

LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE DELLA NEURALGIA POSTERPETICA

GUIDELINES FOR PREVENTION OF POSTHERPETIC NEURALGIA

Paolo Marchettini

*Unità Funzionale di Medicina del Dolore Ospedale S. Raffaele, Milano
Insegnamento di Fisiopatologia e Terapia del Dolore
Scuola Universitaria della Svizzera Italiana, Lugano*

RIASSUNTO

La neuralgia erpetica acuta, causata dalla riattivazione del virus della varicella rimasto dormiente nei gangli dorsali delle radici spinali, è la malattia neurologica più comune. La sua incidenza nella popolazione generale è del 10%, tuttavia aumenta esponenzialmente con l'età raggiungendo il 50 per cento nelle persone oltre gli 85 anni. La neuralgia erpetica acuta è una malattia dolorosa che richiede un trattamento aggressivo con FANS, antidepressivi, antiepilettici e persino oppioidi. La più comune complicanza della forma acuta è la neuralgia postherpetica, una delle condizioni di dolore cronico più difficili da curare. 2 pazienti su 1000 colpiti dalla forma acuta sviluppano la complicazione cronica, tuttavia più del 50 per cento di quelli sopra i 60 anni hanno ancora dolore un mese dopo l'esordio. Il sesso femminile, l'età avanzata e il dolore intenso all'esordio sono fattori prognostici negativi per sviluppare la neuralgia postherpetica. Il trattamento precoce ed energico con antivirali può migliorare l'intensità del dolore acuto e favorire la guarigione dell'eruzione. L'unica prevenzione di provata efficacia della neuralgia postherpetica negli adulti oltre i 60 anni è la vaccinazione con virus della varicella attenuato.

Parole chiave

Herpes zoster, varicella virus, neuralgia postherpetica, terapia del dolore, dolore neuropatico, vaccinazione, linee guida

SUMMARY

Acute herpes zoster neuralgia, due to the reactivation of the varicella virus remained dormant in the dorsal root ganglia, is the most common neurological disease. The incidence of acute herpetic neuralgia in the general population is 10%, however it increases exponentially with age reaching 50% in people older than 85. Acute herpetic neuralgia is a painful disease requiring aggressive pain management with NSAIDs, antidepressants, antiepileptics and even opioids. The most common complication of the acute neuralgia is post herpetic neuralgia, one of the most difficult to treat chronic pain syndromes. 2 out of 1000 patients affected by acute neuralgia develop the chronic complication, however more than 50% of those older than 60 are still on pain after one month from the onset. Female sex, older age and intense pain at onset are negative prognostic factors for developing post herpetic neuralgia. Early antiviral therapy might improve acute pain intensity and favour rash healing. The only proven prevention of postherpetic neuralgia in adults above 60 is vaccination with inactivated varicella virus.

Key words

Herpes zoster, varicella virus, postherpetic neuralgia, pain therapy, neuropathic pain, vaccination, guidelines

INTRODUZIONE

La nevralgia acuta da herpes zoster è una condizione dolorosa comune causata dalla riattivazione del virus della varicella zoster (VZV), rimasto dormiente nei gangli sensitivi sin dall'originaria infezione. La nevralgia acuta avviene di norma nell'età media avanzata (quando l'immunità al virus, mediata dalle cellule T, si riduce) oppure in pazienti giovani che hanno una ridotta immunità per soppressione delle cellule T.

Nella nevralgia erpetica la moltiplicazione del virus causa una ganglionite; il virus si diffonde anche in direzione centrifuga nelle terminazioni sensitive causando l'infezione cutanea e l'eruzione. La sintomatologia tipica è caratterizzata da dolore ed eruzione cutanea a distribuzione dermatomericca. Secondo alcuni autori, in rari casi si potrebbe verificare una riattivazione virale con dolore senza eruzione (zoster sine erpete). Uno studio, che ha ricercato la presenza di proteine virali con la PCR (polimerase chain reaction) in una serie di pazienti con dolori nevralgici a localizzazione radicolare unilaterale di natura non identificata, non ha però potuto identificare la presenza di virus zoster, e quindi non abbiamo elementi certi per sostenere che la nevralgia sine erpete possa essere una causa frequente di dolore neuropatico da causa ignota.¹

Al contrario, la riattivazione senza eruzione erpetica del virus herpes zoster in individui immunocompetenti può provocare delle neuropatie dei nervi cranici, delle polineuropatie, meningoccefaliti e mieliti.² Sono stati anche descritti casi di riattivazione della

viremia sistemica asintomatica, con aumento del titolo anticorpale.^{3,4}

Nei pazienti con grave immunodepressione infine si possono osservare manifestazioni disseminate dell'eruzione erpetica.

La complicanza più comune e una delle più temibili della nevralgia erpetica acuta è la nevralgia posterpetica, la cui incidenza è direttamente correlata con l'età. La nevralgia posterpetica è difficile da curare e oltre il 50 per cento dei pazienti non riesce a ottenere un sollievo soddisfacente dal dolore, nonostante l'applicazione dei metodi più efficaci di cura disponibili, inclusi gli oppioidi.

La nevralgia posterpetica è così diffusa da costituire uno dei principali modelli clinici per la valutazione di farmaci efficaci nella cura del dolore neuropatico. Molti farmaci efficaci per il controllo del dolore della nevralgia posterpetica sono stati utilizzati con successo per la cura di dolori neuropatici conseguenti a lesioni del sistema nervoso periferico o centrale causate da altre malattie.

Nonostante la continua introduzione di nuovi trattamenti per il dolore neuropatico la prospettiva più interessante per il controllo della nevralgia posterpetica è rappresentata dalla possibilità di prevenzione mediante vaccinazione della popolazione anziana, che è quella più esposta al rischio.⁵

In effetti, considerando la scarsa efficacia delle terapie disponibili per questa forma di dolore particolarmente grave, la strategia più efficace per la prevenzione della nevralgia posterpetica sembra a nostro avviso la vaccinazione degli adulti più anziani e il riconoscimento e trattamento precoce della nevralgia nella fase acuta.

IL DOLORE

In corso di herpes zoster il dolore è frequentemente presente, ma di entità variabile; è descritto dalla maggior parte dei pazienti con gli aggettivi di bruciante, dolente, a scossa e pulsante.⁶

Negli studi sugli effetti degli antivirali, dal 54 al 64 per cento dei pazienti esaminati hanno riferito un dolore d'intensità come minimo moderata, mentre soltanto il 5 - 17 per cento non riferivano alcun dolore.

