

Mi sembra che di questo argomento si sia già parlato...

Sì, certo, si è parlato, ma molto meno di quanto lo meritasse, e molto tempo fa, e per singole malattie: per la mononucleosi sono passati molti anni, della gengivite erpetica si è parlato nel 1999, della sesta malattia si è parlato nel 2000.

Oggi vorremmo parlare, ma brevemente, dei virus erpetici tutti assieme, cioè della famiglia degli *Herpesviridae* (Tabella I).

Ma perché tutti assieme?

Intanto perché sono troppo conosciuti dai pediatri per dedicare loro troppo spazio; ma specialmente perché sono la famiglia dei virus più interessante per il pediatra, perché danno patologie varie e complesse, ma anche somiglianti tra di loro; perché hanno troppi punti in comune per non affrontarli, almeno una volta, tutti assieme; perché colpiscono una volta sola, sempre in età pediatrica (infezione primaria), e restano poi nell'organismo tutta la vita, non sempre come ospiti silenziosi (manifestazioni postume e ricorrenti); perché sono i soli virus contro i quali c'è un potente armamentario antivirale.

Va bene. Tanto, su questo numero c'è spazio. Cominciamo, se ti va bene, dall'elenco.

Dall'elenco, va bene. Cominciamo allora in ordine di età di comparsa: dunque dal **citomegalovirus, in sigla CMV**, che è noto quasi esclusivamente per la patologia prenatale e perinatale. In realtà è un virus che non fa quasi mai niente di male,

CLASSIFICAZIONE DEGLI HERPESVIRUS

Alpha-herpesvirinae

- Herpes simplex 1 (HSV1)
- Herpes simplex 2 (HSV2)
- Virus varicella-zoster (VZV)

Dermoneurotropi, rapida moltiplicazione

Beta-herpesvirinae

- Citomegalovirus (CMV)
- Herpes virus 6 (HHV6)
- Herpes virus 7 (HHV7)

Latenza varia (rene, monociti...), lenta replicazione

Gamma-herpesvirinae

- Virus di Epstein-Barr (EBV)
- Herpes virus 8 (HHV8)

Linfotropi, velocità di replicazione intermedia

Tabella I

LE INFEZIONI DA HERPESVIRUS

FRANCO PANIZON¹, FEDERICO MARCHETTI²

¹Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo;

²Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

un virus che non si sa mai quando lo si sia preso; e che solo molto raramente, e quasi solo nel neonato e nel soggetto gravemente immunodepresso diventa patogeno, e allora però anche in maniera devastante (Tabella II). Sia il feto che il neonato lo ricevono dalla madre asintomatica, e fa parte infatti del gruppo TORCH (*Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpesvirus*), cioè del gruppo degli agenti coinvolti nella patologia embrio-fetale malformativa o pseudomalformativa, e nella sindrome viremica neonatale.

E con questo, la storia del CMV finisce?

No, non finisce, perché il virus permane, per tutta la vita, nel sistema immunitario, e si può risvegliare in situazioni di immunodepressione, e specialmente in corso di trapianto. Nel soggetto trapiantato può anche succedere che il virus arrivi dal donatore "sano", oppure dalle trasfusioni. Sia nel primo che nel secondo caso il virus fa disastri.

Ok: ma dimmi ancora, la trasmissione verticale attraverso la madre è l'unica possibilità per il CMV?

No, si può prendere per "contagio" e si presenta come una "piccola mononucleosi" sieronegativa (cioè con test per anticorpi eterofili, di Paul-Bunnell o Monotest che sia, negativo e, naturalmente, senza la comparsa di anticorpi contro la mononucleosi), o come una infezione virale sistemica, non caratterizzata.

Proseguiamo

Il secondo virus è il **virus del Herpes simplex, in sigla HSV**, anche quello lo abbiamo già nominato, nel gruppo TORCH. In verità, qui i virus sono due, **in sigla HSV1 e HSV2**; il primo prevalentemente ma non esclusivamente a carico della cute e della mucosa oro-labiale (Figura 1); il secondo, ad acquisizione mediamente più tardiva, a carico prevalentemente, ma non esclusivamente, della cute e della mucosa genitale. Anche questi due virus durano tutta la vita, acquisite nel ganglio nervoso prossimale all'infezione, e si affacciano periodicamente nella sede della prima infezione, dando luogo all'herpes labiale recidivante e all'herpes genitale recidivante. Non dimentichiamo, tra le forme recidivanti, quella oculare (cheratocongiuntivite erpetica), causa temibile di cecità. L'HSV, inoltre, è il più temuto tra i responsabili di encefalite, pur trattandosi di una eventualità assai rara.

Anche questo è contagioso?

