

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Ottobre 2002

numero 8

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Tre membri familiari con rash ed artrite

F. Marchetti, E. Barbi, S. Centuori, P. Iaschi², A. Lenhardt, I. Bruno¹, L. Lepore, G. Longo

¹ Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Università di Trieste;

² Pediatra di famiglia, Trieste

Three family members with rash and arthralgia, caused by human parvovirus B19

Summary Human parvovirus B19 infection can cause erythema infectiosum (EI) and several other clinical presentations. Here, we describe 3 cases of B19 infection in a family presenting similar clinical features. A 5 year old children with a 4-day history of malaise, myalgias, migratory (mild) symmetrical arthritis with arthralgias and transient maculopapular rash was seen. She completely recovered in 1 week. Four days later, both parents had been admitted to a clinic with a 1-day history of headache, myalgias, nonspecific arthralgias and rash. Acute and convalescent sera of children and her mother were positive for PCR isolation of Parvovirus B19. All patients were treated symptomatically with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Recent studies have shown that parvovirus B19 can cause acute arthritis and occasionally a chronic arthropathy, both in children and adults. Parvovirus B19 DNA has been detected in studies in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis, but other studies have varied in their findings. Recent studies also indicate a possible connective tissue disease-like syndrome with parvoviral infections. In pediatric practice, human parvovirus B19 should be considered as cause of arthralgias and arthritis, particularly during outbreaks of erythema infectiosum. Even if continued studies are need respect to virus-host interactions and mechanisms of joint and connective tissue disease, the familiar cases described suggest a direct causative role of parvovirus B19 in the arthritis-arthralgias symptoms.

I CASI CLINICI

Una bambina di 5 anni viene ricoverata per l'esordio, quattro giorni prima, di una sintomatologia caratterizzata dalla comparsa di un rash con localizzazione a livello delle gambe, delle braccia e delle spalle, senza interessamento del viso e del tronco, descritto come maculo-papulare, non pruriginoso, senza chiare caratteristiche riferibili o ad una orticaria o ad un eritema marginato; il giorno successivo il rash si è risolto ed è comparso dolore e lieve gonfiore ad entrambe le caviglie, con modesti segni di flogosi, ma con importante impotenza funzionale. Il dolore ed il gonfiore alle caviglie si sono successivamente attenuati ma sono comparse artralgie con localizzazioni ai polsi (più il sx che il dx) e successivamente alle ginocchia.

All'inizio della sintomatologia dolorosa è stata iniziata terapia con ASA a dosaggio di 30 mg/Kg/die, con una parziale risposta clinica.

Al momento del ricovero, la bambina presenta una lieve tumefazione alle ginocchia, che tuttavia non appaiono con i franchi segni dell'artrite (non sono particolarmente calde, arrossate, gonfie). Vi è verosimilmente anche un interessamento dell'articolazione coxo-femorale di dx, vista la limitazione attiva e passiva nei movimenti di abduzione ed adduzione.

Non è presente febbre (come nei giorni antecedenti) e non vi è il dato anamnestico positivo di una pregressa infezione ad eziologia presumibile streptococcica.

La madre riferisce la presenza di 2 casi di scarlattina in classe della bambina e di alcuni altri casi di esantema che non hanno avuto una precisa definizione diagnostica.

Gli esami eseguiti evidenziano un modesto aumento degli indici di flogosi: VES: 50, PCR: 2.37. Nella norma l'emocromo, la complementemia e le immunoglobuline sieriche; negativo il tampone faringeo (non era stata eseguita terapia antibiotica); TAS: 458. Negativa l'obiettività cardiaca e nella norma l'intervallo P-R all'ECG.

Viene iniziata terapia con antiinfiammatorio (flurbiprofene) (vista la parziale risposta all'ASA), con rapido miglioramento della sintomatologia.

