

La sesta malattia, dopo la varicella, è probabilmente la malattia esantematica meglio conosciuta dai pediatri, perché è uno dei pochi esantemi classici che ci rimangono. La quinta malattia è più "importante", per la sua durata, per le sue complicanze usualmente benigne (artrite, neutropenia subclinica), per i suoi possibili effetti sul feto (anasarca feto-placentare), per le sue complicanze ematologiche severe nei pazienti con anemia emolitica cronica e negli immunodepressi. Tuttavia, anche per questi motivi, e specialmente per il polimorfismo dell'esantema, per il carattere proteiforme della malattia, per la sua lunga durata, resta un'entità clinica dai contorni sfumati, spesso sospettabile, difficilmente diagnosticabile se non in epidemia. La scarlattina ha cambiato faccia, è diventata rara, si riconosce più che altro perché scompare come neve al sole con la penicillina e perché (probabilmente proprio per questo motivo, cioè perché non fa in tempo a produrre una risposta anticorpale adeguata) recidiva molto più spesso di una volta. Il morbillo è in via di estinzione. La sesta malattia, invece, resta. È, almeno abbastanza spesso, comunque nella maggior parte dei casi in cui la diagnosi viene posta, una malattia comune, tipica, per l'età (fine del primo, o secondo anno di vita), per la caratteristica "unica" (esantema che coincide con lo sfebbramento), per la durata della febbre (circa 3 giorni), per la "cattiveria", sia pure sostanzialmente innocente, dei sintomi, per l'apparente non contagiosità.

#### Perché si chiama sesta malattia?

Intanto perché non la si sapeva chiamare diversamente. A differenza del morbillo (la prima malattia), della rosolia (la seconda) della scarlattina (la terza), della malattia di Filatow-Dukes (la quarta), chiamata anche scarlattinoide o piccola scarlattina (che è poi la scarlattina lieve che oggi siamo abituati a vedere), la quinta e la sesta malattia erano malattie orfane, di cui non si conosceva l'agente infettante e, per la sesta in particolare, il carattere non epidemico, e addirittura, nei fatti, non contagioso, rendeva addirittura dubbio che si trattasse davvero di una malattia infettiva, o comunque dovuta a un singolo agente infettivo. Insomma, c'era quel po' di misteriosità e di incertezza che suggeriva di darle un nome solo indicativo e provvisorio.

#### E adesso? Conosciamo l'agente infettante? Che cosa ne sappiamo?

Più che il nome, ne conosciamo il numero di matricola: è lo HHV-6, o Human Herpes Virus-6, un virus T-linfotropo, isolato nel 1986 in soggetti adulti con malattie linfo-

## La sesta malattia e l'infezione da HHV-6

M. CHRISTINE SALVATORE

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

proliferative<sup>1</sup>, di cui si conoscono due varianti sierologiche, lo HHV-6A e lo HHV-6B<sup>2</sup>. È lo HHV-6B il sierotipo più comunemente responsabile della malattia in Occidente, con un picco di maggiore frequenza della malattia a 9 mesi (in Giappone, invece, il sierotipo più comune, e anche il primo identificato è lo HHV-6A, che dà un'infezione mediamente più precoce). Dal 1988 la sesta malattia dunque non è più orfana. L'identificazione di HHV-6 come agente eziologico della *Roseola infantum* è avvenuta in Giappone<sup>3</sup>. Nello stesso anno si è potuto vedere che la sieroconversione nei riguardi di questo virus avviene nella maggior parte della popolazione entro il terzo anno di vita<sup>4</sup>: dunque l'infezione da HHV-6, così come già si sapeva per la sesta malattia, è di regola molto precoce.

