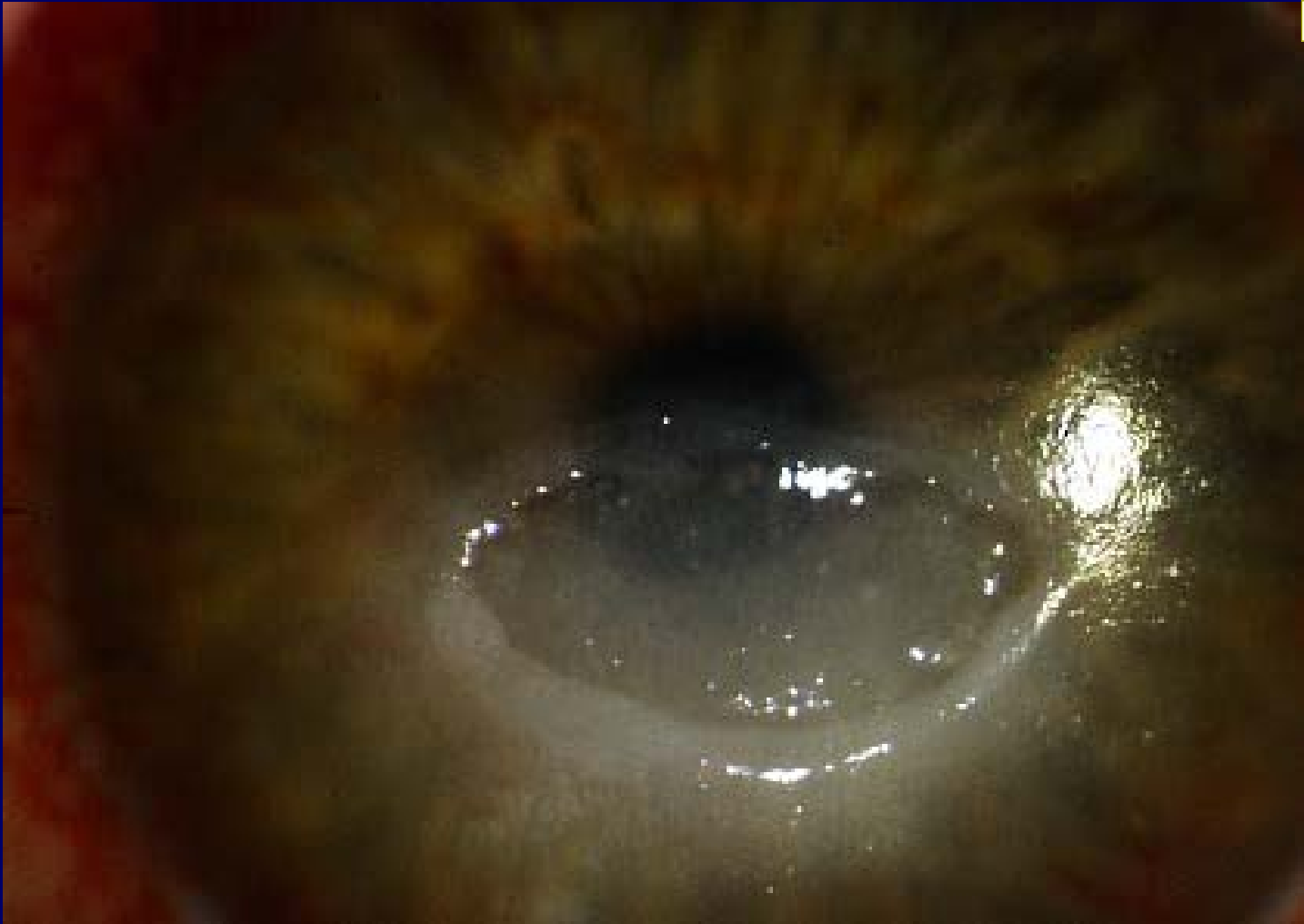
; 20/11/2005

CHERATITE STROMALE NECROTIZZANTE



CHERATITE STROMALE NECROTIZZANTE

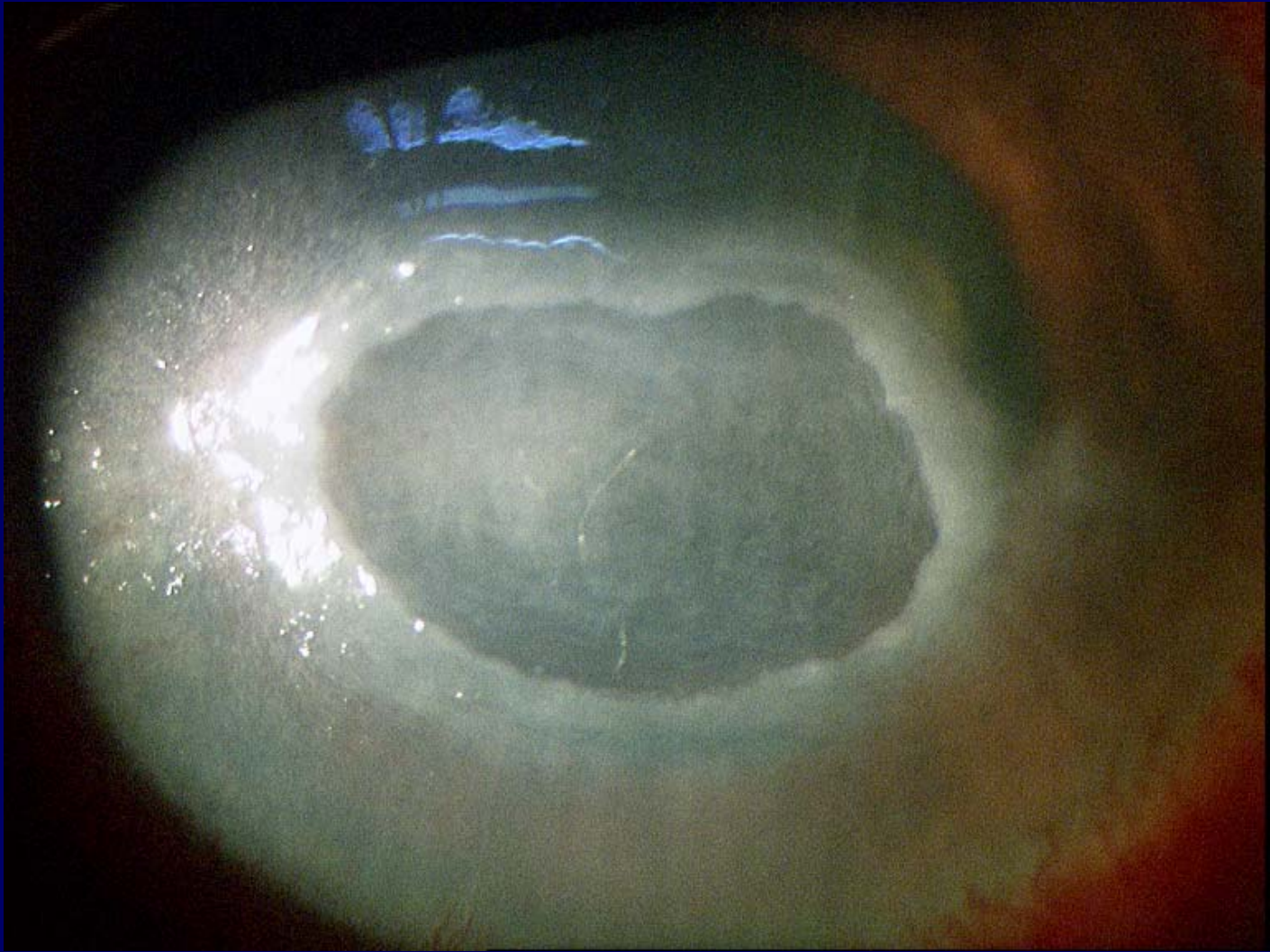
- Si consiglia l'uso di antivirali topici associati a steroidi topici
- Considerare l'impiego di steroidi sistemici
- Gli antivirali sistemici possono migliorare il quadro clinico (HEDS)
- Prospettive terapeutiche con il dimetilfumarato (psoriasi)



Reine 11 Marzo 2000

Cheratite neurotrofica senza trattamento

; 10/12/2005



Maggiori cause di cheratite neurotrofica



OCULARI

herpes simplex

herpes zoster

Causticazioni chimiche

Abuso di anestetici

Inflammazioni croniche

Chirurgia oculare

Chirurgia refrattiva

Portatori di l.a.c.

