

## Malattie infettive esantematiche

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

### Inquadramento generale

Le malattie infettive esantematiche propriamente dette sono particolarmente frequenti nell'infanzia e l'esantema rappresenta il cardine del quadro clinico. Peraltro, esantemi infettivi possono essere osservabili nel corso di numerose malattie infettive pur non costituendone l'elemento clinico caratterizzante. Bisogna infine ricordare che stati tossici o allergici possono determinare manifestazioni cutanee (eruzioni) che devono essere differenziate dagli esantemi infettivi.

La patogenesi delle manifestazioni esantematiche è complessa e non completamente definita. I principali meccanismi patogenetici identificati sono: localizzazione e replicazione diretta nella cute dell'agente patogeno, trasporto intrategmentario per via ematica dell'agente patogeno o di sua tossina, reazione immunitaria locale e generale verso antigeni del patogeno, produzione di esotossine. Sulla base della tipologia della lesione cutanea gli esantemi si distinguono in maculo-papulosi, vescicolosi ed emorragici. La tabella 1 classifica gli esantemi infettivi in base alla morfologia delle lesioni cutanee. La tabella 2 riassume schematicamente gli esantemi infettivi principali.

Tabella 1: Manifestazioni esantematiche associate a malattie infettive

	<b>Esantema maculo-papuloso</b>	<b>Esantema vescicoloso</b>	<b>Esantema emorragico</b>
<b>Infezioni virali</b>	Morbillo, rosolia, EBV, dengue, chikungunya, parvovirus B19, CMV, HIV, echovirus (4, 9, 11, 16), coxsackie virus A e B	Varicella-Zoster, herpes simplex, vaiolo, echovirus, Coxsackie virus A	Morbillo, virus Marburg, virus Ebola, virus Crimea-Congo, febbre di Lassa
<b>Infezioni batteriche</b>	Scarlattina, endocardite batterica, erisipela, rickettsiosi, sepsi da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , malattia di Lyme, brucellosi, sifilide secondaria, erlichiosi, leptospirosi, necrosi epidermica tossica stafilococcica	necrosi epidermica tossica stafilococcica, rickettsialpox	Sepsi (meningococcica, gonococcica, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. gruppo B</i> , <i>S. aureus</i> ), malattia di Lyme, febbre purpurica delle Montagne Rocciose, tifo esantematico
<b>Infezioni da miceti</b>	Istoplasmosi, sporotricosi, criptococcosi, candidosi	Criptococcosi, istoplasmosi	

Tabella 2: Schema dei caratteri significativi degli esantemi infettivi

Malattia	Incubazione (gg)	Esantema			
		Carattere	Evoluzione	Distribuzione	Durata (gg)
<b>Morbillo</b>	9-12	- Maculo-papuloso - Rosso-cupo - Confluente	Cranio-caudale, desquamazione finale	Generalizzata	3-10
<b>Rosolia</b>	12-23	- maculoso - roseo - non confluente	Cranio-caudale	Generalizzata (modesta agli arti)	2-5
<b>Megalo-eritema Infettivo</b>	5-14	Maculo-papulo-eritematoso	- volto: a farfalla, rosso acceso - arti e tronco: roseo	Volto o Generalizzata (arti: superfici estensorie)	6-7
<b>Esantema critico</b>	9-12	- maculoso - maculo-papuloso - rosa pallido	Compare in 1-2 gg dopo la caduta della febbre, iniziando dal tronco	Generalizzata (talvolta solo tronco)	1-2
<b>Varicella</b>	10-23	- macule - papule - vescicole (pustole) - croste	- evoluzione asincrona (aspetto "a cielo stellato") - tronco → volto → arti	Generalizzata (prevalente tronco e arti)	7-14
<b>Herpes Zoster</b>	-	- eritema - vescicole (pustole) - croste	- evoluzione uniforme e dolente - possibili residui (nevralgia, esiti cicatrizzanti)	Distribuzione metamERICA (lungo il decorso del nervo cranico o spinale di latenza del virus)	14-28
<b>Herpes Simplex</b>	2-12 (se infezione primaria)	- vescicole - ulcere mucose - croste	Riparazione delle lesioni con <i>restituito ad integrum</i>	- <i>Infezione primaria</i> : Gengivo-stomatite, cherato-congiuntivite, herpes genitale - <i>Infezione recidivante</i> : Herpes labiale, oculare, genitale	5-28
<b>Scarlattina</b>	2-5	- maculo-papuloso - rosso acceso (elementi puntiformi ravvicinati)	Radice arti → tronco e volto con desquamazione finale	Generalizzata con risparmio di naso e regione circumorale ( <i>maschera di Filatov</i> )	2-5
<b>Erisipela</b>	6-10	- eritema rosso- acceso a margini rilevati - talora vescicole e/o bolle	Si estende dai margini, decolorazione e desquamazione finale	Localizzata (generalmente volto o arti inferiori)	3-10
<b>Tifo esantematico</b>	8-15	- roseole - maculo-papule - petecchie	Torace → arti	Generalizzata (no regioni palmo-plantari)	14-20