Sì, molto contagioso, rispettivamente con il bacio e con il rapporto sessuale, ma anche con il semplice contatto, con la vicinanza e, naturalmente, con il parto.

Quali sono gli altri virus erpetici?

Il terzo virus (anzi sarebbero il quarto e il quinto) è quello/i della **sesta malattia, o roseola infantum, la sesta tra le malattie esantematiche classiche, e anche il**

PRINCIPALI MALATTIE CORRELATE AL CITOMEGALOVIRUS

Infezione primaria in gravidanza (feto-neonato)

- CID (malattia citomegalica da inclusioni)
- Sordità, ritardo mentale, epatiti, polmoniti, retinite (neonato)

Infezione attiva negli immunodepressi (AIDS, trapiantati...)

- Polmoniti, epatiti, retinite, esofagite, enteropatia, encefalopatia, leucopenia, linfocitosi

Nei bambini, giovani adulti, adulti

- Infezioni asintomatiche
- Sindrome simil-mononucleosica

Tabella II



Figura 1. Gengivostomatite erpetica. Notare l'interessamento gengivale (sempre presente), linguale, e le lesioni labiali.



Figura 2. Esantema da sesta malattia.

sesto e il settimo herpes-virus a essere stato isolato, in sigla HHV6 e HHV7 (dunque, esistono due diverse eziologie della roseola). HHV6 e HHV7 danno quell'esantema iperfebrile (Figura 2) (anche questa una sintomatologia "sistemica" come quella del CMV), che tutti conoscono, che colpisce quasi soltanto il primo anno di vita (ma può arrivare anche fino ai 3 anni), e che tipicamente viene trasmesso dalla madre portatrice al neonato, quando questo ha perso gli anticorpi protettivi.

Il quarto virus erpetico è la varicella; siccome è anche responsabile dello zoster, viene chiamato **virus della varicella-zoster, in sigla VZV**. Assieme a HSV1 e HSV2 è l'unico degli *Herpesviridae* che potrebbe davvero meritare questo nome (erpete è il serpente, e il nome attribuito all'esantema della varicella, e dei due

HSV1 e HSV2 è dovuto all'aspetto crostoso-desquamato della lesione cutanea post-vescicolare che ricorda le squame del serpente). Anche la varicella è terribile per gli immunodepressi (trapianto, tumore) e dà la sua encefalite, anche se si tratta di una encefalite sui generis.

Il quinto è il virus più importante, più maestoso, quello della **mononucleosi infettiva, o virus di Epstein-Barr, in sigla EBV**. Si acquisisce tardi, spesso nell'età della scuola, più spesso in adolescenza (virus del bacio) perché è poco contagioso. Prima lo si prende e meno sintomatico è; molti soggetti EBV-sieropositivi non ricordano la loro infezione.

In ultimo c'è il **virus associato al sarcoma di Kaposi, o KS-associated Herpesvirus, o Herpes virus umano 8, in sigla HHV8**. Questo è un virus poco noto, ma non così raro: il 20% della popolazione italiana ne è portatore; ma in altre popolazioni, come nell'Africa Centrale, in Egitto, in Brasile, si ritrova nel 60% degli abitanti. È un virus un po' speciale: contiene, nel suo genoma, degli omologhi virali dei fattori di crescita umani, e questo ha probabilmente a che fare con la asserita o probabile associazione a tumori; è un virus che non ha manifestazioni cliniche proprie, un po' come il CMV, ma che, specialmente in situazioni di deficit immunologico (come l'infezione da HIV), si associa a tumore, in particolare al sarcoma di Kaposi, ma non solo.

Va bene. Abbiamo avuto l'elenco: 8 virus, di cui due quasi-orfani (CMV e HHV8). E, malgrado questo "orfange", ci troviamo con 10 malattie maggiori: l'infezione perinatale (da CMV o da HSV), la sesta malattia (con due virus responsabili), l'herpes genitale primario, la gengivostomatite erpetica, l'herpes ricorrente (labiale o genitale), l'encefalite (erpetica) e la cerebellite (varicellosa), la cheratocongiuntivite erpetica, la varicella, lo zoster, e la sindrome mononucleosica.

Malattie, o meglio manifestazioni cliniche, ce ne sono magari più di 10, ma restiamo pure a queste principali. Vediamo le caratteristiche comuni:

1. Diffusione per via ematica, e manifestazioni sistemiche o multiorgano (esantema da HHV6 e HHV7, HHV8, EBV; epatite, da CMV e EBV; encefalite da CMV, HSV; malattia sistemica perinatale da CMV e HSV).

2. Trasmissione frequente per via verticale (CMV, HHV6, HHV7, HHV8) dalla madre; ma anche trasmissione per con-

tagio diretto (HSV1 e HSV2), per via respiratoria (VZV), attraverso la saliva (EBV).