SISTEMICHE

Tumori

Neurochirurgia

Diabete

Sclerosi multipla

M. genetiche

Deficit di vit. A

TERAPIA DELLE CHERATITI NEUROTROFICHE

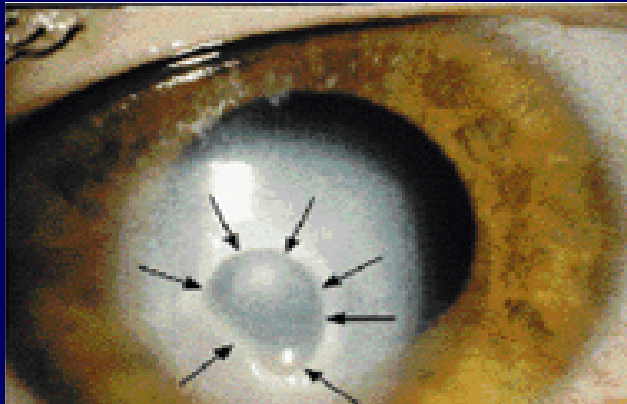
1. Sospendere qualsiasi trattamento
2. Usare sostituti lacrimali privi di conservante
3. Applicare una lente a contatto terapeutica
4. Considerare innesto di membrana amniotica
5. Considerare una tarsorrafia laterale
6. Pensare ad un ricoprimento congiuntivale, ad un PK tettonica, ad adesivi tissutali

Trattamenti sperimentali

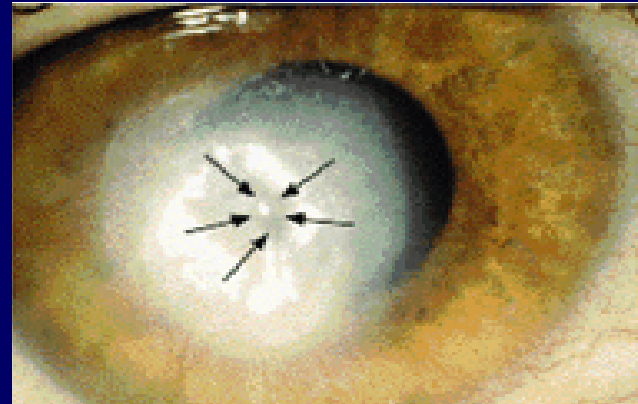
- **Uso topico di sostanza P + insulin growth factor-1 (IGF-1)**
(Brown SM, Arch Ophthalmol 1997; Chikama T, Lancet 1998)
- **Uso topico di epidermal growth factor (EGF)**
(Daniele S, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1992; Kandarakis AS, Am J Ophthalmol 1984)
- **Uso topico di Nerve Growth Factor (NGF)**
(Lambiase A, N Eng J Med 1998; Bonini S, Ophthalmology 2000)

