

La quinta malattia è ben nota ai pediatri come una malattia ad andamento epidemico, caratterizzata da un esantema relativamente atipico, da un andamento non tumultuoso, raramente complicata. Il suo nome, relativamente antico, ma così aspecifico (come d'altronde quello della sesta malattia), è legato al ritardo storico col quale è stato identificato l'agente eziologico e, conseguentemente, si sono potuti intendere appieno i diversi aspetti clinici e la storia naturale della malattia. Queste conoscenze sono state raccolte prevalentemente negli anni '80 e specialmente in un breve periodo tra il 1984 e il 1986.

### Un po' di storia

Nel 1975 è stato individuato il Parvovirus B19 come responsabile di una malattia sistemica dell'adulto, con febbre, mialgia, cefalea, stanchezza, malessere<sup>1</sup>.

Nel 1981 è stata notata l'associazione del Parvovirus con crisi di anemia aplastica in soggetti con falcemia, difetto di piruvatochinasi e altri tipi di anemia emolitica; si è evidenziata la possibile caratteristica epidemica delle crisi aplastiche<sup>2,3,4</sup>.

Mentre avanzavano gli studi<sup>5,6</sup> sulla identificazione sierologica del virus e sulla ricognizione della epidemiologia della sieropositività relativa (il 60% degli adulti risultava sieropositivo, e la maggiore incidenza del viraggio si registrava tra i 5 e i 10 anni), Anderson avanzò per la prima volta l'idea (1983) che la quinta malattia fosse dovuta al Parvovirus<sup>7</sup>. A questa ipotesi lo stesso Anderson ha dato conferma nel 1984, studiando un'epidemia di quinta malattia a Londra<sup>8</sup>; un'altra conferma è subito sopravvenuta nel 1985 dallo studio dei campioni biologici raccolti e conservati in occasione di due ondate epidemiche di esantemi a eziologia non definita occorsi nel 1980 a Manitoba, Canada, e a Winnipeg<sup>9</sup>. Questi ultimi studi, assieme a quelli di 2 epidemie di artrite<sup>10,11</sup> variamente associate a esantema, hanno consentito anche di definire alcune caratteristiche clinico-epidemiologiche della stessa: l'esantema non è obbligatorio, colpisce più spesso i bambini che non gli adulti, si accentua con l'esercizio fisico, ma, al di fuori di questa caratteristica, è tutt'altro che tipico; le classiche guance schiaffe e l'aspetto reticolato dell'esantema al tronco si erano osservati, in quelle epidemie, in meno del 10% dei casi; il virus poteva essere isolato dal faringe, quindi la via di trasmissione era verosimilmente aerea; un movimento anticorpale di classe IgM era stato riconosciuto in contatti asintomatici, quindi se ne deduceva che l'infezione può decorrere inosservata. Lo studio di un'altra epidemia contempora-

## La quinta malattia

FRANCO PANIZON

Clinica Pediatrica dell'Università di Trieste, IRCCS "Burlo Garofolo"

na di crisi aplastiche e di eritema infettivo da Parvovirus<sup>12</sup> offriva alla fine l'opportunità di completare la comprensione dello spettro dell'infezione e del movimento anticorpale.

Sempre nel 1985 si è studiata la malattia sperimentalmente iniettata per via nasale a volontari<sup>13</sup>.

Negli anni '84-'88 si è inoltre definito il rischio di danno da HPV B19 in gravidanza<sup>14-17</sup> e nel 1990 la American Association of Pediatrics ha dato le sue raccomandazioni sui criteri contumaciali<sup>18</sup>.

### Quali sono le caratteristiche del virus?

Il virus, Parvovirus B19, deriva il suo nome dalle dimensioni (è molto piccolo) e dal numero di codice del campione di siero umano da cui è stato isolato. È un virus a DNA, a forma icosaedrica: appartiene alla famiglia delle *Parvoviridae*, isolate frequentemente negli animali (nei quali possono dare disturbi ematologici). Si riproduce nelle cellule eritroidi del midollo emopoietico, a cui si lega attraverso un recettore specifico, l'antigene P: i soggetti geneticamente carenti del recettore non si ammalano<sup>19</sup>.