## Malattie infettive esantematiche dell'infanzia

Le tipiche malattie infettive esantematiche dell'infanzia (morbillo, scarlattina, rosolia, megaloeritema infettivo, esantema critico, varicella) sono contagiose e conferiscono generalmente un'immunità permanente. Alcune di esse rivestono un particolare interesse qualora contratte in gravidanza per i potenziali effetti sull'embrione e/o il feto.

### Eziologia

Il virus del morbillo appartiene al genere *Morbillivirus* (virus a RNA, famiglia *Paromyxoviridae*), è poco resistente agli agenti fisici e chimici e rimane vitale per alcune ore nelle goccioline di Flügge con cui viene eliminato. Possiede due glicoproteine di superficie, emoagglutinina e proteina di fusione, responsabili rispettivamente dell'adesione alle cellule suscettibili e dell'entrata per fusione della membrana nella cellula ospite.

Il virus della rosolia appartiene al genere *Rubivirus* (virus a RNA, famiglia *Togaviridae*) e, a differenza di altri virus della medesima famiglia, non è veicolato da vettori.

Il virus della varicella è un  $\alpha$ -herpesvirus (virus a DNA, famiglia *Herpesviridae*) capace di replicarsi all'interno del nucleo della cellula ospite ove può inserirsi stabilmente nel corso dell'infezione primaria (varicella), per poi riattivarsi anche a distanza di decenni (zoster). Durante l'infezione primaria il virus risale dalle lesioni cutanee ai gangli spinali e cranici ove rimane latente infettando le cellule satelliti circostanti non neuronali; in caso di deficit dell'immunosorveglianza si può riattivare causando la flogosi dei gangli sensitivi e, raggiungendo la cute lungo le fibre nervose, le tipiche eruzioni cutanee metameriche.

Il parvovirus B19 appartiene al genere *Erythrovirus* (virus a DNA, famiglia *Parvoviridae*) ed è responsabile del megaloeritema infettivo o V<sup>a</sup> malattia.

L'herpesvirus 6 (HHV-6) (virus a DNA, famiglia *Herpesviridae*) presenta due varianti difficilmente distinguibili sierologicamente: la variante B è l'agente eziologico dell'esantema critico o VI<sup>a</sup> malattia, la variante A causa quadri clinici severi (polmonite interstiziale, epatite, encefalite, etc.) nei soggetti immunodepressi.

I ceppi di *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -emolitico di gruppo A) produttori di tossina eritrogenica causano la scarlattina; la capacità di produrre l'esotossina può essere dovuta ad un gene streptococcico specifico (tossina B) o può essere trasferita (tossina A e C) attraverso un fago a ceppi di streptococchi in precedenza non scarlattinogenici.

## **Epidemiologia**

Il morbillo è una malattia ad alta contagiosità la cui unica sorgente di infezione è l'uomo malato che elimina abbondantemente il virus attraverso secrezioni orofaringee e le goccioline di Flügge emesse con i colpi di tosse. Il malato è contagioso dalle fasi prodromiche alla fase esantematica, per cui è necessario l'isolamento respiratorio sino a 5 giorni dalla scomparsa dell'esantema. Oltre il 90% dei soggetti esposti al virus contrae l'infezione e non si hanno portatori sani o convalescenti. I dati dell'OMS relativi al 2009 stimano a circa 160.000 i decessi da morbillo nel mondo, la stragrande maggioranza dei quali in bambini di età inferiore ad un anno non vaccinati nei Paesi a risorse limitate. L'OMS ed altre agenzie internazionali hanno condotto una campagna di promozione della vaccinazione che, dal 2000 al 2008, ha permesso di aumentare la copertura vaccinale globale all'82% e ridurre la mortalità di circa l'80%. Nei Paesi industrializzati l'introduzione della vaccinazione ha ridotto drasticamente il numero dei casi di morbillo, sebbene si registrino con relativa regolarità periodici focolai epidemici in scuole, ospedali, comunità chiuse, soggetti obiettori alla pratica vaccinale. In Italia nel 2006 sono stati notificati 571 casi con un'incidenza di 1/100.000 abitanti.