Anche lo HHV-7, un virus che molti adulti eliminano con la saliva e verso il quale posseggono anticorpi (che, quindi, è certamente responsabile di infezioni nell'uomo, anche se non dà una malattia così bene caratterizzata come lo HHV-6B), in singoli casi è stato dimostrato responsabile di un quadro simile<sup>5</sup>. Da malattia orfana, dunque, a malattia con più di un padre. Ma lo HHV-6 resta il padre ufficiale e certamente il più importante. Siamo comunque nella grande famiglia degli *Herpesviridae*, forse la più importante famiglia dei virus patogeni per l'uomo, alla quale appartengono il virus della varicella-zoster (VZV), il virus erpetico propriamente detto, o virus dello *Herpes simplex*, il virus della mononucleosi (EBV), il citomegalovirus (CMV), e anche i *Virus hominis*, HHV-6, 7 e 8, tutti caratterizzati dal fatto di non lasciare più l'organismo umano, una volta che lo hanno infettato. Come tutti sanno, il VZV resta nei gangli delle radici dorsali dei nervi, e ricompare come zoster nei momenti di immunodepressione, lo HSV resta nei gangli periferici e ricompare periodicamente, a seconda del sierotipo (HSV-1 o HSV-2) e della via di infezione, egualmente "approfittando" di momenti di piccola immunodepressione. EBV rimane nei linfociti B e nelle cellule delle ghiandole salivari. CMV ha ugualmente un tropismo per i linfociti, ma anche per numerose altre cellule dell'organismo, e più degli altri è responsabile di pericolose disseminazioni e di patologia nel corso di immunodeficienze medie (gravidanza) o gravi (trapianti). Infine, HHV-6 rimane nei linfociti T e, ancora, nelle ghiandole salivari.

Il nostro HHV-6 è meno pericoloso, e forse meno immunogeno degli altri; una reinfezione in età adulta è possibile, come pure una sua riattivazione. Forse è curioso, ma non strano, il fatto che nei bambini più grandi<sup>6</sup> e nell'adulto<sup>7</sup> la malattia possa presentarsi come una sindrome mononucleosica, e che l'infezione mononucleosica da EBV<sup>8</sup>, così come altre situazioni di immunodepressione secondaria<sup>9</sup>, possa riattivare il virus latente. Normalmente, come tutti gli altri *Herpesviridae*, HHV-6 convive pacificamente con l'ospite, e può venir trasmesso dal "portatore", che è in realtà un "escretore sano", per tutta la vita.

Come gli altri *Herpesviridae*, ha un genoma DNA, impaccato in una struttura regolare, icosaedrica, il capsido, avvolto da una membrana contenente lipidi, lo "envelope", che è il residuo di una membrana cellulare modificata di qualche antico ospite.

#### Si è detto che la sesta malattia non è epidemica, apparentemente non contagiosa. E come avviene allora la trasmissione?

In fondo si è già detto anche questo: ciascuno che abbia superato l'infezione (80% degli adulti ha anticorpi verso HHV-6) è un "escretore sano" (come per EBV): bene, è la mamma (ma naturalmente può essere anche il papà) che trasmette al figlio, baciandolo e ribaciandolo, la sesta malattia, dopo averlo protetto per il primo semestre coi propri anticorpi che si sono progressivamente consumati. Questo spiega anche bene il perché la sesta malattia si verifica alla fine del primo anno, o nel secondo, e spiega dunque il suo nome di *Roseola infantum*, che vuol dire "esantema del lattante", del bambino che non parla, così come la comparsa dell'esantema alla fine della febbre spiega (quasi come un *exemplum naturae*) che l'esantema non è che la reazione antigene-anticorpale sistemica che si accompagna alla cessazione della viremia, e la manifesta, in un esantema che nel morbillo è febbrile e protratto (perché la lotta è dura) e nella sesta malattia è più spesso lieve e passeggero, perché la lotta è facile. E tutto questo esprime anche, in maniera per così dire

commovente, il "patto" tra il virus e l'uomo: da una parte l'uomo che trasmette il virus di generazione in generazione (ma che si preoccupa di difendere coi suoi anticorpi il neonato e il piccolo lattante da un'infezione che potrebbe essere troppo severa per l'assenza di difese, come suggeriscono i casi di epatite fulminante in neonati e in bambini del primo trimestre), dall'altra il virus, che si accontenta di vivere come ospite, ma che si astiene dal nuocere, almeno fino a che la difesa non è eccessivamente energica (come suggeriscono i casi di sindrome mononucleosica o di istiocitosi emofagocitica nei bambini più grandi e negli adulti).