Il dolore può raggiungere la massima intensità prima o dopo l'esordio dell'eruzione.⁷ In un database di 1778 pazienti colpiti da herpes zoster, il dolore più intenso era associato in modo significativo all'età avanzata, al sesso femminile, alla gravità dell'eruzione, alla sua comparsa prima delle lesioni cutanee e alla localizzazione in dermatomeri diversi dal territorio trigeminale.⁸

In uno studio prospettico su 170 pazienti con infezione HIV ed herpes zoster, l'intensità del dolore nel corso del primo mese si correlava positivamente con il numero di nuove lesioni cutanee e l'intensità del dolore all'esordio, e correlava negativamente con la percentuale di lesioni cutanee in fase di guarigione e formazione di crosta. Né il dolore all'esordio né il dolore persistente erano correlati con la conta iniziale dei CD4.⁹

I pazienti con esordio di herpes zoster localizzato nelle estremità distali degli arti, particolarmente di quelli inferiori, possono manifestare un quadro clinico di sindrome da dolore cronico regionale complesso o CRPS (discromie, alterazioni termiche, edema,

debolezza, distribuzione extradermatomeric) e i pazienti con questi sintomi sono a rischio elevato di sviluppare una nevralgia post erpetica.¹⁰ L'herpes zoster acuto può essere così devastante da alterare in modo grave la qualità di vita.¹¹⁻¹³

Uno studio che valuta separatamente le componenti sensoriali e quelle affettive del grado di sofferenza causato dal dolore nell'herpes zoster riporta che la componente sensoriale costituisce una rilevante ed indipendente causa di ridotta funzionalità fisica; la componente affettiva del dolore è responsabile di depressione dell'umore e ridotta funzione psichica e il dolore nel suo complesso è responsabile di alterazione del ruolo e della funzionalità sociale.¹³

I meccanismi del dolore nella fase acuta dell'herpes zoster non sono completamente chiariti. È evidente che c'è la combinazione di dolore neuropatico e nocicettivo. La componente nocicettiva è causata da infiammazione cutanea che porta a eccitazione e sensibilizzazione dei nocicettori. Un aumento dell'attività afferente trasmessa al midollo spinale produce uno stato d'ipereccitabilità centrale nei neuroni del corno posteriore del midollo spinale, che si riduce progressivamente in concomitanza con la guarigione del danno tissutale nella maggior parte dei pazienti.

La componente neuropatica è provocata da danno diretto del virus e dall'infiammazione del ganglio delle radici dorsali, nel nervo periferico e in alcuni casi anche delle radici dorsali e del midollo spinale. Secondo le osservazioni tratte dalla fase acuta della nevralgia erpetica, la comparsa di nevralgia post-erpetica non è corre-

lata con la gravità dell'eruzione o con le alterazioni dell'esame quantitativo delle sensibilità, il che suggerisce che è più rilevante l'iperattività neuronale indotta del virus nelle vie afferenti che non l'infiammazione cutanea o il danno assonale.⁷

Poiché i reperti anormali dell'esame quantitativo delle sensibilità non sono correlati con la gravità del dolore nella fase acuta dell'herpes zoster, la disfunzione delle fibre di piccolo calibro di per sé non sembra essere il fattore dominante responsabile del dolore della fase acuta dell'herpes zoster.

La presenza di dolore nella fase acuta dell'herpes è correlata con la presenza d'allodinia meccanica, ma non di grave eruzione, il che implica un'origine neuropatica dell'allodinia nell'herpes zoster acuto piuttosto che iperestesia o iperalgesia causata dall'infiammazione cutanea.¹⁴

Non è noto se i meccanismi dell'allodinia nell'herpes zoster acuto siano gli stessi meccanismi dell'allodinia della nevralgia post erpetica. L'estensione dell'allodinia e le alterazioni somatosensoriali estese oltre il dermatomero colpito non sono rari nell'herpes zoster acuto, il che indica che il sistema nervoso centrale è spesso colpito anche nelle forme meno gravi di herpes zoster.^{2,14,15}

Per quanto le alterazioni all'esame quantitativo siano comuni nell'herpes zoster, esse non sono correlate con la probabilità di sviluppare nevralgia post erpetica. Perciò il dolore prolungato nell'herpes zoster non può essere spiegato come semplice conseguenza del danno assonale (espressa come aumento della soglia) o sensibilizzazione del sistema nocicettivo (espressa come iperalgesia al caldo). La transizione

dalla forma acuta di nevralgia alla nevralgia post-erpetica probabilmente è conseguente a svariati fattori, che coinvolgono alterazioni centrali e periferiche. I fattori genetici che regolano la risposta infiammatoria possono svolgere un ruolo importante in questo processo.¹⁶

Il dolore dell'herpes zoster tende a risolversi spontaneamente con il tempo, ma una minoranza di pazienti continua ad accusare dolore dopo che l'eruzione è guarita. Studi epidemiologici retrospettivi basati sulla richiesta di assistenza riferiscono che circa il 10 per cento dei pazienti ha ancora dolore dopo la guarigione dell'eruzione, il 5 per cento ha ancora dolore tre mesi dopo la guarigione cutanea e il 2 per cento ancora a distanza di un anno.¹⁷⁻¹⁹

Uno studio prospettico di controllo a lungo termine in Islanda riporta che il 19 per cento dei pazienti ha dolore dopo un mese, il 7 per cento dopo 3 mesi e il 3 per cento a distanza di un anno.²⁰

Uno studio prospettico di osservazione su una comunità riporta che il dolore è presente nel 30 per cento dei pazienti dopo 6 settimane, nel 27 per cento dopo 12 settimane, nel 16 per cento dopo 6 mesi, e nel 9 per cento dopo un anno.²¹ Studi prospettici sugli effetti degli antivirali con controllo sistematico a distanza che registrava anche le forme lievi di dolore riporta che il 22-33 per cento dei pazienti trattati con placebo ha ancora dolore a distanza di 3 mesi e dal 13 al 24 per cento dopo 6 mesi.