La rosolia è una malattia ubiquitaria il cui unico serbatoio è l'uomo malato (sintomatico o asintomatico) che trasmette l'infezione per via aerea attraverso le secrezioni rinofaringee infette, oppure per via transplacentare nel corso della fase viremica. Il soggetto infetto è contagioso dalle fasi di incubazione (2-3 settimane) fino a 10-15 giorni dalla fine della fase esantematica e la trasmissione del virus necessita di contatti stretti e prolungati. Da sottolineare che la rosolia è asintomatica in circa il 50% dei casi, ma tali soggetti sono comunque anch'essi contagiosi nella fase di incubazione dell'infezione. Secondo i dati OMS, nei Paesi in via di sviluppo annualmente vi sarebbero oltre 100.000 casi di rosolia. La buona copertura vaccinale nei Paesi industrializzati ha ridotto enormemente l'incidenza della patologia che generalmente appare nei mesi invernali e primaverili; in Italia annualmente vengono notificati solo poche centinaia di casi.

La varicella è una malattia ubiquitaria ad elevata contagiosità il cui unico serbatoio è l'uomo malato. La trasmissione è interumana diretta per via aerea, contatto diretto con le vescicole o, in caso di donna in gravidanza infetta, per via transplacentare o al parto. Il contagio interumano avviene generalmente da 1-2 giorni prima a 5-6 giorni dopo la comparsa dell'esantema attraverso le secrezioni faringee o il liquido delle vescicole cutanee, per cui vi è l'indicazione all'isolamento del malato sino a 7 giorni dalla comparsa dell'esantema. In Italia la malattia si presenta con epidemie annuali con incidenza massima in primavera; il 90% dei casi riguarda bambini ed adolescenti sino a 14 anni di età. Secondo i dati di siero prevalenza circa il 10% dei soggetti di età compresa tra 20 e 40 anni è suscettibile all'infezione.

La scarlattina è una malattia ubiquitaria la cui diffusione negli ultimi decenni, grazie anche alla maggiore disponibilità di terapie antibiotiche, si è progressivamente

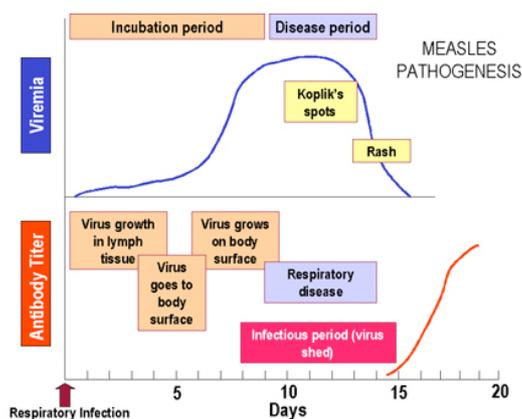
ridotta. Attualmente in Italia vengono notificati circa 20.000 casi per anno. È una malattia infettiva contagiosa ma poco diffusiva, trasmessa generalmente per via aerea attraverso secrezioni oro-rinofaringee infette, più raramente attraverso il contatto dei secreti infetti con cute non integra (ferite, ustioni). Il soggetto malato deve essere isolato fino a 2-3 giorni dopo l'inizio di adeguata terapia antibiotica.

Il megaloterema infettivo o V<sup>a</sup> malattia, è una malattia ubiquitaria che, nei Paesi con clima temperato, si manifesta principalmente nel periodo primavera-estate. La contagiosità è moderata, avviene per via aerea e, raramente, attraverso trasfusione di sangue o per via transplacentare.

L'esantema critico o VI<sup>a</sup> malattia è ubiquitaria e colpisce bambini al di sotto dei 3 anni di età. Il contagio avviene attraverso il contatto con saliva di soggetti malati o portatori sani, oppure per via transplacentare. La contagiosità non è particolarmente elevata e, nei soggetti sintomatici, è massima nel periodo febbrile.