TOPICAL TREATMENT WITH NGF

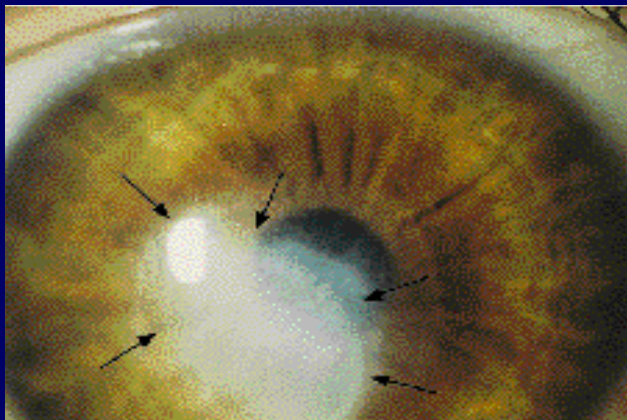
Before treatment



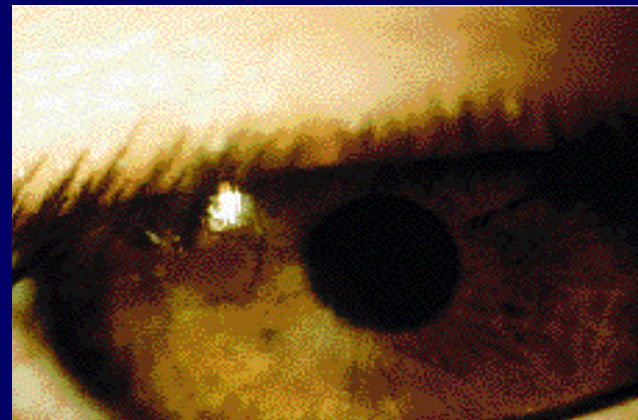
4 days after treatment



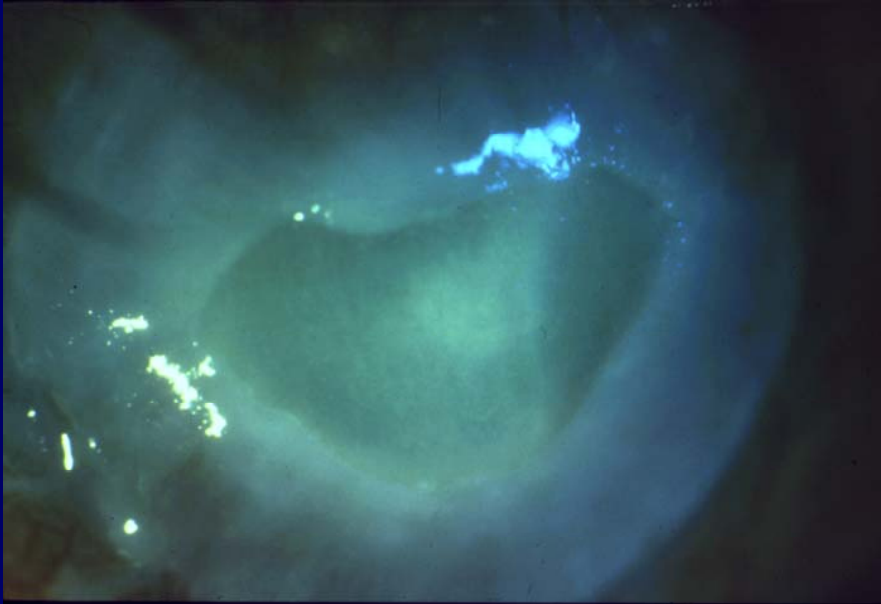
12 days after treatment



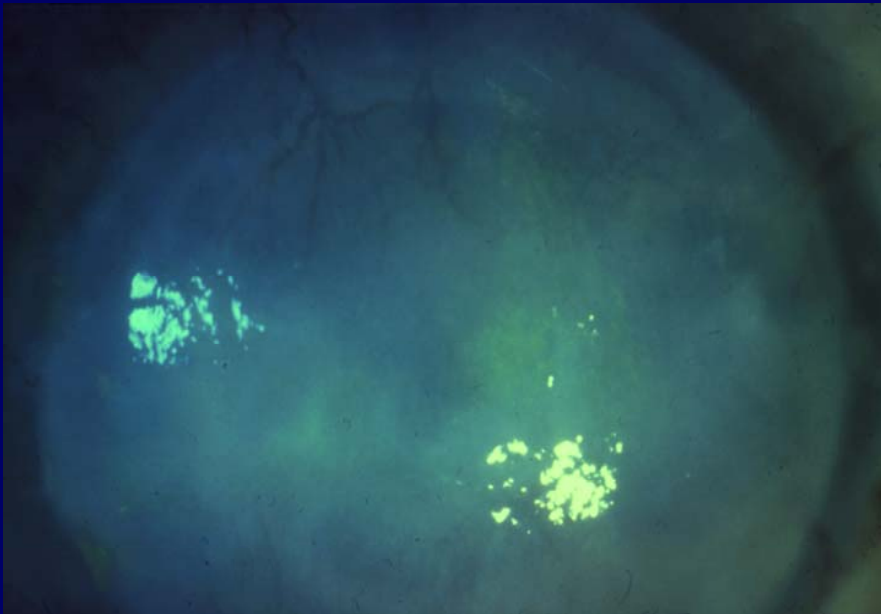
1 year after treatment



(Lambiase A et al, N Engl J Med 1998)



Pre NGF treatment



Post NGF treatment

Cheratiti immuni stromali



- Cheratite interstiziale. C. disciforme, cheratire erpetica stromale, cheratite disciforme stromale, cheratite stromale, anello di Wessely, anello immune, vasculite limbica

Gli steroidi per uso topico migliorano la cheratite stromale?