3. Persistenza indefinita nell'organismo, con possibilità indefinita di reinfezione, per via salivare, attraverso il latte, per via respiratoria, per contatto, mediante trasfusione, mediante trapianto ecc. (tutti). Questa è certamente la principale e quasi distintiva caratteristica della famiglia.

4. Ricorrenza sintomatica (herpes labiale, genitale, cherato-congiuntivale; herpes zoster).

5. Elevata e peculiare pericolosità, maggiore che per altri virus, in situazioni di immunodeficienza (tutti).

6. Predilezione per le cellule linfatiche e compromissione del sistema immunitario (CMV, EBV).

7. Curabilità con antivirali specifici (aciclovir, ganciclovir, foscarnet, cidofovir). Solo l'EBV risponde male a questi farmaci.

8. Associazione significativa con tumori (EBV: linfoma di Burkitt, carcinoma nasofaringeo, linfoma di Hodgkin; HHV8: sarcoma di Kaposi; sindrome emofagica per molti HSV).

9. Presenza di inclusioni cellulari microscopiche o ultramicroscopiche (episomi nucleari per EBV, corpi inclusi nucleari e citoplasmatici per CMV, corpi inclusi nucleari per HSV1 e HSV2); sia VZV che HSV1 e HSV2 producono cellule giganti.

Ma dove è che il virus rimane indovato, nel corso della vita?

Naturalmente all'interno del nucleo cellulare, per lo più in un tipo cellulare specifico (linfociti, neuroni), ma non esclusivamente.

Il CMV si ritrova nelle cellule renali, ematiche, epatiche, miocardiche. È il più grande degli *Herpesviridae* (200 nanomicon); entra nelle cellule per pinocitosi, e le inclusioni, sia citoplasmatiche (piccole) che nucleari (grandi), sono un marker dell'infezione neonatale (infezione citomegalica a inclusioni).

Lo HHV6 entra nelle cellule attaccandosi al recettore CD46; lo HHV7 attraverso il recettore CD4; la cellula ospite privilegiata, ma non esclusiva, è il monocita.

Gli HSV1 e HSV2 infettano le cellule della cute e delle mucose, rispettivamente orale e urinaria, e rimangono indovati nei neuroni dei gangli sensitivi corrispondenti, da cui discendono per via assonale negli episodi di ricorrenza locale. Il VZV infetta primariamente le cellule epiteliali dell'apparato respiratorio, e ri-

mane indovato nei neuroni dei gangli sensitivi pre-radicolari, da cui discende per via assonale in corrispondenza degli episodi di zoster.

L'EBV infetta le cellule epiteliali della mucosa tonsillo-faringea e i linfociti B. Le cellule linfomonocitarie circolanti tipiche dell'infezione sono dei linfociti T CD8, reattivi (non infetti); il virus rimane poi indovato in un piccolo numero di linfociti B e in alcune cellule epiteliali; viene escreto attraverso la saliva per almeno 6 mesi dopo l'infezione clinica.

Facciamo un altro ripasso. Tutte queste malattie, o queste manifestazioni cliniche, le conosciamo abbastanza; ma c'è sempre qualcosa che si dimentica. Vediamo, magari, una per una, almeno le principali. Cominciamo con lo stesso ordine con il quale abbiamo elencato i singoli virus, cioè con la patologia prenatale e perinatale.

Bene: gli *Herpesviridae* che la possono dare sono il CMV, gli HSV1 e HSV2, la varicella.

Il CMV è il più importante tra questi, con una incidenza di infezione prenatale in circa l'1% dei nati. Di queste infezioni la maggior parte è oligosintomatica, o francamente subclinica; alcune hanno un danno neurosensoriale minore (sordità). La classica malattia citomegalica da inclusioni riguarda meno del 10% di quell'1% di infetti: ritardo di crescita, epatomegalia (epatite, microcefalie, encefalite, calcificazioni intracraniche), trombocitopenia (porpora). L'infezione perinatale è di solito asintomatica; raramente si esprime con polmonite, ittero, quadro settico.

Gli HSV1 e HSV2 danno raramente patologia prenatale (simile a quella da CMV); meno raramente durante il parto (prevalentemente da HSV2) con: lesioni vescicolari cutanee, orali, oculari, a esordio verso la fine della prima settimana; oppure con un quadro di encefalite (a esordio verso la fine della seconda settimana); oppure con un quadro sistemico (simile a quello da CMV).