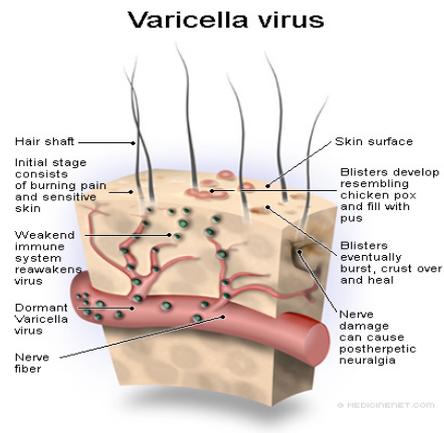
## Patogenesi

Il virus del morbillo penetra generalmente attraverso le alte vie respiratorie e si replica inizialmente nelle mucose e nei linfonodi locali; successivamente viene veicolato in circolo da linfociti e monociti verso il sistema reticolo-endoteliale (viremia primaria) ove avviene una seconda fase replicativa cui segue una massiva immissione virale in circolo (viremia secondaria). La manifestazione esantematica dipende probabilmente da una reazione di ipersensibilità ritardata verso immunocomplessi (antigene virale e anticorpo) presenti nei vasi del derma.



Il virus della rosolia, dopo esser penetrato attraverso le alte vie aeree, si replica nella mucosa e nei linfonodi locoregionali da cui migra in circolo (in forma libera o associata a leucociti) per raggiungere tutti gli organi, inclusa la cute ove determina l'insorgenza dell'esantema causato verosimilmente dalla deposizione di immunocomplessi. La fase viremica dura 5-7 giorni e, nei soggetti sintomatici, precede l'insorgenza della febbre e dell'esantema.

Il virus della varicella, dopo esser penetrato attraverso le alte vie aeree o la congiuntiva, si replica per 4-5 giorni a livello delle adenoidi e delle tonsille, per poi passare in circolo (viremia primaria) raggiungendo le cellule del sistema reticolo-endoteliale. Dopo circa una settimana il virus si replica attivamente a livello principalmente di fegato e milza cui conseguono numerose gittate viremiche (viremia secondaria) con localizzazione muco-cutanea ove causa degenerazione dello strato malpighiano, edema, infiltrazione leucocitaria e conseguente formazione delle tipiche vescicole. Durante le fasi viremiche, grazie alla veicolazione linfocitaria, il virus può raggiungere qualsiasi organo ove, considerato il suo tropismo per l'endotelio capillare, può causare vasculiti trombotiche e conseguenti lesioni necrotico-emorragiche parenchimali osservabili nei soggetti immunodepressi. Durante l'infezione il virus migra lungo gli assoni dei nervi sensoriali in senso centripeto per indovarsi a livello dei gangli sensitivi ove rimane in stato di latenza per decenni; a seguito di deficit anche transitori dell'immunosorveglianza, può riattivarsi determinando la comparsa dell'infezione da herpes zoster nel metamero cutaneo corrispondente al ganglio nervoso sensitivo di latenza del virus.



Per quel che riguarda la patogenesi della scarlattina, lo streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A penetrato a livello dell'orofaringe replica localmente e la tossina eritrogenica prodotta determina un effetto diretto sulle cellule endoteliali che comporta vasodilatazione e conseguente comparsa dell'esantema solo nei soggetti che non presentano specifici anticorpi antitossina. L'infezione conferisce immunità solo verso lo specifico ceppo streptococcico tossigenico.

Il Parvovirus B19, dopo una prima fase di replicazione a livello delle mucose delle alte vie aeree, segue una fase viremica di una settimana con diffusione a tutti gli organi. L'esantema che compare dopo circa 18 giorni dal contagio è dovuto probabilmente a meccanismi immunomediati. Il bersaglio principale del virus è rappresentato dalle cellule progenitrici eritroidi (cui si lega attraverso l'antigene del gruppo sanguigno eritrocitario P) che vengono lisate con conseguente arresto transitorio dell'eritropoiesi. L'infezione, che può anche essere asintomatica, conferisce immunità permanente.

L'herpesvirus 6 (HHV-6), dopo un'incubazione di 1-2 settimane, si replica inizialmente nel faringe, per poi migrare dapprima nei linfonodi locoregionali e poi in circolo (viremia primaria) da dove, veicolato dai linfomonociti, raggiunge il sistema reticoloendoteliale. Seguono ulteriori gittate viremiche (viremia secondaria) che determinano l'inizio della fase febbrile. L'esantema è probabilmente dovuto a meccanismi immunomediati. HHV-6 sembra avere un tropismo spiccato, oltre che per linfociti e monocito/macrofagi, anche per cellule endoteliali del tubulo renale, cellule delle ghiandole salivari, neuroni ed oligodendrociti. L'infezione asintomatica è molto frequente nei soggetti immunocompetenti.