•Herpetic Eye Disease Study (HEDS)

SI

- Riducono il rischio di cheratite stromale 68%
- Minor tempo di risoluzione
- Un inizio tardivo ritarda la risoluzione



Wihlelmus KR Ophthalmology 1994

Terapia delle cheratiti immuni stromali

- Si consiglia l'uso di steroidi topici che debbono essere continuati per lunghi periodi 3 mesi (associando un antivirale topico)
- L'impiego di steroidi sistemici è consigliabile nelle forme gravi

ENDOTELITI-UVEITI DA HSV



- Steroidi topici ed antivirali
- Steroidi perioculari o sistemici
(Miserocchi et al, Ophthalmology 2002)
- Cicloplegici
- Inibitori anidrasi carbonica o beta-bloccanti per glaucoma secondari

Quando sono utili nell' HSV oculare gli ANTIVIRALI SISTEMICI?

- Herpetic Eye Disease Study (HEDS)
 - 80 centri negli Stati Uniti
 - 5 studi randomizzati,
placebo controlled, doppio cieco

Quando sono utili nell' HSV oculare gli **ANTIVIRALI SISTEMICI?**

- Herpetic Eye Disease Study (HEDS)

L'Acyclovir cura la
cheratite stromale o
l'irite da HSV?

NO

(Barron BA, Ophthalmology 94)



Quando sono utili nell' HSV oculare gli ANTIVIRALI SISTEMICI?

•Herpetic Eye Disease Study (HEDS)

L'Acyclovir previene la
cheratite stromale o
l'irite in p. con
cheratite epiteliale da
HSV?

NO

L'acyclovir non previene la
c. stromale



Nuove prospettive terapeutiche HSV

- **Vaccino DNA+ adiuvante genetico (IL-18)**

utilizza una glicoproteina ricombinante D (una delle 11 glicoproteine dell'HSV) con IL-18 fattore in grado di indurre produzione di IFN γ che induce una risposta Th1

Zhu M. *J Med Microbiol* 2003; Kim B, *J Immunol* 2005

Nuove prospettive terapeutiche HSV

- **Ac acetilsalicilico (modelli sperimentali)**

Le prostaglandine aumentano la diffusione dell'HSV in culture cellulari ed alterano forse la sintesi di interferon γ .

Latanoprost può determinare riattivazioni virali

Wand M, *Am J Ophthalmol* 1999 ;

Kaufman HE *Am J Ophthalmol* 1999;

Nuove prospettive terapeutiche HSV

- **Esteri dell'ac. Fumarico**

utilizzati nella terapia della psoriasi, aumentano i livelli di IL-4, IL-5 e quindi favoriscono una risposta Th2

De Jong R. Eur J Immunol 1996

Heiligenhaus A., *Graefes Arch Ophthalmol* 2004

TERAPIA HZV



- USO DI ANTIVIRALI SISTEMICI
- USO DI ANTIVIRALI SISTEMICI (e.v nella necrosi retinica acuta, 1500mgxm² in 3 dosi x 7-10 gg)
- IMPIEGO DI STEROIDI ORALI o METHOTREXATE (scleriti)
- VACCINO ATTENUATO VZV (OKA DERIVED)
Oxman MN et al, N Engl J Med, June 2, 2005)

TAKING HOME MESSAGE 1

- Gli antivirali topici sono efficaci ma attenzione alla tossicità!

TAKING HOME MESSAGE 2

- Gli antivirali sistemici

- Riducono le ricorrenze nella cheratite epiteliale
HEDS, N Engl J Med 1998
- Sono consigliabili nelle cheratiti necrotizzanti
HEDS, Arch Ophthalmol 1997
- Il loro uso è indicato per bambini, p. AIDS, cancro o trapianti d'organo e nelle forme di iridocicliti che non rispondono a steroidi
- Sono consigliati nel trattamento delle forme da HZV