I fattori di rischio più importanti per la nevralgia post-erpetica sono l'età avanzata e il dolore intenso durante la fase acuta. Altri fattori predittivi per

il rischio di sviluppare nevralgia post erpetica sono l'estensione e la gravità dell'eruzione, la presenza di dolore all'esordio o in fase prodromica, il sesso femminile,²⁴ la carica virale all'esordio,²¹ una risposta immunitaria più pronunciata¹⁶ e fattori psicosociali avversi.^{8,23}

Pochi studi hanno preso in esame il ruolo predittivo delle alterazioni somatosensoriali.

I dati disponibili indicano che una polineuropatia subclinica delle fibre di largo calibro,²⁴ l'allodinia e l'ipotesia alla puntura nella fase acuta¹⁴ e deficit di sensibilità nel dermatomero dell'eruzione a un mese^{25,26} sono fattori di rischio per la nevralgia post erpetica. L'immunodeficienza non aumenta il rischio di nevralgia post erpetica, per quanto questi pazienti abbiano un rischio elevato di sviluppare un herpes zoster generalizzato e complicazioni del sistema nervoso centrale.⁹

Il dolore della nevralgia posterpetica può anch'esso combinare un dolore continuo urente o a morsa e un dolore episodico parossistico lancinante.

Entrambi questi dolori compaiono in modo spontaneo; ma spesso possono essere accentuati o evocati anche da stimoli. L'allodinia meccanica dinamica (il dolore accentuato dallo sfregamento) è la forma più comune di dolore evocato. È curioso che il contatto o la pressione costante della cute spesso non siano responsabili di dolore che invece è immediatamente evocato dallo strofinamento. Alcuni pazienti lamentano un prurito incoercibile o un continuo fastidio che si accentuano con l'attività fisica, l'aumento della temperatura o lo stress emotivo.

EPIDEMIOLOGIA

L'herpes zoster è la malattia neurologica più comune con un'incidenza cumulativa nell'arco della vita intera del 10-20 per cento nella popolazione generale, fino a raggiungere anche il 50 per cento nella popolazione oltre gli 85 anni d'età.⁸ I dati epidemiologici dell'herpes zoster sono disponibili da fonti di raccolta dei medici di medicina generale e da studi retrospettivi sulla popolazione generale. Studi retrospettivi eseguiti sulla popolazione Britannica esaminata dai medici di medicina generale riportano un'incidenza annua da 3,4 a 4,8 per mille persone.^{27,18}

Nella popolazione generale, il rischio di manifestare un secondo episodio è uguale a quello di manifestare il primo episodio.¹⁸ Due studi basati sull'intera popolazione sono stati raccolti in Minnesota oltre venti e dieci anni fa.^{19,28} Le incidenze annuali erano rispettivamente di 1,3 e 2,1 per mille. Il riscontro di un progressivo aumento dell'incidenza di herpes zoster nel tempo si spiega con l'invecchiamento generale della popolazione ed anche con l'aumento complessivo di soggetti immunocompromessi. Nei pazienti con immunodeficienza da HIV l'incidenza di herpes zoster è 15-25 volte più elevata rispetto alla popolazione generale.⁸ Nei bambini e negli adolescenti varia dal 0,42 all'1,6 per mille. L'incidenza di zoster acuto nell'infanzia è aumentata quando l'infezione primaria da varicella avviene durante la gravidanza nella madre o nel bambino durante il primo anno di vita. L'eruzione erpetica nei bambini immunocompromessi è meno grave

che negli adulti immunocompromessi, e particolarmente meno grave per quanto riguarda il dolore.⁸

Non ci sono evidenze che l'infezione erpetica presenti una variazione stagionale e neppure che colpisca con maggior prevalenza un sesso rispetto all'altro. In uno studio controllato è stato osservato che entro un mese dopo un trauma, la comparsa di herpes zoster nell'area traumatizzata è otto volte più elevata.²⁹

Circa tre quarti dei pazienti normalmente riferiscono un breve periodo di nevralgia pre-erpetica, che tipicamente consiste in dolore radicolare, prurito e parestesie che anticipano l'eruzione cutanea da 1 a 4 giorni.^{7,12} Circa il 5 per cento dei pazienti con eruzione da zoster lamenta anche sintomi sistemici (malessere, febbre o cefalea) durante il periodo prodromico.¹⁷ Il dolore post erpetico può durare occasionalmente settimane e anche mesi.³⁰ La qualità del dolore post erpetico è simile a quella del dolore dell'eruzione acuta.³⁰

La nevralgia posterpetica è definita come un dolore distribuito nel segmento colpito dalla tipica eruzione erpetica acuta, che persiste dopo la guarigione dell'eruzione (normalmente un mese dopo l'esordio di questa). La nevralgia erpetica tende però a ridursi in modo spontaneo nel tempo anche dopo un mese dall'esordio e perciò diversi autori hanno proposto di estendere il tempo oltre il quale il dolore persiste a 2, 3 e addirittura a 6 mesi, per distinguere con maggior certezza una nevralgia posterpetica da una nevralgia acuta a guarigione ritardata. Questi criteri non incidono sulle decisioni strategiche per la terapia del dolore, che è identica indipen-

dentemente dalla sua durata, ma sono necessari per valutare gli effetti delle terapie, specialmente di quelle che possono ridurre l'incidenza del dolore postherpetico.

Come anticipato, la nevralgia postherpetica è la complicanza più comune dell'eruzione acuta. L'incidenza di nevralgia postherpetica è stata stimata in modi diversi tra il 9 ed il 14 per cento dei soggetti colpiti dalla forma acuta.¹⁷⁻¹⁹ Altri studi riportano che su 100 pazienti colpiti dalla forma acuta soltanto 5 presentano dolore tre mesi dopo l'esordio dell'eruzione ed il numero dei pazienti con dolore severo si riduce a 3 ad un anno di distanza.³¹ Questi dati rilevano che per garantire la certezza di includere negli studi clinici controllati pazienti con nevralgia postherpetica vera e non forme ritardate di guarigione del dolore acuto, si dovrebbero selezionare persone che hanno un dolore persistente 3 o meglio 6 mesi dopo l'eruzione. Nonostante la bassa incidenza di nevralgia postherpetica e la relativa tendenza del dolore a ridursi nel tempo, l'incidenza di questa forma e l'intensità del dolore sono direttamente proporzionati all'età dei pazienti colpiti. Oltre il 50 per cento dei pazienti di 60 anni e quasi il 75 per cento di quelli di 70 colpiti dalla forma acuta di nevralgia, hanno ancora dolore un mese dopo la guarigione dell'eruzione.³¹ Siccome anche l'incidenza della forma acuta aumenta con l'aumentare dell'età nei fatti questo significa che la nevralgia postherpetica è un problema medico importante per la popolazione anziana e che la sua importanza aumenterà con l'aumento dell'età media. Va aggiunto che gli effetti collaterali di molti analgesici sono più avvertiti dai

pazienti anziani, fatto che rende ancor più arduo il controllo del dolore per queste persone.