La varicella provoca patologia prenatale rara (perché è rara la varicella in gravidanza), ma abbastanza tipica: solo il 2% dei feti di madre colpita da varicella nelle prime 20 settimane va incontro a embriopatia. Questa comprende difetti nella crescita degli arti, per le infezioni più precoci (6-12 settimane); del cervello (encefalite, microcefalia) e degli occhi (cataratta), per le infezioni dopo la 16ª settimana. Caratteristiche lesioni cutanee

a zig zag, se presenti, rappresentano il marker dell'embrio-fetopatia. In epoca perinatale la varicella è sostanzialmente simile a quella classica, più grave.

Vediamo ora le manifestazioni esantematiche, quali e come.

Gli esantemi sono di tre tipi (quattro, contando anche quelli successivi e ricorrenti, o "postumi"): l'esantema diffuso, prevalente al tronco, eritemato-maculopapulare della **roseola infantum** (non obbligatorio: sono più numerose le infezioni senza esantema che con esantema); l'esantema/enantema microvescicolare degli **HSV1** e **HSV2** (labbro, gengive, cute periorale; oppure uretra, vulva, regione perigenitale); l'eritema multiforme ricorrente HSV-associato. Classico è l'esantema eritemato-papulo-vescicolo-crostoso della varicella, a poussées successive, con aspetto a cielo stellato dovuto alla presenza di elementi in stadi diversi di maturazione; infine gli **esantemi "postumi"** (rispetto al momento dell'infezione) cioè quello labiale, e quello genitale degli HSV e quello lungo il decorso dei nervi sensitivo-cutanei dello zoster (Figura 3). C'è ancora da considerare (raro: 2% circa) l'esantema con subedema alle palpebre dell'infezione da **EBV** e quello (allergico) da ampicillina, sempre da EBV (Figura 4).

Tutto questo è fin troppo noto. Da ricordare però anche gli esantemi in sede atipica dell'infezione da HSV: al capo e alle spalle (oltre che alla bocca e all'occhio) per l'infezione neonatale, alla cute escoriata in qualunque età (*Herpes gladiatorum*) e alla cute eczematosa nella dermatite atopica (eczema varicelliforme di Kaposi). In singoli casi di bambini di età <4 anni immunocompetenti è stato segnalato un **rash febbrile roseola-simile da HHV8**.

Per HHV7 è stata prospettata, ma non confermata, l'associazione con la **pitiriasi rosea di Gibert** (Figura 5).

Da ricordare ancora un enantema abbastanza tipico della roseola infantum: le piccole ulcere in regione uvulo-palatale (macchie di Nagayama) che un poco ricordano la herpangina dell'infezione da virus Coxsackie.

E adesso vediamo la compromissione del sistema nervoso centrale.

Le infezioni da *Herpesviridae* sono tutte a diffusione ematogena: quindi tutte possono dare localizzazione e/o sintomatologia cerebrale.

La prima in ordine di comparsa è l'ence-

falite prenatale con microcefalia e calcificazioni da CMV. Più tipica (anche se molto rara) è l'**encefalite da HSV1**; questo virus è la causa più rara di meningite linfocitaria asettica (NB. Lo HSV1 è però responsabile di una forma singolare di meningite linfocitaria benigna ricorrente, la meningite di Mollaret); al tempo stesso è la causa meno rara di encefalite lesionale, neurotrofica, necrotizzante, focale, a localizzazione prevalentemente frontale o parietale, per lo più endogena (da riaccensione di virus conservati nei gangli encefalici); ma anche esogena, (primaria, conseguente alla primo-infezione, quasi obbligatoria se questa è prenatale o perinatale). La mortalità è del 75%.

L'**encefalite da HSV2** è rara, più lieve di quella da HSV1, di solito adolescenzia-



Figura 3. Herpes zoster.



Figura 4. Esantema da ampicillina in corso di mononucleosi.