#### E vediamo le caratteristiche della malattia

La sesta malattia, o exanthema criticum, o exanthema subitum, o roseola infantum, o febbre dei 3 giorni, è caratterizzata, appunto, da una febbre che dura 2-4 giorni, usualmente molto elevata, con marcata irrequietezza, agitazione, pianto, a volte ipertensione della fontanella, a volte convulsioni febbrili, a volte segni di interessamento mucosale, dall'otite alla tosse, alla diarrea, ma anche da niente di tutto questo, seguita da un esantema che segue di poche ore la defervescenza (ma che a volte può invece accompagnare la febbre), e che è fatto di macule o maculo-papule di 2-3 mm, per lo più non confluenti, al tronco, più raramente anche alla radice degli arti, che dura poche ore, di regola meno di 48, in un terzo dei casi accompagnata, come nella rosolia, da linfadenopatia retro-occipitale<sup>10</sup>.

Si usa dire che l'esantema risparmia il viso: è quello che si nota per lo più in clinica (o meglio, è quanto riferiscono i familiari); in realtà, l'osservazione mirata di 25 casi<sup>11</sup> dimostra che l'esantema comincia dalle orecchie o dalla regione retro-auricolare nella maggior parte dei casi (18/25) e, più in generale, dal viso (22/25).

#### Ma è tutta qui la sesta malattia?

In un certo senso sì, perché questa è la sindrome descritta con questo nome, in un certo senso no, perché nella maggior parte dei casi di infezione da HHV-6 i sintomi sono diversi, anzi il sintomo "esantema critico", che la caratterizza, manca del tutto. Nella *Tabella 1* sono indicate le manifestazioni cliniche riscontrate in un gruppo di bambini di meno di 2 anni accolti per febbre, nei quali l'infezione è stata successivamente dimostrata<sup>10</sup>.

Il rash, come si deduce dalla tabella, non è necessario, e non è nemmeno sempre tipico. Della serie in questione, solo 3 bambini hanno avuto il rash tipico in coincidenza con lo sfebbramento; negli altri è comparso durante la febbre, oppure entro pochi gior-

ni. Viceversa, quando il quadro è tipico, la diagnosi clinica di sesta malattia viene confermata dalla sierologia nella grande maggioranza dei casi<sup>11</sup>: nel suo insieme, dunque, storia e sintomi clinici possono configurare un quadro riconoscibile con relativa facilità, che è quello cui spetta il nome di sesta malattia.

E tuttavia quello che è vero per la sesta malattia non è vero per l'infezione da HHV-6: nella maggior parte dei casi senza rash, che sono i più numerosi, la malattia decorre senza una diagnosi specifica, e viene etichettata come otite febbrile nella metà dei casi, come malattia febbrile indifferenziata in un terzo dei casi, e nei restanti come convulsioni febbrili, come gastroenterite, come malattia respiratoria.

D'altronde, l'infezione da HHV-6 può decorrere anche senza febbre<sup>12</sup>, e può essere causa di alcuni di quegli episodi di inappetenza senza causa o di lunga inappetenza post-infettiva che possono colpire il lattante. Altri lavori sistematici più recenti, su casistiche anche molto larghe<sup>15,16</sup>, hanno permesso di farci un'idea più completa di quello che l'infezione da HHV-6 può dare. Intanto il sierotipo HHV-6A, che abbiamo detto essere il più comune dell'infezione in Giappone, dà il rash con molto maggiore frequenza (circa 90%), rispetto a quanto accade con il sierotipo B. Le convulsioni febbrili, sia da HHV-6A che da HHV-6B, sono più comuni: rispetto a quel modesto 3% denunciato dalla casistica originaria (109), peraltro limitata, arrivano al 10-15% delle infezioni primarie, e sono la causa prima di infezioni febbrili nel primo anno di vita. Anzi, chiamarle convulsioni febbrili potrebbe quasi essere un eufemismo, poiché il virus, ricercato con la tecnica del PCR, si ritrova frequentemente nel liquor durante la fase viremica dell'infezione da HHV-6, dal 10% al 90% dei casi. Anche l'infezione da HHV-6 (come quella da Parvovirus) può dare una soppressione, in generale breve, dell'ematopoiesi (ma l'emocromo in corso di malat-

tia è, nella regola, normale). Negli immunodepressi, però, può dare un'emato-soppressione cronica; può dare epatite fulminante; può dare movimento delle transaminasi e sindrome di stanchezza cronica post-virale come il suo cugino EBV; può dare istiocitosi emofagica (vedi, sull'argomento, il numero di febbraio 1999 di *Medico e Bambino*); può dare infine encefalite focale<sup>6,7,12-16</sup>.