Molti studi hanno riportato una maggior incidenza di nevralgia postherpetica nelle femmine, ma se s'inserisce la correzione che tiene conto del prevalere delle donne nella popolazione anziana l'incidenza di nevralgia postherpetica è la stessa per i due sessi.^{32,33}

La localizzazione dermatomera della nevralgia postherpetica riflette l'incidenza delle localizzazioni della forma acuta che colpisce maggiormente i dermatomeri toracici, in particolare D5, e la branca oftalmica del trigemino.³⁴ Uno studio recente riporta che la probabilità di sviluppare nevralgia postherpetica può essere predetta indipendentemente dai seguenti fattori: età avanzata, sesso femminile, dolore particolarmente intenso nella fase prodromica o eruzione cutanea estesa.²²

ERUZIONE E DISTURBI

L'esordio dell'eruzione unilaterale in un dermatomero porta alla diagnosi di herpes zoster. In circa la metà dei casi, l'eruzione è toracica. Il territorio d'innervazione del trigemino (più comunemente la branca oftalmica) i distretti cervicali e lombari rappresentano ognuno dal 10 al 15 per cento dei casi, mentre i dermatomeri sacrali sono colpiti nel 5 per cento dei casi. La distribuzione delle lesioni riflette l'iniziale carica virale della varicella sul ganglio sensitivo più colpito.¹⁸ L'eruzione esordisce come macule eritematose con papule che evolvono in vesci-

cole e poi progredisce in una pustola. In qualche caso la lesione ha un aspetto emorragico. La guarigione avviene con la formazione di escara e normalmente si risolve nell'arco di 3-4 settimane. Dopo la guarigione delle ulcere, la pelle colpita presenta spesso macchie rossastre o purpuree o con aloni chiazziati di marrone, in seguito con la scomparsa di queste macchie spesso residua una depigmentazione pallida. Gli esiti di depigmentazione cutanea e le cicatrici sono più evidenti nei pazienti che presentano l'evoluzione in nevralgia post erpetica.²⁵ Le aree di cicatrice sono spesso ipoestetiche o addirittura anestetice, tuttavia la pelle circostante è invece spesso iperestesica o iperalgica con accentuazione del dolore in seguito a stimoli tattili (allodinia). Le alterazioni somatosensoriali clinicamente documentabili sono comuni nella fase acuta dell'herpes zoster.⁷ Quasi la metà dei pazienti ha allodinia meccanica e un quarto ha una ridotta percezione della puntura. Nella fase acuta la presenza di allodinia meccanica è associata a dolore intenso. La presenza di allodinia meccanica e ridotta percezione dello stimolo puntorio aumentano il rischio di sviluppare la nevralgia postherpetica.¹⁴ Mediante studi quantitativi della sensibilità (QST) si è osservato che in un quinto dei pazienti sono elevate le soglie al caldo e al freddo, e in un quarto le soglie agli stimoli meccanici e che in un decimo dei pazienti è ridotta la soglia al dolore da caldo. Tutte le anomalie somatosensoriali tendono a normalizzarsi con il tempo. Contrariamente alla presenza di allodinia meccanica

documentabile clinicamente, i reperti anormali all'esame strumentale della sensibilità non sono correlati con l'intensità del dolore acuto né con la probabilità di sviluppare nevralgia post erpetica.¹⁵

Gli studi neuropatologici sull'herpes zoster risalgono alla fine del 1800, quando von Barenprung³⁴ descrisse per primo il coinvolgimento dei gangli dorsali nel 1861. La famosa monografia di Head e Campbell,³⁵ rimane il più esteso e più dettagliato studio sulla fisiopatologia dello zoster.³⁶ Head e Campbell osservarono 450 pazienti affetti da eruzione erpetica e dall'analisi di questi casi elaborarono una delle mappature dei dermatomeri sensitivi cutanei utilizzata ancora oggi. In 21 dei loro pazienti ebbero l'opportunità di eseguire uno studio autoptico completo e osservarono che lo zoster colpisce normalmente un solo ganglio, sede che raramente coincide con un trauma.

Altri rilevanti studi sono stati compiuti successivamente,³⁷⁻⁴⁰ ma le nostre conoscenze sugli aspetti neuropatologici e specialmente del rapporto con i sintomi clinici è ancora limitata. Nell'herpes zoster acuto nei gangli dorsali o in alcuni casi di nevralgia trigeminale nel ganglio trigeminale, ci sono infiltrati di cellule infiammatorie, stravasi ematici e distruzione di cellule gangliari e fibre nervose, con successiva cicatrizzazione.³⁵⁻⁴⁰ Tipicamente soltanto un ganglio è colpito gravemente, mentre si possono osservare modesti isolati segni d'infiammazione "a spruzzo" nei gangli limitrofi.³⁷⁻⁴⁰ La necrosi delle cellule gangliari prodotta dall'infiammazione è seguita da degenerazione secondaria e fibrosi nelle radici nervose sensitive

e nel nervo periferico. L'infiammazione diretta può anche solo danneggiare nervi e radici.^{35,37,39,41} Cambiamenti neuropatologici subclinici sono anche documentabili nel sistema nervoso centrale durante infezione erpetica. In aggiunta a una leptomeningite si osservano anche alterazioni nelle corna anteriori e posteriori del midollo spinale e nel tronco dell'encefalo.^{37,38,40,42} Le lesioni nel nucleo del nervo trigemino nei pazienti con herpes zoster oftalmico hanno aspetto primario,³⁸ mentre i cambiamenti degenerativi dei cordoni posteriori sono secondari³⁵.