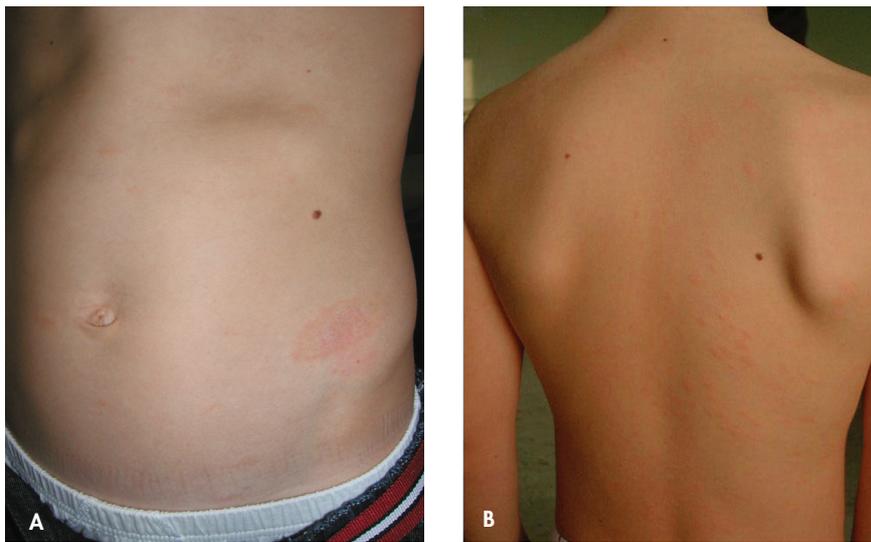


Figura 5. Pityriasis rosea di Gibert: A) chiazza madre; B) chiazze ovalari, di piccole dimensioni, distribuite al dorso lungo le linee dei "rami dell'albero di Natale". Il ruolo eziologico nella pityriasis rosea degli Herpes virus (in particolare l'HHV7) è stato ipotizzato ma non formalmente confermato.

le, coincidente con la primo-infezione genitale, e quasi mai secondaria.

L'**atassia cerebellare acuta** è la forma più tipica di encefalopatia varicellosa (classica, ma non esclusiva della varicella, semmai dell'età); la sua patogenesi non è certa, ma quasi certamente non è direttamente lesionale, (ma nemmeno assimilabile a un'ADEM a localizzazione cerebellare); contemporanea, a volte precedente o di poco successiva all'esantema (come lo è, d'altronde, anche la più severa encefalite morbillosa), a sintomatologia molto tipica e a evoluzione quasi obbligatoriamente benigna.

L'infezione da EBV dà invece alcune tipiche **manifestazioni demielinizzanti**, in particolare la mielite trasversa e la poliradicolonevrite di Guillain-Barré; ma può dare anche franche **meningiti linfocitarie** e inoltre frequenti disturbi della percezione, tra cui la **sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie**. Qualcuno considera una encefalite anche la cosiddetta **sindrome della stanchezza cronica post-infettiva**, detta anche **encefalomielite mialgica benigna**. È un disturbo più tipico dell'adulto o dell'adolescente che del bambino. È incerto se, e fino a che punto, sia piuttosto l'espressione di una psicopatologia che di una patologia organica. È certo che la sua comparsa e la sua evoluzione successiva dipendono molto da fattori relazionali (l'atteggiamento del medico, il modo della comunicazione della diagnosi, l'efficacia della terapia cognitivo-comportamentale), anche se è stato ipotizzato, ma non formal-

mente dimostrato, che l'infezione da virus, specie da virus a lunga sopravvivenza nell'organismo, e in particolare da EBV, possa giocarvi un ruolo. Elementi "biologici" statisticamente extranormali della sindrome sono alti livelli di ACTH, di alcuni anticorpi specifici (spesso, ma non esclusivamente, anti-EBV), valori superiori alla norma di anticorpi anti-nucleo (ANA), scadenti risposte immunologiche.

L'infezione da **HHV6** e **HHV7** è considerata responsabile di circa 1/3 delle convulsioni febbrili globalmente considerate (affermazione peraltro non universalmente condivisa), e anche di rare meningoencefaliti da localizzazione virale.

La cheratite erpetica può essere considerata un danno tipico da Herpesviridae?

Sì; è una tipica e importante complicanza locale dell'infezione da HSV1. La localizzazione primaria si accompagna alla tumefazione di un linfonodo preauricolare, come nella congiuntivite contagiosa da Adenovirus 3; la secrezione muco-purulenta è modesta. L'interessamento della cornea non è obbligatorio nella congiuntivite, ma ne costituisce una delle complicanze più serie, facilitata da un improprio trattamento locale steroideo. La forma superficiale (dendritica) o profonda (discale) sono entrambe suscettibili di esito cicatriziale e più tipicamente di ricorrenza, in cui concorrono una componente di insufficiente risposta immune specifica e di iper-reattività aspecifica nei riguardi del tessuto sclerale.

E la sindrome mononucleosica?

È il quadro della classica infezione da EBV: febbre alta e persistente, tonsillite pseudomembranosa, adenoidite, adenopatia satellite importante e adenopatia generalizzata, spesso con splenomegalia, quasi sempre con movimento delle transaminasi, aumento degli anticorpi eterofili contro emazie di cavallo (test di Paul-Bunnell-Davidsohn, Monotest), linfocitosi periferica con linfociti atipici (T linfociti), frequente (>50%) trombocitopenia. La sindrome non è dovuta solo a EBV, ma anche al CMV, ma anche ad altri virus, come il virus dell'epatite, il virus della rosolia, l'adenovirus, ma anche il *Toxoplasma gondii*. Si tratta, naturalmente, di sindromi sieronegative (sia per quanto riguarda gli anticorpi specifici che gli anticorpi eterofili); e molto raramente la sindrome è completa.