Dopo 2 gg la bambina viene dimessa in terapia con flurbiprofene con una diagnosi interlocutoria di artrite reattiva, verosimilmente parainfettiva. Alcuni dubbi rimangono rispetto alla diagnosi di malattia reumatica, per la cui formulazione vi sono elementi molto deboli: a) come criterio maggiore non vi è una franca artrite, anche se vi è l'aspetto migrante dell'interessamento articolare, con tendenza tuttavia alla simmetria; b) come criteri minori vi sono le artralgie ed un aumento degli indici di flogosi, peraltro troppo modesto per una malattia reumatica; c) manca il dato anamnestico di una presumibile pregressa infezione streptococcica (anche se non è obbligatorio) e non vi è, al momento della dimissione, la dimostrazione dell'infezione streptococcica. Per chiudere definitivamente il caso, viene programmato un controllo a distanza degli indici di flogosi e del TAS (al fine di evidenziarne l'eventuale movimento significativo).

A distanza di 5 gg vediamo la madre ed il padre della bambina che presentano entrambi dal giorno precedente un rash maculopapuloso agli arti, non pruriginoso, associato ad artralgie con carattere non simmetrico, con interessamento sia delle grosse che delle piccole articolazioni, che non presentano i segni della flogosi acuta ma appaiono funzionalmente limitate (rigidità); non c'è febbre. Entrambi i genitori riferiscono importante cefalea.

Viene presa in considerazione una ipotesi infettiva virale per spiegare il quadro clinico presentato dalla bambina e da en-

trambi i genitori e, in particolare, vengono indagati come possibili agenti eziologici il Coxackie virus, gli Enterovirus, l'Herpes virus tipo 6 ed il Parvovirus B19.

La ricerca su sangue con metodica PCR del Parvovirus B19 nella madre e la ricerca delle IgM contro lo stesso virus nella bambina e nella madre risultano positive, il che permette di individuare in questo agente eziologico il responsabile della sintomatologia. Non vi è stato un movimento significativo del TAS.

Nella città di Trieste, al momento della osservazione dei casi, era in corso una epidemia di V° malattia.

IL RASH E L'ARTRITE DA PARVOVIRUS B19

Il Parvovirus B19 è l'agente eziologico della V° malattia (1,2). E' responsabile inoltre di quadri di aplasia midollare transitoria (1-4), di sindrome da attivazione macrofagica reattiva (5), di meningite asettica (6), di epatite (7), di artriti acute e occasionalmente croniche (8-11). L'infezione materna primaria può essere associata a idrope fetale e morte fetale intrauterina (12).

L'artropatia da parvovirus è stata descritta per la prima volta nel 1985 (13). In corso di infezione è riportata come una evenienza frequente, in particolare in adolescenti e giovani adulti. L'interessamento articolare può essere anche l'unico segno della infezione da Parvovirus e si manifesta con un quadro di artrite o di artralgie. Recentemente è stata descritta una epidemia di artropatia nella clinica Reumatologica di San Antonio in Texas (14). Nove dei 16 casi di pazienti adulti presentavano una poliartrite prevalentemente simmetrica ad insorgenza acuta (ASPA) che nel 40% dei casi aveva un carattere migrante. Le articolazioni più colpite erano le metacarpo-falangee e interfalangee prossimali, i polsi e le ginocchia (piccole e grandi articolazioni). In 5/16 casi vi era la presenza di un rash con carattere aspecifico, ma in nessun caso era presente il tipico aspetto a "guance schiaffeggiate". Il 75% dei casi era stato a contatto con bambini ed il 58% di questi aveva avuto i segni clinici della infezione da Parvovirus.

L'evoluzione dell'artropatia da Parvovirus è variabile da forme acute, della durata di alcuni giorni, a forme croniche, della durata superiore a sei mesi, con caratteristiche a volte sovrapponibili a quelle dell'artrite reumatoide, il che ha posto il problema della diagnosi differenziale con questa patologia (11). Recentemente quadri clinici suggestivi di una patologia connettivale (in particolare la dermatomiosite) sono stati messi in relazione con l'infezione da parvovirus (15). E' stato ipotizzato un ruolo eziologico del Parvovirus anche in alcune forme di vasculite autoimmune (16).

In alcuni studi recenti il Parvovirus è stato isolato a livello della sinovia delle articolazioni colpite (8), indicando una sua possibile azione patogena diretta. Sebbene il meccanismo non sia ancora del tutto compreso, alcuni dati permettono di ipotizzare che una proteina non strutturale del virus (NS1) sia in grado di indurre la trascrizione del TNFalfa da parte dei monociti, innescando la flogosi articolare (17).