Nonostante questi importanti studi, rimane incompleta l'informazione sulla sequenza temporale della fase di lesione e del processo di riparazione dopo herpes zoster. Ed è anche insufficiente la comprensione della correlazione tra le alterazioni patologiche e i sintomi clinici.

Nei primi studi autoptici l'obiettivo principale non era l'individuazione di caratteristiche specifiche che distinguessero i pazienti con nevralgia acuta da quelli che evolvevano in nevralgia post erpetica.

In diversi studi specificamente rivolti a pazienti con nevralgia post erpetica sono state descritte lesioni gangliari persistenti e diffusa cicatrizzazione nervosa.^{41,43-45} Studi di microscopia elettronica dei nervi di pazienti colpiti da nevralgia post erpetica hanno documentato l'inequivocabile perdita di fibre di largo calibro.^{41,45} Noordenbos⁴³ ha interpretato la presenza di numerosi assoni con fibre amieliniche come la dimostrazione che in questa forma di nevralgia ci fosse un risparmio relativo delle piccole fibre rispetto a quelle di largo calibro.

Questa sua interpretazione ha contribuito all'elaborazione della "teoria del cancello", però ora si sa che la risposta delle fibre amieliniche alle lesioni si esprime con la produzione di sottili fibre nascenti (sprouts) che si confondono tra le residue fibre amieliniche e producono l'apparente illusione di una sproporzione tra fibre amieliniche e fibre mieliniche residue. Le unità in rigenerazione sono spesso dotate di attività spontanea, sono meccanosensibili e anche particolarmente eccitabili da agonisti alfa adrenergici e dall'attività simpatica. È dimostrato che queste caratteristiche rendono le fibre amieliniche in rigenerazione responsabili del dolore del neuroma da amputazione, ma non è chiaro quale sia il loro ruolo nella genesi della nevralgia post erpetica. L'atrofia delle corna posteriori del midollo spinale è uno degli aspetti anatomopatologici che caratterizzano i pazienti con nevralgia post erpetica rispetto a quelli che hanno presentato la sola nevralgia acuta.^{41,45} Perciò, come già anticipato, nonostante l'infezione erpetica colpisca primariamente il ganglio periferico si possono verificare lesioni del sistema nervoso centrale per infezione diretta o trasmissione trans-sinaptica del virus. In qualche caso nei pazienti con nevralgia post erpetica è stata documentata una persistente infiammazione⁴⁵ che potrebbe svolgere un ruolo nella genesi del dolore cronico e che indica che almeno in alcuni casi potrebbe essere utile l'impiego di antinfiammatori. In due dei casi pubblicati da Watson et al sono stati riscontrati segni di infiammazione anche nella radice controlaterale a quella colpita e segni di infiammazione da entrambi i lati nei segmenti midollari sopra e

sottostanti il livello di lesione.

L'introduzione della biopsia cutanea per l'esame delle fibre nervose con anticorpi anti PGP9.5, ha favorito lo studio anatomopatologico delle lesioni nell'herpes zoster. Questo anticorpo colora specificamente le terminazioni nervose e ne permette la quantificazione con il microscopio ottico.^{39,46}

Nell'epidermide le fibre nervose si separano in assoni individuali, la maggior parte dei quali sono identificabili come nocicettori.⁴⁷ I primi studi hanno fornito risultati contraddittori, ma con l'affinamento delle informazioni vi è ora accordo che i pazienti con nevralgia postherpetica sono quelli che presentano la più grave perdita di assoni, con meno di 650 neuriti/mm² di cute residui.⁴⁸ Gli studi biotipici delle aree controlaterali all'eruzione, hanno documentato che anche in queste vi è una riduzione di quasi la metà delle fibre nervose. È interessante che la gravità della nevralgia postherpetica correli bene con la gravità della perdita assonale in questo territorio "a specchio" rispetto alla distribuzione cutanea dell'eruzione.⁴⁹ In sintesi lo zoster spinale è normalmente una ganglionopatia sensitiva con degenerazione assonale, che si estende perifericamente e centralmente. Gli aspetti anatomopatologici correlabili con lo sviluppo di nevralgia postherpetica includono una perdita più marcata di assoni periferici, l'atrofia delle corna dorsali, la presenza clinicamente impercettibile di degenerazione Walleriana nel dermatomero controlaterale.

Non è ancora chiaro in quale modo queste alterazioni producano il dolore cronico, i fattori potenzialmente

coinvolti potrebbero essere l'iperattività neuronale nelle fibre o vie sensitive lese, o nello sviluppo di caratteristiche anormali di risposta nelle fibre superstiti.

DIFFUSIONE SUBCLINICA

L'herpes zoster è stato considerato un modello utile di neurite monolaterale causata dal virus della varicella, ma gli studi neuropatologici mostrano che l'invasione virale si estende nel sistema nervoso centrale.^{37,39}

In uno studio con 56 pazienti immunocompetenti senza alcun segno clinico di infezione del sistema nervoso centrale l'esame del liquido cefalorachidiano di 46 pazienti prelevato tra il 1° e il 18° giorno dalla comparsa dell'eruzione, e di successivi 16 pazienti consecutivi con herpes zoster craniale o cervicale sottoposti a risonanza magnetica dell'encefalo tra la 1° e la 5° settimana dopo l'eruzione,⁵⁰ nel 35 per cento dei pazienti c'era un'evidenza di diffusione del virus della varicella nel liquido cefalorachidiano o come positività alla PCR o agli anticorpi anti varicella virus IgG. Si è trovata una leucocitosi (con range tra 5-1440 /microlitro) nel 46 per cento dei pazienti.

Queste alterazioni erano più comuni nei pazienti con complicanze (paresi motoria periferica, complicanze oftalmologiche) ma non erano predittivi di nevralgia postherpetica.

Le alterazioni alla risonanza magnetica correlate all'herpes zoster sono state individuate nel tronco cerebrale nel 56 per cento dei pazienti e nel midollo cervicale in 2 pazienti (su 16).

Tre pazienti presentavano enhancement del nervo trigemino in aggiunta

alle lesioni del tronco cerebrale. La presenza di lesioni documentabili dalla risonanza magnetica era associata a nevralgia postherpetica a distanza tre mesi, ma non con l'intensità del dolore.

ALTRE COMPLICANZE

La nevralgia postherpetica è la complicanza più comune di herpes zoster acuto, mentre le restanti alterazioni neurologiche sono più rare.