Ci resta, mi sembra, ancora da parlare dell'associazione di queste infezioni con tumori: un'associazione specifica oppure aspecifica?

Tutte e due le cose sono vere.

L'associazione più stretta, geneticamente controllata, X-associata, con l'infezione da EBV è la sindrome di Duncan o **sindrome linfoproliferativa X-associata**, a rapido sviluppo. L'EBV ha due correlati molto specifici: quello col **linfoma di Burkitt**, in Africa (nel 98% dei tumori, contro il 20% dei controlli, si ritrova il genoma dell'EBV: effetto di un'insufficiente risposta specifica alla precoce infezione da virus e della coinfezione con la malaria), e quello con il **carcinoma nasofaringeo** in Asia (tutte le cellule del tumore contengono un alto numero di copie degli episomi EBV, e il livello degli anticorpi IgA anti-EA, *Early Antigen*, e VCA, *Viral Capside*, correla inversamente con la risposta alla terapia).

L'associazione con il **linfoma di Hodgkin** pediatrico è quasi altrettanto stretta, per le prime età, nei Paesi poveri e per l'adolescente nei Paesi ricchi: la quasi totalità dei malati in queste età è sieropositiva per EBV ad alto titolo. Per altri tumori (**leiomiomasarcoma** nei soggetti trapiantati o HIV-infetti; **timomi** e carcinomi timici, **linfomi a T-linfociti**, linfoma angioimmunoblastico, carcinoma delle ghiandole salivari) il rapporto eziologico è meno stretto ma francamente consistente. **Anche per HHV6 e HHV7 è stata descritta la presenza del genoma virale nelle cellule del tumore di Hodgkin.**

L'altra classica associazione è quella tra **HHV8, HIV e sarcoma di Kaposi** (abbia-

mo visto che il virus viene chiamato anche K-S associated Herpesvirus). Il virus, trasmesso verticalmente dalla madre o mediante trasfusione, è presente in meno del 5% dei ragazzi negli Stati Uniti, nel 20% nel bacino mediterraneo, nel 30% circa nei Paesi caldi. Si ritrova in 1/3 dei soggetti con infezione da HIV e in 2/3 degli infetti con HIV che presentano il tumore di Kaposi. Il sarcoma di Kaposi si ritrova anche in adulti non infettati con HIV, sia nelle regioni mediterranee che in Africa, ma è tipica la sua comparsa nei soggetti trapiantati. Una simile associazione, meno stretta, si ha con il linfoma effusivo primario, e con la malattia di Castelman. L'effetto cancerogeno del virus è attribuito ai fattori di crescita, omologhi di quelli umani, contenuti nel genoma virale.

Un'altra associazione, comune a più *Herpesviridae*, è quella con una sindrome pediatrica para-tumorale non rara, la **istiocitosi emofagocitaria** (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH): una proliferazione di tipo II, a evoluzione potenzialmente fatale, di istiociti midollari ed extramidollari, caratterizzati da un accumulo intracitoplasmatico di emazie, e spesso anche di piastrine e di leucociti fagocitati. Vengono distinte una forma familiare (FEL) autosomica recessiva, a prognosi molto severa, e una forma virus-indotta; ma la separazione tra le due forme è fragile. L'associazione è stata descritta in particolare con il **virus di Epstein-Barr** e con l'**HHV6**, ma anche con altri virus erpetici.

E adesso due righe di terapia

Sì, ma proprio poco più di due righe, perché l'argomento, nel suo insieme, è così vario e ricco (manifestazioni classiche, manifestazioni neonatali, manifestazioni ricorrenti, manifestazioni negli immunodepressi, manifestazioni tumorali) da non poter essere affrontato in questa sede in modo nemmeno vagamente esauriente.

Non è che la terapia non abbia spazio in queste malattie, anzi, la terapia è salva-vita nelle riaccensioni dell'infezione latente che minacciano così gravemente e subdolamente i trapianti e, in genere, le immunodeficienze acquisite (da infezione da HIV o da chemioterapia). Si tratta di condizioni necessariamente in mano agli specialisti (infettivologi, trapiantologi, oncologi) e si basano specialmente sul ganciclovir per l'infezione da CMV e sul foscarnet per le forme resistenti al ganciclovir.

L'infezione da HSV, anche nelle sue forme neonatali o severe, risponde usualmente all'aciclovir e meglio ancora al trattamento delle forme severe da HHV6 e HHV7, in sostanza della infezione in soggetti immunocompromessi (encefalite, epatite, emofagocitosi), richiede il foscarnet o il cidofovir (non risponde sufficientemente all'aciclovir). Lo stesso dicasi per le forme complicate da HHV7 e HHV8.