### **Aspetti clinici**

Il *morbillo*, dopo un'incubazione di circa 12-14 giorni, si manifesta generalmente in tre fasi successive: la fase prodromica o delle mucositi, la fase esantematica e quella della risoluzione. La fase prodromica ha una durata di 4-5 giorni ed è caratterizzata dal coinvolgimento della mucosa nasale, faringea e congiuntivale da cui conseguono sintomi quali tosse secca stizzosa, rinite, fotofobia e lacrimazione; il faringe appare arrossato, le congiuntive rosso-violacee e, tra il 2°-3° giorno, compaiono le tipiche macchie di Koplik, fugaci (durata 24-48 ore) macule biancastre puntiformi con aloni eritematosi localizzate nel fornice gengivale in corrispondenza dei premolari. La fase esantematica ha una durata di 3-5 giorni ed è caratterizzata dalla comparsa di lesioni maculo-papulari millimetriche, con contorno regolare, confluenti con colorito acceso; l'esantema inizia a livello del collo per poi diffondersi al resto del corpo a poussées quotidiane con direzione cranio-caudale risparmiando le zone palmo-plantari. Segue la fase di risoluzione nella quale l'esantema tende a regredire in senso cranio-caudale causando una desquamazione furfuracea. La febbre inizia nella fase prodromica con un andamento continuo-remittente, divenendo quotidiana ed elevata nella fase esantematica e recedere per crisi nella fase di risoluzione. Oltre alla forma classica è possibile osservare forme emorragiche, ipertossiche, attenuate ed atipiche. La forma emorragica è caratterizzata dalla presenza di petecchie, ematuria, melena, epistassi, ipertermia e stato di agitazione psicomotoria. La forma ipertossica colpisce soggetti defedati, malnutriti e si manifesta con ipertermia, esantema intenso, diarrea, disidratazione, sintomi neurologici. La forma attenuata si osserva in soggetti parzialmente immunizzati nei quali la febbre è moderata o assente, l'esantema è assente o appare contemporaneamente ad un esantema costituito da pochi elementi maculo-papulari non confluenti. La forma atipica si presenta con febbre elevata, un esantema a diffusione caudo-craniale ed i cui elementi possono assumere aspetto petecchiale, purpurico o orticarioide; queste forme sono caratterizzate da una frequente comparsa di complicazioni respiratorie.

La **rosolia**, dopo una fase di incubazione di circa 2 settimane, si manifesta con il susseguirsi delle fasi prodromica ed esantematica. La fase prodromica precede di 4-10 giorni la comparsa dell'esantema ed è caratterizzata da febbre moderata, rinocongiuntivite, comparsa di petecchie sul palato molle e faringe, linfadenopatia retroauricolare, occipitale e cervicale posteriore. Le linfadenopatie compaiono generalmente circa 24 ore prima dell'esantema, sono dolenti e possono persistere anche per settimane dopo la risoluzione della malattia. La fase esantematica dura generalmente 3 giorni ed è caratterizzata da un esantema maculopapulare roseo che compare sulla fronte e la regione retroauricolare e si diffonde in direzione craniocaudale nell'arco di 24 ore. Gli elementi esantematici sono generalmente distanziati tra loro, sebbene talvolta possano assumere un aspetto scarlattiniforme al tronco, scompaiono alla digitopressione e si risolvono senza evidenza di desquamazione.

La **varicella**, dopo un periodo di incubazione di 2-3 settimane, si manifesta con una breve fase prodromica (24-48 ore), talvolta anche assente, caratterizzata da modica febbre, astenia, cefalea, faringodinia, tosse secca. Segue la fase esantematica che dura mediamente 8-12 giorni; le lesioni sono dapprima macule che evolvono in maculopapule, poi in vescicole su base eritematosa contenenti liquido chiaro, quindi in pustole ed infine in croste che, in assenza di impetiginizzazione, cadono senza lasciare cicatrici. L'esantema è tipicamente pruriginoso, compare a gittate successive iniziando dal tronco e diffondendosi in direzione centrifuga (risparmiando mani e piedi) conferendo il cosiddetto aspetto "a cielo stellato" secondario alla coesistenza di lesioni in diverse fasi evolutive. Ad ogni nuova gittata esantematica corrisponde generalmente un rialzo termico; inoltre il paziente lamenta frequentemente anoressia, cefalea, irritabilità, insonnia. L'eruzione vescicolare può anche interessare la mucosa orofaringea ed urogenitale. Sono possibili anche forme abortive e, nei soggetti immunodepressi, forme aggressive emorragiche e gangrenose con grave interessamento viscerale.