Negli studi basati sulla popolazione le complicazioni oculari sono state trovate nel 2 per cento dei pazienti, i deficit motori nell'1 per cento e le lesioni del sistema nervoso centrale nello 0,5 per cento.^{19,51}

Il rischio è aumentato nei pazienti immunocompromessi o che hanno le forme disseminate della malattia. I pazienti con zoster oftalmico hanno circa il 50% di rischio di presentare complicanze oculari, ma il trattamento antivirale orale riduce questo rischio di circa il 20-30 per cento dei casi ed è perciò consigliato in tutti i pazienti con zoster oftalmico.⁵²

I pazienti con herpes zoster oftalmico dovrebbe essere esaminati da un oculista per individuare o prevenire possibili complicanze oculari.

Le complicanze del sistema nervoso centrale includono la meningite, l'encefalite, la mielite e l'angiite cerebrale.

Il coinvolgimento dei nervi cranici può provocare polinevriti craniali di cui la sindrome di Ramsay Hunt (eruzione vescicolare nel padiglione auricolare e paralisi facciale), è la più conosciuta. Tutte queste complicanze sono provocate soprattutto dalla moltiplicazione del virus dal ganglio

infettato nel midollo spinale o nel tronco cerebrale.

L'herpes zoster può causare anche paresi motoria periferica o coinvolgimento motorio subclinico. In una serie di 40 pazienti immunocompetenti con herpes zoster, le anomalie elettromiografiche (EMG) sono state identificate nel 53 per cento dei pazienti; anomalie subcliniche in 13 e associazione di paresi motoria in 8 casi.⁵³ Le alterazioni elettromiografiche erano confinate al miotomo coincidente con l'eruzione cutanea in 9 pazienti ed erano diffuse in 12 pazienti. Per quanto l'eruzione cutanea fosse unilaterale in tutti i pazienti, 6 di essi presentavano alterazioni elettromiografiche bilaterali nei muscoli paraspinali.

Queste alterazioni indicano che la diffusione centrale del virus della varicella dal ganglio nel midollo spinale ed alle radici anteriori, non è raro e può causare paresi motoria.

La presenza di alterazioni elettromiografiche non è associata con alterazioni sensitive o nevralgia posterpetica. La prognosi delle paresi conseguenti a zoster è buona nella maggior parte dei casi.

TRATTAMENTO DEL DOLORE

Gli studi clinici sulla terapia del dolore riguardano soprattutto la nevralgia posterpetica e gli effetti degli antivirali anche sul dolore della fase acuta.

Per trattare il dolore della nevralgia posterpetica esistono quattro principali categorie di farmaci: gli antidepressivi, gli antiepilettici (particolarmente gabapentina e pregabalina), gli oppioidi e gli agenti topici, in parti-

colare il cerotto di lidocaina. I dati degli studi randomizzati controllati sono riportati nella *tabella 1*.

Per quanto riguarda il trattamento del dolore della nevralgia acuta è ampiamente riconosciuto che debba essere immediato ed energico.

Tuttavia la comprensione degli esatti meccanismi del dolore della fase acuta dell'herpes è limitata e sono stati pubblicati pochissimi studi riguardanti l'efficacia di trattamenti diversi dagli antivirali nella fase acuta dell'herpes zoster.

Il dolore della fase acuta dell'herpes può essere controllato in aggiunta alla terapia antivirale con l'uso d'analgesi-

ci, inclusi gli oppioidi (se necessari), con una precoce terapia con antidepressivi, gabapentina o pregabalina, e blocchi anestetici di nervo. L'amitriptilina a basso dosaggio al momento della diagnosi è stata consigliata perché riduce in modo significativo la prevalenza di nevralgia posterpetica a 6 mesi in uno studio controllato con placebo.⁵⁴

I corticosteroidi, in combinazione con aciclovir hanno dimostrato in uno studio confrontato con placebo di ridurre il dolore e migliorare la qualità di vita a breve termine dei pazienti con nevralgia posterpetica, ma non hanno dimostrato un effetto

Tabella 1
NNT e NNH dei farmaci disponibili
per la cura della nevralgia posterpetica

	NNT	NNH
Antidepressivi (triciclici)		
Mc Quay et al 1996	2.3	6
Sindrup e Jensen 1999	2.3	
Collins e al 2000	2.1	3.2
Gabapentina		
Sindrup e Jensen 1999	3.2	
Collins e al 2000	2.6	
Pregabalina		
Dworkin et al 2003	3.4	4.3
Ossicodone		
Watson e Babul 1998	2.5	
Tramadolo		
Boureau et al 2003	4.76	
Lidocaina patch		
Meier et al 2003		
Capsaicina		
Sindrup e Jensen 1999		

apprezzabile sull'incidenza o sulla durata della stessa nevralgia.^{55,56}

Questi farmaci possono essere considerati un'utile aggiunta terapeutica, sempre in associazione con una terapia antivirale, per i pazienti con dolore da herpes zoster particolarmente intenso che non abbiano controindicazioni alla terapia steroidea.

L'ottimale durata del trattamento della concomitante terapia steroidea non è mai stata definita con precisione.

I farmaci che hanno dimostrato sicura efficacia nel trattare la nevralgia post-erpetica (oppioidi, gabapentinoidi, lidocaina topica) dovrebbero essere anche testati nei pazienti con nevralgia erpetica acuta. Per quanto non siano disponibili studi randomizzati controllati nell'uso di questi farmaci per la cura dell'herpes zoster acuto, essi possono essere prescritti se gli antivirali, i comuni analgesici e i triciclici non riescono a garantire efficace controllo del dolore.

Gli oppioidi sono consigliati ricorrendo preferibilmente a posologie minime di formulazioni a lento rilascio.⁵⁷

I trattamenti topici sono consigliati soltanto quando l'eruzione è guarita. I pazienti con dolore associato a herpes acuto dovrebbero essere seguiti nel tempo e quelli che non rispondono in tempi brevi alle terapie mediche dovrebbero essere indirizzati ai centri di medicina del dolore.