### Quale è la storia naturale della malattia?

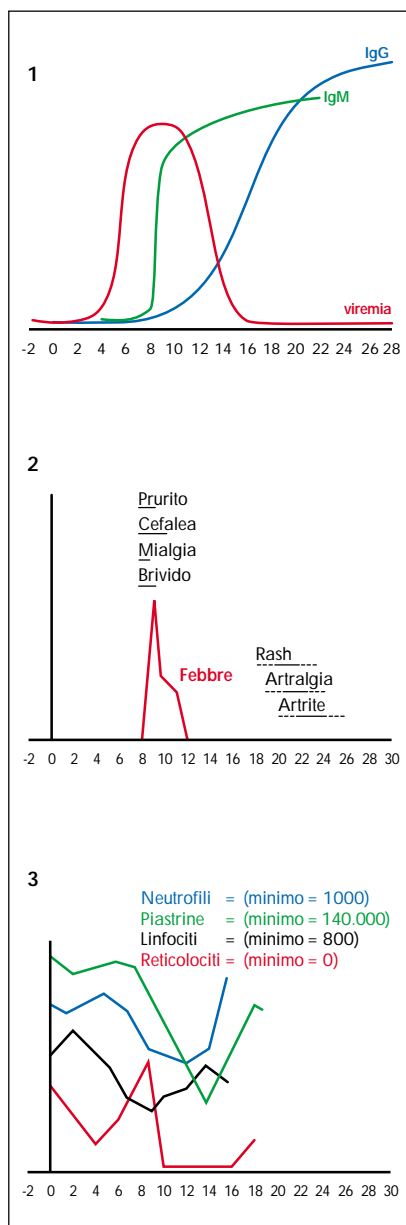
Lo possiamo dedurre al meglio, ricostruendola "dal di dentro", dallo studio della sua evoluzione nei volontari inoculati per via nasale<sup>13</sup>: a 4-6 gg dall'inoculo inizia la viremia, che si mantiene per circa una settimana, e che si esaurisce con la risposta IgM. La viremia coincide con un arresto dell'emopoiesi, che riguarda all'inizio i linfociti (che scendono fino a un minimo di 800, poi i reticolociti, che in genere si azzerano, poi i neutrofilii (minimo 1000), poi le piastrine (minimo 140.000). Tutto questo si risolve in meno di una settimana, esaurendosi con l'esaurirsi della viremia. Dopo circa due settimane dall'inoculo si comincia a registrare la risposta IgG. Dopo circa 2 settimane dall'inoculo (18 gg) compare un esantema e/o una artralgia (vedi *Figure*). I volontari sieropositivi (cioè con titoli anticorpali già significativi al momento dell'inoculo, dovuti a infezione precedente, più

o meno asintomatica) di regola non si riammalano. (NB: nei soggetti immunodepressi<sup>20,21</sup> e nell'embrione<sup>14-17</sup> la clearance virale è compromessa e la crisi aplastica si perpetua; nei soggetti con ridotta vita eritrocitaria<sup>12</sup> la crisi aplastica comporta anche un'anemizzazione severa).

A 8 giorni dall'inoculo c'è la punta febbrile, con cefalea, brivido, mialgia, prurito; il rash (più comune nel bambino) e/o l'artralgia (più comune nell'adulto) compaiono nella quarta settimana dopo l'inoculo, a viremia conclusa e a contagiosità esaurita. Il rash e l'artralgia/artrite vanno considerate manifestazioni post-infettive, immunomediate, da reazione antigene (virus)-anticorpale (ospite), segnale di guarigione. Ne è prova il fatto che la somministrazione di gammaglobuline immuni in soggetti immunodeficienti infettati può provocare un rash più o meno tipico.