La **scarlattina** si manifesta clinicamente dopo 2-7 giorni di incubazione. L'esordio è generalmente brusco con febbre alta, faringodinia, nausea, vomito, cefalea, dolori addominali. Dopo 12-48 ore compare l'esantema costituito da maculo-papule rosso vivo su cute eritematosa, a partenza dall'inguine, dall'ascella o dal collo e con rapida diffusione centripeta. L'esantema è scarlatto e si schiarisce alla digitopressione (segno della mano gialla), risparmiando il naso, il mento e la regione periorale (maschera di Filatow). Talvolta in corrispondenza delle pliche cutanee è possibile osservare la comparsa di petecchie o strie rossastre (segno di Pastia) secondarie alla fragilità vasale. L'esantema scompare dopo 7-9 giorni andando incontro a fenomeni di desquamazione furfuracea (lamellare a livello di mani e piedi) che si accompagnano alla caduta della febbre per lisi. Nella fase di stato della malattia il faringe è marcatamente iperemico, le tonsille sono ipertrofiche e spesso ricoperte da essudato biancastro, coesiste linfadenopatia dolente locoregionale, le papille gustative della lingua sono ipertrofiche (lingua a fragola), il limite tra palato duro e molle è particolarmente evidente (segno di Shultz). Nelle forme di scarlattina acquisite attraverso il contatto di

cute non integra con secrezioni infette manca il coinvolgimento delle mucose orofaringee (scarlattina acefala).

Il *megaloeritema infettivo o V<sup>a</sup> malattia* si manifesta dopo un periodo di incubazione di 5-15 giorni nei quali possono esser presenti alcuni sintomi generici quali febbre, malessere generale, mialgie; successivamente può esser presente un breve periodo di benessere (fino a 7 giorni) cui segue comparsa di un esantema erisiploide al volto (colore da rosso tenue a rosso violaceo, margini irregolari) che si localizza tipicamente alle guance (aspetto a farfalla) conferendo aspetto “schiaffeggiato”. Dopo 1-3 giorni compaiono maculopapule sulla superficie estensoria degli arti e sul tronco che possono anche essere pruriginose; questi elementi tendono a confluire in grosse lesioni rosso pallido al centro e rosso vivo in periferia, con margini irregolari ad aspetto merlettato. Le lesioni esantematiche possono rinvivarsi qualora esposte a caldo, freddo, luce solare intensa. L'esantema dura in genere 2 settimane e regredisce spontaneamente. In caso di infezione in soggetti adulti è possibile la comparsa di una sindrome artropatica a risoluzione spontanea localizzata principalmente alle articolazioni delle mani, dei polsi, delle ginocchia e delle caviglie.

L'*esantema critico o VI<sup>a</sup> malattia*, dopo un periodo di incubazione di 1-2 settimane, si manifesta clinicamente con un esordio brusco caratterizzato da febbre elevata (39-41°C), lieve faringodinia, irritabilità e possibili segni di ipertensione endocranica (cefalea, fontanella bregmatica tesa e pulsante, convulsioni). La febbre dura per 3-5 giorni recedendo per lisi. Alla scomparsa della febbre segue insorgenza di un esantema maculare o maculopapulare roseo su cute sana, con lesioni scarsamente confluenti, che inizia generalmente al tronco per poi estendersi al collo ed agli arti. L'esantema, che può anche assumere aspetto morbilliforme, dura 1-2 giorni e scompare senza desquamazione.

## Diagnosi

Il quadro clinico classico del morbillo è generalmente di facile identificazione ai fini diagnostici. Una sierologia specifica eseguita 1-2 giorni dopo la comparsa dell'esantema generalmente conferma il sospetto diagnostico. Nelle prime fasi della malattia l'emocromo mostra una leucocitosi neutrofila, mentre successivamente compaiono leucopenia con linfocitosi reattiva.

La diagnosi clinica della rosolia è generalmente agevole solo durante gli episodi epidemici in quanto il quadro clinico può anche essere molto sfumato. Una sierologia specifica eseguita 1-2 giorni dalla comparsa dell'esantema (eventualmente ripetibile dopo 2-3 settimane in caso di assenza di IgM al primo rilevamento) conferma il sospetto clinico. L'esame emocromocitometrico può mostrare leucopenia con linfocitosi relativa, moderata piastrinopenia (marcata in caso di porpora trombocitopenia rubeolica).

La diagnosi clinica della varicella è generalmente agevole, anche se può esser necessaria una conferma di laboratorio in caso di forme atipiche. La sierologia specifica e la ricerca del virus sul liquido vescicolare mediante PCR possono esser di ausilio alla diagnosi dei casi più difficili.