Per quanto il ruolo dei blocchi somatici o del simpatico con anestetici locali rimangano controversi principalmente a causa dei limiti metodologici degli studi pubblicati, essi possono essere presi in considerazione nei pazienti con dolore insopportabile non controllato, perché indubbiamente offrono un buon controllo del dolore

a breve termine.⁵⁸

Uno studio prospettico randomizzato sostiene l'utilità della somministrazione continua (fino a 21 giorni) di bupivacaina, aggiunta a periodiche somministrazioni di steroidi per via epidurale nei pazienti con herpes zoster con dolore grave.⁵⁹ Considerando i costi e anche i rischi questo trattamento non è però universalmente accettato.

Un solo lavoro riporta l'efficace controllo del dolore prodotto dalla stimolazione spinale in quattro casi di dolore da herpes zoster subacuto.⁶⁰

Considerando il costo elevato, questo trattamento deve essere considerato una scelta per i casi particolari che non rispondono alle terapie farmacologiche.

PREVENZIONE

È importante rilevare che la popolazione a rischio di sviluppare la nevralgia posterpetica è quella d'età pari o superiore ai 60 anni, che ha un rischio superiore al 50% di sviluppare questa complicanza dell'herpes zoster acuto.

La prevenzione in senso stretto della nevralgia posterpetica da parte della terapia antivirale risulta oggetto di condizionamenti. Il valaciclovir e il famciclovir dovrebbero essere somministrati entro le prime 72 ore e hanno un effetto limitato nella prevenzione della stessa.

L'antidepressivo amitriptilina, se somministrato precocemente può essere utile nel ridurre l'intensità del dolore cronico.

La vaccinazione specifica contro lo zoster della popolazione a partire dai

60 anni d'età ha dimostrato di essere un efficace strumento di prevenzione della nevralgia erpetica acuta e della nevralgia posterpetica.⁶¹

“Lo Shingles Prevention Study”⁶¹ è stato condotto tra il 1998 e il 2001 su 38.546 soggetti quale studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per stabilire se la vaccinazione con una dose singola di un vaccino sperimentale vivo attenuato ceppo Oka/Merck (attualmente in commercio negli Stati Uniti), potesse ridurre l'incidenza e/o la gravità dello zoster e del dolore neuropatico persistente associato in uomini e donne immunocompetenti di 60 anni d'età e oltre.

La potenza stimata del vaccino impiegato variava da 18.700 a 60.000 unità formanti placca (Plaque Forming Units-PFU) per dose. Lo studio valutava inoltre la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino. Al termine del trial, si evidenziava una riduzione significativa dell'incidenza, della gravità e della durata (identificati dal parametro di Burden Of Illness-BOI) del dolore e del disagio associati allo zoster del 61.1% ($p < 0.001$). Era inoltre osservata una riduzione significativa dell'incidenza globale delle manifestazioni erpetiche del 51.3% ($p < 0.001$) e della nevralgia posterpetica del 66.5% ($p < 0.001$).

CONCLUSIONI

La nevralgia erpetica acuta è una malattia dolorosa che richiede un trattamento farmacologico aggressivo. La sua complicanza più comune, la nevralgia posterpetica, risulta difficile da curare e molti pazienti lamentano do-

lore anche a distanza di un mese dalla guarigione dell'eruzione; in alcuni casi, più rari, il dolore persiste per anni. Il sesso femminile, l'età avanzata e il dolore intenso all'esordio sono fattori prognostici negativi per sviluppare la nevralgia postherpetica.

La prevenzione, attraverso la somministrazione del vaccino della varicella attenuato ai pazienti oltre i 60 anni, ha mostrato ottimi risultati, riducendo significativamente l'incidenza del dolore e delle manifestazioni erpetiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) McKendrick MW, Care CC, Kudesia G, Bates CJ, Oxley MK, Eley A. Is VZV reactivation a common cause of unexplained unilateral pain? Results of a prospective study of 57 patients. *J Infection* 1999; 39:209-212.
- 2) Haanpää M. Neurological complications of herpes zoster. In: *Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia*, 2nd revised and enlarged edition. Watson CPN, Gershon AA (Eds) Elsevier, Amsterdam, pp. 89-96, 2001.
- 3) Gershon A, Steinberg S, Borkowsky E, Lennette D, Lennette E. IgM to varicella-zoster virus: demonstration in patients with and without clinical zoster. *Ped Infect Dis* 1982; 1: 164-167.
- 4) Devlin ME, Gliden DH, Mahalingham R, Dueland AN, Cohrs R. Peripheral blood mononuclear cells of the elderly contain varicella-zoster virus DNA. *J Infect Dis* 1992; 165: 619-622.
- 5) Oxman MN. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-2284.
- 6) Bhalal BB, Ramamoorthy C, Bowsher D, Yelnooker KN. Shingles and postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 1998; 4: 169-174.
- 7) Haanpää M, Laippala P, Nurmikko T. Pain and somatosensory dysfunction in acute herpes zoster. *Clin J Pain* 1999; 15: 78-84.
- 8) Dworkin RH, Schmader KE. The epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: *Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia*, 2nd revised and enlarged edition. Watson CPN, Gershon AA (Eds) Elsevier, Amsterdam, pp. 39-64, 2001.
- 9) Harrison RA, Soong S, Weiss HL, Gnann Jr JW, Whitley RJ. A mixed model for factors predictive of pain in AIDS patients with herpes zoster. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 410-417.
- 10) Berry JD, Rowbotham MC, Petersen KL. Complex regional pain syndrome-like symptoms during herpes zoster. *Pain* 2004; 110: 1-12.
- 11) Lydick E, Epstein RS, Himmelberg D, White CJ. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology* 1995; 45 (Suppl. 8): S52-S53.
- 12) Chidiac C, Bruxelles J, Daures JB, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplege A, El Hasnaoui A, de Labareyre C. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 62-69.
- 13) Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis* 2004; 39:342-348.
- 14) Haanpää M, Laippala P, Nurmikko T. Allodynia and pinprick hypoesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 50-58.
- 15) Haanpää M, Laippala P, Nurmikko T. Thermal and tactile perception thresholds in patients with herpes zoster. *Eur J Pain* 1999 ; 3: 375-386.
- 16) Sato-Takeda M, Ihn H, Ohashi J, Tsuchiya N, Satake M, Arita H, Tamaki K, Hanaoka K, Tokunaga K, Yabe T. The human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype is associated with the onset of postherpetic neuralgia after herpes zoster. *Pain* 2004; 110: 329-336.
- 17) Burgoon CF, Burgoon JS, Baldrige CD. The natural history of herpes zoster. *JAMA* 1957; 164, 265-269.
- 18) Hope-Simpson RE. The nature of Herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58:9-20.
- 19) Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study on herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982; 61: 310-316.
- 20) Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000; 321: 794-796.
- 21) Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, Hawrami K, Gallagher WJ, Johnson R, Breuer J. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol* 2003; 70(Suppl. 1): S24-S30.
- 22) Jung BE, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-1551.
- 23) Haythornthwaite JA, Clark MR, Pappagallo M, Raja SN. Pain coping strategies play a role in the persistence of pain in post-herpetic neuralgia. *Pain* 2003;106: 453-460.
- 24) Baron R, Haendler G, Schulte H. Afferent large fiber polyneuropathy predicts the development of postherpetic neuralgia. *Pain* 1997; 73: 231-238.
- 25) Nurmikko T, Bowsher D. Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:135-141.
- 26) Bruxelles J. Predictive epidemiological study of painful and neurologic sequelae induced by herpes zoster in patients treated early with oral acyclovir. *Neurology* 1995; 45(Suppl.8): S78-S79.
- 27) McGregor RM. Herpes zoster, chicken pox and cancer in general practice. *BMJ* 1957; 1:84-87.
- 28) Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Int Med* 1995; 155: 1605-1609.
- 29) Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster. *BMJ* 2004; 328: 439-440.
- 30) Gilden DH, Dueland AN, Cohrs R, Martin JR, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingham R. Postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991; 41: 1215-1218.
- 31) De Moragas JM, Kierland RR. The outcome of patients with herpes zoster. *Arch Dermatol* 1957; 75: 193-196.
- 32) Brown GR. Herpes zoster: Correlation of age, sex, distribution, neuralgia and associated disorders. *S Med J* 1976; 69: 576-578.
- 33) Cooper M. The epidemiology of herpes zoster. *Eye* 1987; 1: 413-421.
- 34) Baresprung von FGF. Die Gurtelkrankheit. *A Char-Krankenh. zu Berlin* 1861; 10: 96-104.
- 35) Head H, Campbell AW. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory location. *Brain* 1900; 22: 353-523.
- 36) Oaklander AL. The pathology of shingles: Head and Campbell's 1900 monograph. *Arch Neurol* 1999; 56 (10): 1292-1294.
- 37) Denny-Brown D, Adams RD, Fitzgerald PF. Pathologic features of Herpes zoster: a note on "geniculate Herpes". *Arch Neurol Psychiat* 1944; 57:216.
- 38) Reske-Nielsen E, Oster S e Pedersen B. Herpes zoster ophthalmicus and the mesencephalic nucleus. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1986; 94:263-269.
- 39) Watson CPN, Deck HJ, Morshead C, Van der Kooy D, Evans RJ. Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain* 1991; 44:105-117.
- 40) Schmidbauer M, Gerorge LK, Burchett BM, Pieper CF. Racial and psychosocial risk factors for herpes zoster in the elderly. *J Infect Dis* 1992; 178(Suppl.1): S67-S70.