### C'è un quadro tipico della malattia?

La malattia è bifasica<sup>22</sup>: alla fase viremica, pochi giorni dopo il contatto, si accompagnano sintomi aspecifici (febricola, stanchezza, cefalea, mialgie) della durata di pochi gg, seguiti da 7-8 gg asintomatici e poi da una ripresa del rialzo termico accompagnata dall'esantema, non acceso, tendenzialmente violaceo, inizialmente al volto (guance schiaffe, con risparmio della regione periorale), poi al tronco e agli arti, maculopapuloso, pruriginoso, confluenti in chiazze maggiori (megaloterema) pallide al centro, in modo da configurare, nelle forme più tipiche, un reticolo geografico. Caratteristiche tipiche del megaloterema sono la persistenza (7-15 gg), l'andamento oscillante tra remissioni e riaccensioni, e l'accentuazione durante l'esercizio fisico e sotto stimoli fisici (bagno, sole). Nel 10% dei bambini, e nella metà degli adulti, l'esantema si accompagna ad artralgia, specie delle piccole articolazioni, del polso e del ginocchio, che durano un paio di settimane. Nella prima fase di malattia si può registrare, casualmente, la leucopenia o la piastrinopenia; quanto alla seconda fase, che è l'unica clinicamente ti-



**Figure 1, 2 e 3. Comparsa e durata dei principali fenomeni clinici ed ematologici dopo l'inoculazione del virus a soggetti volontari.**

**NB: l'inoculazione è stata effettuata in 4 soggetti sieropositivi, di cui uno a basso titolo.**

**Solo nel positivo a basso titolo comparsa del DNA e di IgM e comparsa dei segni della prima fase (febbre, cefalea, mialgia). In 5 soggetti sieronegativi si verificarono la viremia e la risposta IgG e IgM eccetto che in uno che ricevette la più bassa carica infettante. Due su 4 sieronegativi infettati hanno avuto la seconda fase della malattia (rash, artralgia, artrite).**

**Tutti e 4 gli infettati hanno avuto l'arresto della eritropoiesi, la neutropenia, la diminuzione dei linfociti e delle piastrine.**

pica, questa può non verificarsi affatto, o essere assai meno caratteristica di quanto descritto, o (specie nell'adulto) limitarsi alla sola sindrome artralgica.

#### Il decorso della malattia è uguale per tutti, a tutte le età?

No. Come si è già detto, parlando della storia della malattia, nei soggetti con difetto di difese il virus non scompare dal circolo e dal tessuto emopoietico che è il bersaglio naturale, il tessuto di colonizzazione, e si ha una aplasia protratta, irreversibile, fino a quando dura l'immunodeficienza. Nei soggetti con emopatia, in particolare con anemia emolitica cronica, quest'ultima precipita per il sovrapporsi della crisi aplastica. I sintomi della seconda fase sono spesso assenti. Infine, le manifestazioni cliniche della reazione antigene-anticorpale sono più spesso di tipo cutaneo tipico nel bambino e più spesso di tipo artralgico nell'adulto, specie di sesso femminile. In quest'età l'artralgia dura in genere pochi giorni e si accompagna a un esantema modesto, a fini elementi maculopapulosi. In tutte le età, peraltro l'artrite può protrarsi anche per mesi. Come si è appena detto, sia il rash che l'artralgia possono mancare e la malattia può decorrere indagnosticata per l'assenza di segni specifici, col risultato di una sieroconversione semplice; questo è più spesso vero nella razza nera.

#### Che cosa si sa dell'andamento epidemico?

Il virus è endemico nei paesi temperati; dà epidemie preferibilmente in inverno e primavera, prevalentemente scolastiche. In una classe, di solito, meno della metà dei bambini presenta la malattia; una parte non si infetta perché già sieropositiva, in una parte dei casi l'infezione rimane asintomatica.

Il 60% degli adulti è sieropositivo; la maggiore incidenza del viraggio si ha tra i 5 e i 10 anni; ma successivamente al viraggio si registrano aumenti del titolo, attribuibili a riosposizione all'infezione.

Il periodo contagioso corrisponde alla prima fase della malattia, viremica, preesantematica. Piccole epidemie sono state osservate negli ospedali, aventi come origine un paziente con crisi arigerativa<sup>23</sup>.