L'infezione da HHV-6, infine, può colpire anche l'adulto, come prima infezione o come riaccensione (da immunodepressione) della malattia endogena, e in questi casi ha in genere un'espressività maggiore (sindrome mononucleosica).

#### L'emocromo ci può aiutare a fare la diagnosi?

No, nei casi tipici non ce n'è bisogno. Come si è detto, l'emocromo è mediamente normale, con notevoli variazioni nella formula e solo occasionale neutropenia<sup>10</sup>, e l'unico modo per fare la diagnosi di sicurezza, nei casi clinicamente atipici, è la positività dell'emocoltura o il movimento anticorpale.

#### E in pratica, c'è qualcosa da fare?

Niente, stare più o meno a guardare. La malattia giustifica, naturalmente, l'uso degli antipiretici/analgesici, anche per la patologia versosimilmente dolorosa (cefalea, otite, gastroenterite) che la può accompagnare, e che spiega in parte l'agitazione e il pianto dei lattanti che presentano le manifestazioni più tipiche (le forme esantematiche, quelle cioè che vengono riconosciute a posteriori con maggiore facilità sono anche quelle che più facilmente si accompagnano a sintomatologia molto espressa). Nelle rarissime forme disseminate e/o croniche del paziente immunodepresso, gli antibiotici attivi contro le *Herpesviridae* (Acyclovir, Gancyclovir) potranno essere presi in considerazione. Ma questa è un'altra storia.

#### Bibliografia

1. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al: Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 234, 596, 1986
2. Schirmer EC, Wyatt LS, Yamanishi K, et al: Differentiation between two distinct classes of viruses now classified as human herpesvirus-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 88, 5922, 1991.
3. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum. *Lancet* i, 1065, 1988.
4. Briggs M, Fox J, Tedder RS: Age prevalence of antibody to human herpesvirus-6. *Lancet* i, 1058, 1988.
5. Wyatt LS: Human Herpesvirus-7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. *J Virol* 66, 3206, 1992.

#### MANIFESTAZIONI CLINICHE PRESENTI IN BAMBINI CON INFEZIONE DA HHV-6

Temperatura > 40°	65%
Malessere, agitazione, irritabilità	82%
Iperemia timpanica	62%
Congestione nasale	56%
Tosse	27%
Diarrea	29%
<b>RASH</b>	<b>36%</b>
Convulsioni	3%

Tabella 1

6. Ahshi K: Brief report: Severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary Human Herpes Virus-6 infection in a adult. *N Engl J Med* 329, 168, 1993.
7. Haanuloglu A, Someth E: Infectious mononucleosis-like illness in an infant with acute Herpesvirus-6 infection. *Pediatr Infect Dis J* 13, 760, 1994.
8. Brown NA, Liu C-R, Hur C, et al: Evidence for reactivation of human herpesvirus-6 in EBV-related mononucleosis. *Pediatr Res* 25, 174A, 1989.
9. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al: Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 78, 1381, 1991.
10. Pruskanamonda P, Breese Hall C, Insel RA, et al: Primary Human Herpesvirus-6 infection in young children. *N Engl J Med* 326, 1445, 1992.
11. Linnavuori K, Peltola H, Hovi T: Serology versus clinical signs or symptoms and main laboratory findings in the diagnosis of exanthema subitum (roseola infantum). *Pediatrics* 89, 103, 1992.
12. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, et al: Human herpesvirus type 6 infection (exanthema subitum) without fever. *J Pediatr* 115, 264, 1989.
13. Yamanishi K, Yoshikawa T, Suga S, et al: Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 335, 862, 1990.
14. Tajin H, Nose O, Baba K, et al: Human herpesvirus-6 infection with liver injury in neonatal hepatitis. *Lancet* 335, 863, 1990.
15. Hall CB: Human Herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 331, 432, 1994.
16. Jones CA, Isaacs D: Human Herpesvirus-6 infection. *Acta Paediatr* 85, 299, 1996.



