



Isolamento di parvovirus B19 da lesioni cutanee in corso di pseudoangiomatosi virale

Alessandra Cerica, Vincenzo Barbaccia, Olga Ciocca, Francesca Bertoldo,
Camilla Vassallo, Valeria Brazzelli, Giovanni Borroni

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Isolamento di Parvovirus B19 da lesioni cutanee in corso di pseudoangiomatosi virale

Si descrive il caso di una paziente affetta da orticaria cronica con angioedema, in terapia con corticosteroidi ed antistaminici. Per insorgenza di intensa artralgia e insufficiente controllo della sintomatologia cutanea, la paziente è stata sottoposta a terapia immunosoppressiva con methotrexate, seguita da comparsa di papule eritematose discrete con le caratteristiche cliniche della pseudoangiomatosi virale. Il riscontro di DNA di Parvovirus B19 sia sul siero che su un campione biotico di cute di una delle lesioni pseudoangiomatose della paziente ci ha permesso di porre diagnosi di pseudoangiomatosi da Parvovirus B19, verosimilmente riattivatosi in corso di terapia con methotrexate. Ad oggi questo è il primo caso pubblicato di isolamento di Parvovirus B19 da lesioni cutanee in corso di pseudoangiomatosi virale.

Demonstration of Parvovirus B19 DNA in cutaneous lesions during eruptive pseudoangiomatosis

We report the case of patient, treated with steroids and antihistamines due to urticaria/angioedema syndrome, who developed papules of viral pseudoangiomatosis. Just before the appearance of these lesions, the patient started methotrexate treatment due to the onset of acute arthritis associate to a recurrence of urticaria/angioedema. Virological test showed Parvovirus B19 DNA both on serum and on skin from a pseudoangiomatous lesion of the patient. This confirmed the clinical diagnosis of viral pseudoangiomatosis, due to a possible methotrexate-induced Parvovirus re-activation.

Introduzione

Il parvovirus B19 è un virus appartenente alla famiglia *Parvoviridae*, genere *Erythrovirus*. È fra i virus più piccoli finora noti, con un diametro di 20-25 nm. È costituito da un'unica molecola di DNA a singola elica, ha simmetria icosaedrica ed è privo di involucro. È un virus ubiquitario e viene trasmesso principalmente per via respiratoria, benché risulta comunque possibile il contagio anche per via ematica e materno-fetale. Circa il 70% della popolazione adulta possiede anticorpi specifici di classe IgG,

risultando quindi immune. I soggetti maggiormente a rischio di contrarre l'infezione sono i bambini in età scolare, fra i quali si verificano piccole epidemie, specie nei mesi invernali e primaverili.

Il quadro clinico dato dal parvovirus B19 è piuttosto eterogeneo, comprendendo quadri patologici molto diversi tra loro, i più importanti dei quali sono [1]:

- Megaloteritema infettivo: detto anche quinta malattia, è di gran lunga la manifestazione clinica di più frequente riscontro. È un esantema tipico dell'età infantile caratterizzato da un periodo di incubazione che va dai 5 ai 15 giorni, al termine del quale si ha comparsa di un esantema eritematoso a margini ben definiti localizzato tipicamente alle guance, da cui il soprannome di *rash* "a guance schiaffeggiate"; da uno a quattro giorni dopo segue la comparsa di un *rash* maculo-papulare al resto del corpo, che impiega circa dieci giorni per scomparire.
- Gloves and socks syndrome: manifestazione cutanea caratteristica dei giovani adulti, consiste nella comparsa di petecchie e lesioni purpuriche a mani e piedi, con associazione di eritema ed edema e possibile evoluzione verso la formazione di vescicole e bolle.
- Crisi aplastica transitoria: nei soggetti affetti da anemie emolitiche ereditarie (quali sferocitosi, ellissocitosi e drepanocitosi) il parvovirus causa un'improvvisa cessazione dell'eritropoiesi, con conseguente grave anemizzazione; l'evoluzione è in genere favorevole.
- Ipoplasia midollare cronica: è dovuta ad un'infezione persistente del midollo osseo ed insorge tipicamente nei soggetti immunocompromessi.
- Idrope fetale: se l'infezione viene contratta in gravidanza, specie durante il II trimestre, il parvovirus può infettare il fegato del feto, principale organo eritropoietico della vita intrauterina, con conseguente insorgenza di idrope.
- Artropatia: manifestazione che interessa soprattutto i soggetti adulti di sesso femminile, si manifesta come una poliartrite simmetrica a carico delle articolazioni metacarpofalangee, ginocchia, polsi e caviglie.