Ma per me, povero pediatra di famiglia, in tutto questo non c'è proprio nessuno spazio?

Come no: dipende dai gusti.

C'è, prima di tutto, il largo spazio della non azione. La grande maggioranza di queste malattie, sia quelle "esplicitate", come la sesta malattia, la varicella, la mononucleosi, sia quelle "implicite", cioè quelle del cui arrivo nemmeno ci si accorge, come l'infezione asintomatica da CMV e da HHV8 non hanno, nella maggioranza dei casi, bisogno di trattamento; hanno solo bisogno di conoscenza, di capacità di contestualizzazione e di spiegazione da parte del medico alla famiglia.

Poi c'è lo spazio dell'azione ragionevole: una varicella in adolescente, una varicella in neonato, una varicella nella gravida, una varicella severa (aciclovir), o complicata da cellulite stafilo/streptococcica (clindamicina/vancomicina), una mononucleosi molto severa o complicata (aciclovir 80 mg/kg/die + prednisone 1 mg/kg/die x 7 giorni), una gengivostomatite erpetica (aciclovir 80 mg/kg/die in 4 dosi per os x 5 giorni), una prima infezione da herpes genitale (aciclovir, ma meglio ancora valaciclovir o penciclovir per bocca), un herpes labiale o genitale ricorrente (aciclovir locale), un eczema herpeticum (aciclovir generale e locale).

E poi c'è anche lo spazio del "fare di più" (si intende più di quello che occorre: cioè curare tutto il curabile, compresa la varicella non complicata, o il contatto, o la sesta malattia), ma questo non è raccomandato.

Le immagini dell'articolo sono state gentilmente concesse dal dott. Mario Cutrone.

Indirizzo per corrispondenza:

Franco Panizon
e-mail: redazione@medicoebambino.com

Bibliografia di riferimento

Citomegalovirus

- Razonable RR, Emery VC; 11th Annual Meeting of the IHMF (International Herpes Management Forum). Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes* 2004;11(3):77-86.
- Schleiss MR, McVoy MA. Overview of congenitally and perinatally acquired cytomegalovirus infections: recent advances in antiviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(3):389-403.
- Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(1):44-9.

Herpesvirus 1 e 2 (HSV1 e HSV2)

- Panizon F. Gengivostomatite erpetica e dintorni. *Medico e Bambino* 2000;19(4):261-2.
- Chong EM, Wilhelmus KR, Matoba AY, Jones DB, Coats DK, Paysse EA. Herpes simplex virus keratitis in children. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):474-5.
- Toney JF. Skin manifestations of herpesvirus infections. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7(5):359-64.
- Kolokotronis A, Doumas S. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):202-11.
- Beaman JG. Genital herpes: a review. *Am Fam Physician* 2005;72(8):1527-34.
- Hornor G. Ano-genital herpes in children. *J Pediatr Health Care* 2006;20(2):106-14.

Herpesvirus 6, 7 e 8 (HHV6, HHV7 e HHV8)

- Levj GA. Three new human herpesviruses (HHV6, 7, and 8). *Lancet* 1997;349(9051):558-63.
- Salvatore MC. La sesta malattia e l'infezione da HHV-6. *Medico e Bambino* 1999;18(4):258-60.
- Caserta MT, Mock DJ, Dewhurst S. Human herpesvirus 6. *Clin Infect Dis* 2001; 15;33(6):829-33.
- Yoshikawa T. Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Haematol.* 2004;124(4):421-32.
- Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005;352(8):768-76.
- Zerr D. Human herpesvirus 6: a clinical update. *Herpes* 2006;13(1):20-4.
- Ward KN. Human herpesviruses-6 and -7 infections. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(3):247-52.
- Ward KN. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. *J Clin Virol* 2005;32(3):183-93.
- Chuh AA, Chan HH, Zawar V. Is human herpesvirus 7 the causative agent of pityriasis rosea? A critical review. *Int J Dermatol* 2004; 43(12):870-5.
- Bhaduri-McIntosh S. Human herpesvirus-8: clinical features of an emerging viral pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):81-2.

Varicella-zoster (VZV)

- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994(1); 344(8927):950-1.
- Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Out-

come after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;331:482.