### ACP (Associazione Culturale Pediatri)

Studio Pediatrico Associato Bergamo - Studio Pediatrico Associato Pozzuoli - Studio Pediatrico Associato Roma

Con il Patrocinio di: Società Italiana di Pediatria, Gruppo di studio sulla Pediatria Extraospedaliera  
Federazione Italiana Medici Pediatri - ASL 1 Bergamo

## 2° Incontro Nazionale sulla Pediatria di Gruppo

### " LA RICERCA, IL CONTESTO "

Bergamo, 22-23 maggio 1999

Centro "Il Conventino" - via Gavazzeni 3 - Sala degli Angeli

#### Sabato 22 maggio

##### I SESSIONE La ricerca - moderatore V. Murgia (M. Veneto)

- 9.00 Saluto ai congressisti e... dove ci eravamo lasciati?  
G. Caso (Bergamo)
- 9.30 Pediatria di Gruppo e accesso al Pronto Soccorso  
Gruppi di Cantù e Reggio Emilia
- 10.30 Discussione
- 11.15 Le dinamiche psicologiche in un gruppo - E. Trifuoggi (Pozzuoli)
- 11.45 Gradimento dell'utenza: una proposta di valutazione  
M. Ancona (Torino), D. Duccoli (Milano)
- 12.15 Discussione
- 13.00 Pausa pranzo (Stands con posters su Pediatria di Gruppo e Associazione nelle convenzioni regionali - Stands dimostrativi dei principali software di Cartella clinica pediatrica informatizzata)
- 15.00 Gruppi di lavoro (Preferibile iscriversi al mattino)  
Problematiche amministrative e fiscali - F. Percudani (Bergamo)  
Un Gruppo "in rete": dimostrazione in uno studio associato  
Gruppo di Bergamo  
La formazione dell'infermiera: un percorso  
G. Carrara, A. Trovato (Bergamo)  
Una Pediatria di Gruppo USA... in videoclip - R. Arigliani (Benevento)
- 17.30 A domani...

#### Domenica 23 maggio

##### II SESSIONE - Il contesto - moderatore G. Tamburlini (Trieste)

- 9.00 Associazionismo: quali gli obiettivi? - S. Fedele (Palermo)
- 9.30 Pediatria di Gruppo e Associazionismo nelle Convenzioni Regionali  
V. Callia (Roma)
- 10.00 Discussione
- 10.30 Coffee break
- 10.45 Tavola rotonda e dibattito: Pediatria di Gruppo e Associazionismo: quale il ruolo nell'Area Pediatrica italiana?  
L. Venturelli (Bergamo), V. Callia (Roma), G. Brusoni (La Spezia), P. Causa (Pozzuoli), M. Gangemi (Verona)
- 12.30 Conclusioni - G. Tamburlini

##### Segreteria scientifica e informazioni:

Studio Pediatrico di Bergamo - v.le G. Cesare 50 - 24123 Bergamo  
Tel. 035 361717 /342375/347316 - Fax 035 363059  
e-mail pedro@ntt.it, leoventu@ntt.it.

Per anticipare problematiche amministrative e fiscali telefonare a Bianca Marengoni (035 360157 - ore pasti; e-mail: iamarengoni@ntt.it)

L'iscrizione al Congresso è di £ 100.000, e dà diritto anche a coffee break e colazione di lavoro

Per iscrizioni, informazioni e prenotazioni alberghiere, rivolgersi a:  
Agenzia Beryl Viaggi - via Broseta 84/d 24128 Bergamo  
Tel. 035/4373282 - 264938 (Sig.ra Baldi), Fax 035/264938

##### MODULO DI ISCRIZIONE\*

Io sottoscritto/a Dr/Drssa .....  
residente a .....  
in via ..... n° .....  
Tel ..... CF .....  
P IVA.....chiedo di iscrivermi al 2° Congresso Nazionale di Pediatria di Gruppo che si svolgerà il 22-23 maggio 1999 a Bergamo

Desidero iscrivermi al seguente gruppo di lavoro del pomeriggio di sabato (1 scelta):

Problematiche amministrative e fiscali   
La formazione dell'infermiera

Un gruppo... in rete (max 20 pediatri)   
Una Pediatria di Gruppo USA... in videoclip   
Allego copia bonifico bancario\*\*   
assegno \*\*\*

\* Inviare a: Beryl Viaggi - Via Broseta 84/d 24128 Bergamo

\*\* Intestato a Beryl Viaggi della Poseidon s.r.l.,  
c/o Banca Popolare di Bergamo, Ag. Loreto,  
coordinate bancarie: ABI 05428, CAB 11109, CC n° 71743  
(specifica: "Iscrizione a 2° Congresso Nazionale sulla Pediatria di Gruppo")

\*\*\* Non trasferibile, intestato a Beryl Viaggi della Poseidon s.r.l.