La diagnosi della scarlattina è essenzialmente clinica. Gli esami di laboratorio mostrano un aumento degli indici di flogosi, una leucocitosi neutrofila, aumento del titolo anticorpale antistreptolisinico (TAS) dopo circa 2-3 settimane. La conferma diagnostica si ottiene mediante l'esame colturale del tampone faringeo.

La diagnosi di megaloterite infettivo è clinica con conferma sierologica (ricerca di IgM specifiche). L'esame emocromocitometrico può dimostrare spiccata reticolocitopenia con neutropenia e piastrinopenia nella fase viremica, con tendenza alla normalizzazione nella fase esantematica. In soggetti immunodepressi può esservi l'indicazione alla ricerca del parvovirus B19 mediante metodiche molecolari su campioni di puntato midollare.

La diagnosi dell'esantema critico è clinica. Patognomonica è la comparsa dell'esantema alla scomparsa della febbre. Nel caso delle rare forme di meningite o encefalite, può esservi indicazione alla ricerca di HHV-6 su liquor cefalorachidiano con metodiche molecolari.

## **Evoluzione e prognosi**

Il morbillo, in assenza di complicanze, è una patologia a risoluzione spontanea. Le complicanze del morbillo si presentano nel 10-15% dei casi e possono essere anche particolarmente gravi. Le localizzazioni più frequenti sono a carico dell'apparato respiratorio (polmonite interstiziale, bronchiolite, laringite stenotomizzante, superinfezioni batteriche) e neurologiche (nevrassiti demielinizzanti). Le complicanze neurologiche sono particolarmente gravi: l'encefalite acuta segue di 2-7 giorni la comparsa dell'esantema ed è letale nel 10-20% dei casi; l'encefalite subacuta colpisce principalmente soggetti immunodepressi, ha un'evoluzione più lenta, ma può anch'essa condurre al decesso del paziente; la panencefalite sclerosante subacuta (PESS) insorge tardivamente (5-8 anni dopo il morbillo), è causata da un'infezione neuronale persistente ad opera di un virus del morbillo difettivo ed è invariabilmente fatale in quanto causa il decesso entro i primi 2-3 anni dall'inizio dell'insorgenza dei sintomi.

La rosolia, in assenza di complicanze, si risolve al termine della fase esantematica. L'artrite rubeolica rappresenta una possibile complicanza osservabile principalmente nelle donne adulte; colpisce le articolazioni delle mani, dei polsi e delle ginocchia, è generalmente modesta, ma può anche evolvere in quadri artritici infiammatori acuti e fortemente sintomatici che si attenuano in una settimana, per scomparire solo dopo alcune settimane. La porpora trombocitopenica rubeolica è una

complicanza piuttosto rara ed autolimitante, che compare 3-6 giorni dopo la comparsa dell'esantema e dovuta a distruzione piastrinica autoimmune; le manifestazioni emorragiche sono ecchimosi e petecchie mucocutanee, cui si associano gengivorragia, epistassi e talvolta anche ematuria. La nevrassite rubeolica (meningoencefalite, encefalite) è una rara (1/6000 casi) complicanza dovuta a deposizione di immunocomplessi nella parete di piccoli vasi cerebrali con una letalità del 20%; nei sopravvissuti sono infrequenti sequele neurologiche permanenti. Analogamente al virus del morbillo, anche il virus della rosolia può causare, seppure molto raramente, l'insorgenza di un quadro di panencefalite sclerosante subacuta (PESS) invariabilmente letale nell'arco di circa 8 anni dall'insorgenza dei sintomi.

La varicella, in assenza di complicanze ed in soggetti immunocompetenti, ha una prognosi favorevole. Le complicanze potenzialmente osservabili sono: impetiginizzazione delle lesioni vescicolari, nevrassite demielinizzante, glomerulonefrite da immunocomplessi, epatite, polmonite, coagulazione intravascolare disseminata. La complicanza più frequente (1/400 adulti) è la polmonite varicellosa che, soprattutto nei pazienti immunodepressi, può anche evolvere in insufficienza respiratoria letale.

La scarlattina, in presenza di adeguata terapia antibiotica, si risolve senza complicanze nella maggioranza dei casi. Le eventuali complicanze possono essere dovute a diffusione del microrganismo per via ematogena (sepsi) o locale (ascessi tonsillari, sinusite, otite, mastoidite), ad azione della tossina (artrite delle piccole articolazioni, nefrite interstiziale, miocardite) o all'innesco di meccanismi patogenetici immunologici osservabili dopo circa 3 settimane dall'infezione (malattia reumatica, glomerulonefrite).