- Myers MG, Stanberry LR, Edmond BJ. Varicella-Zoster Virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Saunders 2004:1057.
- Petaros P, Marchetti F. La varicella. *Medico e Bambino* 2005;24(2):89-98

Virus di Epstein-Barr (EBV)

- Mendoza A, Panizon F. Mononucleosi infettiva: immunologia, diagnosi e storia naturale dell'infezione da EBV. *Medico e Bambino* 1997;16(8):502-4.
- Tynell E, Aurelius E, Brandell A, et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996;174:324-31.
- Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases. *Acta Paediatr.* 1998;87(1):11-8.
- Jenson HB. Epstein-Barr Virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Saunders, 2004:1062.
- Vetsika EK, Callan M. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev Mol Med* 2004;6(23):1-16.
- Ambinder RF, Lin L. Mononucleosis in the laboratory. *J Infect Dis.* 2005;192(9):1503-4.
- Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice. *Blood* 2006;107(3):862-9.
- Khan G. Epstein-Barr virus, cytokines, and inflammation: a cocktail for the pathogenesis of Hodgkin's lymphoma? *Exp Hematol* 2006;34(4):399-406.

- Gandhi MK. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4 (1):77-89.

Herpesvirus e compromissione del SNC

- Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990(26);323:242-50.
- Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis* 1995;171:857-63.
- Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004;11 Suppl 2: 105A-111A.
- Lewis P, Glaser CA. Encephalitis. *Pediatr Rev* 2005;26(10):353-63.
- Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(1):17-23.
- Ibrahim AI, Obeid MT, Jouma MJ, et al. Prevalence of herpes simplex virus (types 1 and 2), varicella-zoster virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus 6 and 7 DNA in cerebrospinal fluid of Middle Eastern patients with encephalitis. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):4172-4.
- De Tieghe X, Rozenberg F, Burlot K, Gaudelus J, Ponsot G, Heron B. Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(1):60-3.

Herpesvirus e sindrome della stanchezza cronica

(la relazione è solo ipotizzata e in molti studi non formalmente dimostrata)

- Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et al. Persisting illness and fatigue in adults with evi-

dence of Epstein-Barr virus infection. *Ann Intern Med* 1985;102:7-16.

- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med* 1994;121:953-9.
- Straus SE. Chronic fatigue syndrome. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (eds). McGraw-Hill, 14th ed. 1998:1438.
- Soto NE, Straus SE. Chronic Fatigue Syndrome and Herpesviruses: the Fading Evidence. *Herpes* 2000;7(2):46-50.
- Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367 (9507):346-55.

Herpesvirus e istiocitosi emofagocitaria

- Rabusin M, Tamaro P, Zanazzo G. Le istiocitosi dell'infanzia. *Medico e Bambino* 1999;2:87-94.
- Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001;114:761-9.
- Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002;9:61-6.
- Chen CJ, Huang YC, Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chang LY, Lin TY. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37(3):157-63.
- Kawashiri S, Nakamura H, Kawakami A, et al. Emergence of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome upon treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15 (1):51-3.

La collana dei tascabili si allunga. Sono in preparazione: • Dermatologia per il pediatra di famiglia di M. Cutrone • Pediatria ambulatoriale per problemi di F. Panizon • Ortopedia per il pediatra di famiglia di G. Maranzana



NOVITÀ

NEUROSCIENZE DELLO SVILUPPO

Abcd per il pediatra e la famiglia curiosa parte prima: IO ROBOT

Un primo gradino di lettura, con agganci clinici, per capire le funzioni neurologiche superiori, dalla nascita in poi

Prezzo di copertina Euro 16,00



PROSSIMA USCITA

È IN FASE DI STAMPA

NEUROSCIENZE DELLO SVILUPPO

parte seconda: IO UOMO

Volumi pubblicati:

5 ANNI DI NOVITÀ IN PEDIATRIA Una raccolta sugli ultimi 5 anni di novità in pediatria pratica. Seconda Edizione Prezzo di copertina Euro 15,00

FAI DA TE PER IL PEDIATRA Strumenti diagnostici e chiavi di lettura per le patologie ambulatoriali Prezzo di copertina Euro 15,00

NEUROPSICHIATRIA QUOTIDIANA PER IL PEDIATRA DI FAMIGLIA Sintesi e completamento di due congressi, in un manuale d'uso di facile lettura Prezzo di copertina Euro 15,00

REUMATOLOGIA PER IL PEDIATRA: OGGI Un manuale pratico, nato da un congresso, ragionevolmente completo, utilizzabile a 360 gradi anche nella pratica quotidiana Prezzo di copertina Euro 20,00

PER ORDINARE Inviare ordine scritto a: • e-mail: tascabili@medicoebambino.com; • fax 040 7606590; • posta ordinaria: Medico e Bambino s.a.s. via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE. Per eventuali chiarimenti: tel 040 3728911

MODALITÀ DI PAGAMENTO • assegno bancario intestato a Medico e Bambino s.a.s. (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione) • versamento su c.c. postale n. 36018893 intestato a Medico e Bambino s.a.s. - via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione) • pagamento in contassegno - l'importo viene versato direttamente al postino (prezzo di copertina + Euro 3,50 per spese di spedizione)