- 41) Zacks SL, Langfitt TW, Elliott FA. Herpetic neuritis: A light and electron microscopic study. *Neurology* 1964; 14: 744-750.
- 42) Fabian VA, Wood B, Crowley B, Kakulas BA. Herpes zoster brachial neuritis. *Clin Neuropathol* 1997; 16: 61-64.
- 43) Noordenbos W. Problems pertaining to the transmission of nerve impulses which give rise to pain. In: *Pain*. Elsevier, Amsterdam, pp. 4-10 and 68-80, 1959.
- 44) Watson CPN, Morshead C, Van der Kooy D, Deck J, Evans RJ. Post-herpetic neuralgia: post-mortem analysis of a case. *Pain* 1988; 34:129-138.
- 45) Thompson RJ, Doran JF, Jackson P, Dhillon AP, Rode J. PGP 9.5 – a new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells. *Brain Res* 1983; 278:224-228.
- 46) Karanth S, Springall DR, Kuhn DM, Levene MM, Black JM. An immunocytochemical study of cutaneous innervation and the distribution of neuropeptides and protein gene product 9.5 in man and animals. *Am J Anat* 1991; 191:368-383.
- 47) Simone DA, Noland M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers. *J Neurosci* 1998; 18: 8947-8959.
- 48) Oaklander AL. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain* 2001; 92: 139-145.
- 49) Oaklander AL, Romans K, Horasek S, Stocks A, Hauer P, Meyer RA. Unilateral postherpetic neuralgia is associated with bilateral sensory neuron damage. *Ann Neurol* 1998; 44: 789-795.
- 50) Haanpää M, Dastidar P, Weinberg A, Levin M, Miettinen A, Lapinlampi A, Laippala P, Nurmikko T. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology* 1998; 51: 1405-1411.
- 51) Galil K, Choo PW, Donahue DVM, Platt R. The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1209-1213.
- 52) Liesegang TJ. Herpes zoster virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 15: 531-536, 2004.
- 53) Haanpää M, Häkkinen V, Nurmikko T. Motor involvement in acute herpes zoster. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1433-1438.
- 54) Bowsher D. The effect of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with Amitriptyline: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:327-331.
- 55) Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomised trial of acyclovir for 7 or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994; 330: 896-900.
- 56) Whitley RJ, Shukla S, Crooks RJ. The identification of risk factors associated with persistent pain following herpes zoster. *J Infect Dis* 1998 ; 178(Suppl. 1) : S71-S75.
- 57) Kalso E, Allan L, DelleMijn PL, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS, Perrot S, Plaghki LH, Zenz M. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7: 381-386.
- 58) Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain* 2000; 87: 121-129.
- 59) Pasqualucci A, Pasqualucci V, Galla F, De Angelis V, Marzocchi V, Colussi R, Paoletti F, Girardis M, Lugano M, Del Sindaco F. Prevention of postherpetic neuralgia: acyclovir and prednisolone versus epidural local anaesthetic and methylprednisolone. *Acta Anesthesiol Scand* 2000; 44: 910-918.
- 60) Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Koester P, Rahman S. Spinal cord stimulation on postherpetic neuralgia and acute herpes zoster pain. *Anesth Analg* 2002; 94: 694-700.
- 61) Oxman MN et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-2284.