Il megalocritema infettivo o V<sup>a</sup> malattia è una patologia a prognosi benigna che si risolve nell'arco di 15-20 giorni. Nei soggetti immunocompetenti la crisi aplastica da blocco dell'eritropoiesi è l'unica complicanza descritta; questa è clinicamente significativa nei soggetti affetti da emoglobinopatie o altre forme di anemia nei quali vi è indicazione a terapia trasfusionale. L'evoluzione è generalmente favorevole con ripresa spontanea dell'eritropoiesi; le crisi plastiche possono però recidivare. Nei soggetti immunodepressi (affetti da HIV/AIDS, da immunodeficienze congenite, da malattie linfoproliferative, etc.) l'infezione midollare persistente da parvovirus B19 può causare anemia persistente con reticolo citopenia che richiede periodiche trasfusioni.

L'esantema critico o VI<sup>a</sup> malattia è una patologia autolimitante. Le eventuali complicanze sono rappresentate da convulsioni febbrili e, raramente, meningiti, encefaliti, epatiti.

## Terapia

La terapia del morbillo, della rosolia, del megaloeritema infettivo e dell'esantema critico è essenzialmente sintomatica e si basa sulla somministrazione di antipiretici e/o FANS. In caso di anemizzazione severa in corso di megaloeritema infettivo vi è l'indicazione alla terapia trasfusionale.

Anche per quel che riguarda la varicella, nelle prime fasi la terapia è solo sintomatica, facendo attenzione ad evitare i salicilati per l'aumentato rischio di insorgenza della Sindrome di Reye. In caso di forme clinicamente aggressive, è possibile che la precoce somministrazione di acyclovir (entro 24 ore dalla comparsa dell'esantema) possa moderare l'aggressività e la durata della sintomatologia.

La terapia della scarlattina è antibiotica e si basa sulla somministrazione di  $\beta$ -lattamine (amoxicillina, cefalosporine) per 10 giorni e, nei soggetti allergici alle penicilline, di macrolidi (eritromicina, claritromicina, azitromicina).

## Profilassi

La profilassi del morbillo si basa sulla vaccinazione (immunizzazione attiva) e sulla somministrazione di immunoglobuline (immunizzazione passiva). La vaccinazione (virus vivo inattivato) in Italia è praticata ai 15 mesi di età del bambino, con dosi di richiamo tra 6 e 14 anni di età. È controindicata nelle donne in gravidanza, nei soggetti allergici all'uovo, nei pazienti con deficit dell'immunità cellulo-mediata. Le immunoglobuline possono essere somministrate entro 6 giorni dall'esposizione. Il malato è contagioso dalle fasi prodromiche alla fase esantematica, per cui è necessario l'isolamento respiratorio sino a 5 giorni dalla scomparsa dell'esantema.

La profilassi della rosolia in donne che contraggano l'infezione in gravidanza si basa sulla tempestiva somministrazione di immunoglobuline. La vaccinazione antirubeolica (virus vivo attenuato) è indicata in tutte le bambine in età prepuberale e nelle donne fertili sieronegative purché evitino il concepimento nei 3 mesi che seguono la somministrazione del vaccino. Il soggetto infetto è contagioso dalle fasi di incubazione (2-3 settimane) fino a 10-15 giorni dalla fine della fase esantematica e la trasmissione del virus necessita di contatti stretti e prolungati.

La profilassi passiva della varicella, mediante somministrazione di immunoglobuline specifiche entro 96 ore dal possibile contatto contagioso, può attenuare l'entità della sintomatologia. È indicata in donne in gravidanza, bambini immunocompromessi, neonati prematuri nati da madre non immune, neonati da madri che abbiano contratto la varicella circa 5 giorni prima del parto. La vaccinazione contro il virus della varicella (virus vivo attenuato) è indicata in caso di pazienti immunodepressi, affetti da leucemia linfatica acuta, neoplastici. Il soggetto infetto deve essere isolato sino a 7 giorni dalla comparsa dell'esantema.

La profilassi della scarlattina consiste nel trattamento antibiotico dei soggetti entrati a contatto con i malati e si basa sul risultato del tampone faringeo. Il soggetto malato deve essere isolato fino a 2-3 giorni dopo l'inizio di adeguata terapia antibiotica.

Per quel che riguarda il megaloeritema infettivo e l'esantema critico non sussistono norme specifiche per la profilassi e l'isolamento dei pazienti non è indicato.