Caso clinico

Si descrive il caso di una donna di 47 anni, caucasica, presentatasi alla Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo per la comparsa di orticaria e angioedema nell'ultimo anno. La paziente riferiva come anamnesi: comparsa di ipertensione arteriosa dopo un episodio di pre-eclampsia; dislipidemia; fibromi uterini per i quali era stata sottoposta ad isterectomia; mastopatia fibrocistica; familiarità positiva per neoplasie del colon; discopatia lombare; e una storia non ben definita di artralgie negli ultimi mesi. Durante l'ultimo anno la paziente aveva eseguito presso altro Centro una serie di accertamenti che avevano evidenziato: positività dell'antigene HLA B51, presenza di reazione patergica, lieve positività del fattore reumatoide e presenza all'ecografia di minimo versamento liquido alle articolazioni del polso sinistro e della caviglia destra. Nel Centro di provenienza della paziente, tali dati erano stati ritenuti suggestivi per una diagnosi di orticaria vasculitica, non confermata dall'esecuzione di una biopsia cutanea per esame istologico ed immunofluorescenza diretta. Sulla base di tale diagnosi, la paziente era stata sottoposta a terapia con cortisonici, antistaminici e ciclosporina.

Il 10 settembre 2010 la paziente ha manifestato un episodio di orticaria associata ad angioedema nonostante la terapia con ciclosporina, per cui è stata ricoverata dapprima presso il reparto di Medicina Interna del Presidio Ospedaliero di Verbania, e in data 13 settembre trasferita presso la Clinica Dermatologica del Policlinico San Matteo. Obiettivamente, all'ingresso in reparto presentava marcato dermografismo rosso e alcune lesioni pomfoidi pruriginose soprattutto agli arti inferiori, queste ultime regredite nelle prime 24 ore dal ricovero. Durante la degenza è stata proseguita la

terapia generale con steroidi ed antistaminici e sospesa la ciclosporina, sia per l'inefficacia dimostrata nel controllo della sintomatologia cutanea, che per il verificarsi di oscillazioni nei valori pressori arteriosi. In data 17 settembre 2010 la paziente ha riferito improvvisa comparsa di intensa artralgia dapprima al ginocchio destro, e poi diffusa anche al ginocchio sinistro e alla caviglia destra; obiettivamente erano presenti edema dell'articolazione e lieve ipertermia cutanea, nonché recrudescenza delle lesioni orticarioidi. La paziente è stata quindi sottoposta ad una serie di accertamenti, tra cui:

- Rx ginocchio, che ha evidenziato un quadro di modesta gonartrosi;
- ecografia cute e sottocute del ginocchio e visita reumatologica, che hanno ipotizzato un quadro compatibile con rottura di cisti di Baker;
- prove reumatologiche, che hanno confermato la lieve positività del fattore reumatoide e rilevato inoltre una positività degli Anticorpi antinucleo con un titolo di 1:160;
- artrocentesi, con evacuazione di 2 cc di liquido sinoviale con caratteri non infiammatori.

Il 24 settembre, in accordo con il collega reumatologo, si è stabilito di proseguire le cure con methotrexate 10 mg im una volta a settimana, per il controllo sia della patologia cutanea che di quella articolare. Dopo la prima somministrazione di methotrexate la paziente ha manifestato isolato picco febbrile (38.8°C) con concomitante comparsa di papule eritemato-purpuriche circondate da alone chiaro, localizzate agli arti inferiori e superiori. Le caratteristiche cliniche delle lesioni e il contemporaneo rialzo termico hanno suscitato il sospetto di una pseudoangiomatosi virale. La paziente è stata quindi sottoposta a prelievo di sangue periferico per l'esecuzione di indagini virologiche per enterovirus e parvovirus B19 su siero e, previa acquisizione del consenso informato, a biopsia cutanea in anestesia locale per isolamento virale su tessuto. Le indagini condotte su siero con metodica *ELISA* hanno dimostrato positività delle IgG e negatività delle IgM anti-parvovirus, mentre le indagini condotte con metodica *real time PCR* hanno rilevato presenza di DNA di parvovirus B19 con una concentrazione di 80 copie/ml nel siero della paziente. Le indagini condotte su campione di tessuto periferico, anch'esse con metodica *real time PCR*, hanno riscontrato presenza a titolo significativamente elevato di DNA di parvovirus B19, con una concentrazione di 40734 copie/100000 cellule; l'RNA degli enterovirus è risultato invece non rilevabile.