I MESSAGGI CHIAVE

L'epidemia familiare che abbiamo avuto modo di descrivere è un ulteriore contributo osservazionale che ci pone nella condizione di considerare il Parvovirus B 19 tra i più frequenti agenti eziologici in caso di artrite idiopatica all'esordio, anche nel bambino. In presenza di un rash, anche non tipico, e di casi epidemici documentati di V° malattia, la diagnosi di probabilità è sicuramente più forte. Questo ha importanti implicazioni in termini di diagnosi differenziale con altre forme di artrite all'esordio ed in particolare, visto il carattere a volte migrante dell'artrite, con la malattia reumatica. La prognosi è benigna ma è da considerare che in una relativa bassa percentuale di casi la durata della sintomatologia dolorosa articolare può essere anche di mesi.

In base alle conoscenze fino ad ora acquisite, l'artrite da Parvovirus può essere considerata una artrite infettiva virale e non una forma reattiva. Le implicazioni terapeutiche sono in ogni caso le stesse e prevedono l'uso di antiinfiammatori non steroidei con un obiettivo sintomatico sul dolore.

Bibliografia

- 1) Koch WC Fifth (human Parvovirus) and sixth (herpes 6) disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14 (3): 343-56.
- 2) Panizon F. La quinta malattia. *Medico & Bambino* 1999; 1: 50-52
- 3) Osaki M et al. Severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 infection in a patient without underline disease. *Ann Hematol* 1999; 78(2): 83-6
- 4) Kynaston JA, West NC, Reid MM. A regional experience of red cell aplasia. *Eur J Pediatr* 1993; 152(4): 306-8
- 5) Boruchoff SE, Woda BA, Pihan GA, et al. Parvovirus B19-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Inter Med* 1990; 150 (4): 897-9
- 6) Pereira AC, Barros RA, do Nascimento JP, de Olivera SA. Two family members with a syndrome of headache and rash caused by human parvovirus B19. *Braz J Infect Dis* 2001; 5 (1): 37-9
- 7) Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S. Human parvovirus B19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet* 1996 347: 868-9
- 8) Stahl HD, Seidl B, Hubner B, et al High incidence of parvovirus B19 DNA in synovial tissue of patients with undifferentiated mono-and oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19 (4):281-6
- 9) Moore TL. Parvovirus- associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(4): 289-94
- 10) Matsamura M. Parvovirus associated arthritis. *Am J Med* 2001; 15; 111(3): 241
- 11) Stahl HD, Pfeiffer R, Von Salis-Soglio G., Emmrich F. Parvovirus B19-associated mono and oligoarticular arthritis may evolve into a chronic inflammatory arthropathy fulfilling criteria for rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Clin Rheumatol* 2000; 19(6): 510-1
- 12) McCarter-Spaulding D. Parvovirus B19 in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002; 31(1):107-12

- 13) Reid DM, Reid TM, Brown T, Rennie JA, Eastmon CJ. Human Parvovirus-Associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet* 1985;1: 422-5
- 14) Scroggie DA, Carpenter MT, Cooper RI, Higgs JB. Parvovirus arthropaty outbreak in southwestern United States. *J Rheumatol* 2000; 27 (10): 2444-8
- 15) Crowson AN, Magro CM, Dawood MR. A causal role for parvovirus B19 infection in adult dermatomyositis and other autoimmune syndromes. *J Cutan Pathol* 2000; 27 (10): 505-15
- 16) Magno CM, Crowson An, Dawood M, Nuovo G. Parvoviral infection and endothelium cells and its possible role in vasculitis and autoimmune disease. *J Rheumatol* 2002; 29 (6): 1227-35
- 17) Fu Y, Ishii KK, Munakata Y, Saitoh T, Kaku M, Sasaki T. Regulation of tumor necrosis factor alpha promoter by human parvovirus B19 NS1 through activation of AP-1 and AP-2. *J Virol* 2002; 76 (11): 5395-403.