#### Quali sono i rischi e le complicanze della malattia?

Quelli che abbiamo già indicato: le crisi aplastiche nei soggetti con anemia emolitica cronica, e nei soggetti con immunodeficienza. Nel primo caso, la complicanza è autolimitata: il virus viene inibito dalla risposta immune, ma la breve durata di vita delle emazie produce una anemizzazione

clinicamente evidente che in genere necessita di trattamento trasfusionale; nel secondo caso, il virus continua a moltiplicarsi e mantiene la situazione aplastica. È evidente la pericolosità intrinseca della eventualità di un'infezione in un reparto di ematologia.

#### Quali sono i rischi per il prodotto del concepimento se l'infezione colpisce una gestante?

Sono relativamente bassi<sup>17</sup>. La malattia non dà malformazioni; nelle prime 20 settimane di gravidanza c'è un rischio di aborto del 3-9%. Dopo la 22<sup>a</sup> settimana il rischio è molto piccolo, non calcolabile. Non è però eguale a zero: infatti è stata dimostrata la possibilità di una anemizzazione mortale del feto con idrope fetoplacentare. Calcolando che circa il 60% delle donne in età fertile è sieropositiva, che il rischio probabilistico di infezione si può valutare a 3% all'anno e che il rischio di aborto nelle donne infette è di 3-9%, si arriva a cifre molto basse, dell'ordine dello 0,5 per mille o meno. Anche per una donna esposta al rischio per motivi professionali (insegnante, infermiera, medico) il rischio è calcolato essere <1%.

#### Quali sono gli strumenti di laboratorio utilizzabili per la diagnosi?

Sono quelli classici (isolamento del virus, anticorpi IgG e IgM), che hanno tuttavia un diverso significato e una diversa indicazione nei diversi momenti della malattia. Nella fase aplastica (una neutropenia scoperta per caso, una crisi arigerativa in un soggetto con anemia emolitica cronica, un'aplasia protratta e inspiegata in un paziente oncologico) la risposta anticorpale può non essere misurabile e la diagnosi eziologica è affidata alla coltura. Nella fase esantematico-artralgica la coltura è di regola negativa e sono presenti IgM ad alto titolo. A malattia superata, per una diagnosi epicritica ovvero per escludere un rischio da esposizione, va fatto il dosaggio delle IgG.

Durante la fase aplastica il midollo è caratterizzato da una scarsa cellularità e dalla presenza di pro-eritroblasti giganti.

Durante la gravidanza l'ecografia permetterà la diagnosi di idrope fetoplacentare (si potrà pensare a una trasfusione intrauterina con l'aggiunta di gammaglobuline); la cultura del liquido amniotico permetterà la conferma eziologica.

**Sintesi delle raccomandazioni del Committee on Infectious della American Academy of Pediatrics, 1990, per quanto attiene all'isolamento e alla contumacia**

1. L'esantema infettivo, al momento del rash non è da considerare infettante, e non richiede isolamento.

2. Invece, durante la crisi aplastica il paziente è contagioso (e così pure nel breve periodo prodromico, dopo il contatto).

3. La gravida esposta a contatto in uno di questi due periodi va informata del rischio. Il dosaggio delle IgM specifiche, il dosaggio della alfa-fetoproteina, lo studio ultrasonografico sul prodotto del concepimento, come pure un trattamento con gammaglobuline intravena, in questa situazione, sono ragionevoli.

4. Non è invece ragionevole interrompere, per sopravvenuta gravidanza, un lavoro (insegnante, operatore sanitaria) che solo potenzialmente esponga all'infezione da Parvovirus.

5. Mascherine e altre misure igieniche possono ridurre il rischio di infezione.

6. Al pediatra spetta il compito di consigliare, tranquillizzare, facilitare l'accesso a procedure diagnostiche, e interpretare i risultati di queste ultime.

#### Bibliografia

- Cossart YE, Feld AM, Cant B, Widdow D: Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* i, 72, 1975.
- Mann JR, Carter KP, Walker RA, et al: Anaemic crisis in sickle cell disease. *J Clin Path* 28, 341, 1975.
- Serjeant GR, Mason K, Topley JM, Serjeant

NE: Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet* ii, 595, 1981.

4. Rao KRP, Patel AR, Anderson MJ, et al: Infections with parvovirus-like virus and aplastic crisis in chronic hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 98, 930, 1983.

5. Cohen BJ, Mortimer PP, Ferreira MS: Diagnostic assays with monoclonal antibodies for the human serum parvovirus-like virus. *J Hyg* 91, 113, 1983.

6. Couronce AM, Ferchal F, Morinet F, et al: Human parvovirus infections in France. *Lancet* i, 160, 1984

7. Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, et al: Human parvovirus. The cause of erythema infectiosum (fifth disease?). *Lancet* i, 1378, 1983.

8. Anderson MJ, Lewis E, Kidd IM, et al: An outbreak of erythema infectiosum associated with human parvovirus infection. *J Hyg* 93, 85, 1984.

9. Plummer FA, Hammond GW, Forward K, et al: An Erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection. *NEJM* 313, 74, 1985.

10. White DG, Mortimer PP, Blake DR, et al: Human parvovirus arthropathy. *Lancet* i, 419, 1985.

11. Reid DM, Brown T, Reid TM, et al: Human Parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet* i, 422, 1985.

12. Chorba T, Coccia P, Holman RC, et al: The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). *J Infect Dis* 154, 383, 1986.

13. Anderson MJ, Higgins PG, Davis IR: Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 152, 257, 1985.

14. Brown T, Anand A, Richtie LD, et al: In-

trauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet* ii, 1033, 1984.

15. Mortimer PP, Cohen BJ, Buckley MM: Human parvovirus and the fetus. *Lancet* ii, 1612, 1985.

16. Bond PR, Caul EO, Usher J, et al: Intrauterine infection with human parvovirus. *Lancet* i, 448, 1986.

17. Kimney JS, Anderson LJ, Farrar J, et al: Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 157, 663, 1988.

18. American Academy of Pediatrics. Committee on infectious Diseases: Parvovirus, Erythema infectiosum, and Pregnancy. *Pediatrics* 85, 131, 1990.

19. Brown KL: Resistance to Parvovirus B19 infection due to the lack of virus receptor (Erythrocyte P antigen). *NEJM* 330, 1192, 1994.

20. Smith MA, Shah NR, Lobel JS, et al: Severe anemia caused by human Parvovirus in a leukemia patient on maintenance chemotherapy. *Clinical pediatrics* 27, 383, 1998.

21. Frockhofen N: Persistent B19 Parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). A treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 113, 926, 1990.

22. Anderson LJ: Human Parvoviruses. *J Infect Dis* 161, 603, 1990.

23. Bell LM, Naides SJ, Stoffman P: Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *NEJM* 321, 485, 1989.



## VIDEOCASSETTE CONFRONTI IN PEDIATRIA 1998

- |  |  |
|--|--|
| 1. Asma e dintorni                                   | L. Businco, G. Longo   |
| 2. Oculistica pediatrica                             | R. Frosini, P. Perissutti  |
| 3. Vomito, diarrea e dintorni                        | M. Fontana, G. Torre   |
| 4. Epatologia pediatrica                             | L. Zancan, G. Maggiore   |
| 5. Chirurgia pediatrica                              | A. Pineschi, A. Messineo - modera G. Guglielmi                         |
| 6. Dermatite atopica                                 | F. Arcangeli, A. Ventura - modera E. Bonifazi                          |
| 7. Medicine a confronto, senza trucchi               | S. Gregory, N. Levi, C. Apicella, F. Panizon                           |
| 8. I trucchi del mestiere in Pediatria Ambulatoriale | F. Passalacqua, M. Meyer, A. Alberti - conducono G. Longo e A. Ventura |
| 9. Nefrourologia                                     | L. Peratoner, G.F. Rizzoni - modera G. Bartolozzi                      |

**Il costo di una videocassetta è di lire 60.000 (comprensivo di IVA e spese postali)**

**Modalità di pagamento:** Assegno bancario non trasferibile intestato a Quickline. Bonifico bancario presso la Banca di Roma, Agenzia Trieste 3, L.go Barriera Vecchia 6, c/c 670839. Versamento su c/c postale n. 12128344 (specificando la causale) intestato a Quickline. e-mail: quick@trieste.com