Ottenuta la conferma di un'infezione virale si è deciso di sospendere la terapia con methotrexate. La paziente non ha presentato nuove lesioni pseudoangiomatose ed è rimasta apiretica per il resto della degenza, e ha inoltre riferito un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa articolare.

Discussione

La pseudoangiomatosi virale o eruttiva fu descritta per la prima volta nel 1969 da Cherry et al. in quattro bambini che presentavano un'infezione da echovirus [2]. È stata da sempre considerata una patologia pediatrica, e solo negli ultimi anni sono stati riportati casi anche dell'età adulta, specie in individui debilitati o immunocompromessi [3-4].

La pseudoangiomatosi si caratterizza per la presenza di papule rosso-violacee del diametro di alcuni millimetri, in genere dai 2 ai 4, e sono circondate da un alone chiaro dovuto a vasocostrizione. Le lesioni scompaiono alla digitopressione e non sono associate a prurito, mentre possono essere precedute da lievi sintomi simil-influenzali, soprattutto nei bambini. All'esame microscopico diretto le lesioni sono caratterizzate da vasodilatazione dermica, in assenza di segni di proliferazione vascolare o di vasculite, e incostante presenza di lieve infiltrato linfocitario. Le cause non sono del tutto note: l'eziologia virale è quella presa maggiormente in considerazione, ed in particolar modo sono sta-

ti indagati gli echovirus e il parvovirus B19, ma non sono state escluse neanche le punture di insetti [5]. Nei soggetti adulti lo stato del sistema immunitario sembra avere un ruolo cruciale: i casi descritti in letteratura sono per lo più pazienti fortemente debilitati o in terapia immunosoppressiva [5-6]. Nel caso qui presentato, le lesioni pseudoangiomatose sono insorte dopo introduzione di terapia immunosoppressiva con methotrexate. Le indagini virologiche eseguite su siero e tessuto periferico hanno riscontrato un titolo positivo di IgG specifiche per parvovirus B19, indice quindi di un'infezione avvenuta in passato, e negatività delle IgM. Tali indagini hanno inoltre rilevato la presenza di DNA di parvovirus B19 sia su siero che su tessuto, in quest'ultima sede con un titolo significativamente elevato: questi dati depongono per la presenza di un'infezione recente, con localizzazione virale soprattutto a livello cutaneo. Sulla base dell'anamnesi, del quadro clinico e dei risultati degli esami virologici è pertanto stata ipotizzata una riattivazione del parvovirus B19 causata dalla somministrazione di methotrexate, farmaco con ben note proprietà immunosoppressive. Il presente caso rappresenta il primo isolamento di parvovirus B19 da lesioni cutanee in corso di pseudoangiomatosi virale. In passato il DNA di parvovirus è stato isolato tramite PCR su lesioni cutanee solo in corso di *gloves and socks syndrome* [7-8]. Il parvovirus potrebbe aver svolto anche un ruolo importante nella patogenesi della sindrome orticaria-artrite presentata dalla nostra paziente. Tale virus può infatti essere responsabile di quadri di mono- e oligoartriti sia a decorso acuto che a carattere cronico [9]. La sintomatologia presentata orienta spesso verso una diagnosi di artrite reumatoide e in tal senso la linea di confine è spesso sfumata [10]. In corso di infezione da parvovirus B19 si può infatti avere una positivizzazione del fattore reumatoide e degli anticorpi antinucleo [11], e molti pazienti possono soddisfare i criteri diagnostici per l'artrite reumatoide pur essendo sieronegativi per il fattore reumatoide. Il legame del parvovirus B19 con la sintomatologia orticarioide è invece di più difficile dimostrazione. È stato suggerito un possibile ruolo degli agenti infettivi nell'eziologia dell'orticaria cronica, e a tale proposito è interessante citare uno studio condotto da Vuorinen et al [12], che ha dimostrato la presenza di DNA di parvovirus B19 su cute di pazienti affetti da orticaria cronica e su cute di controlli sani, in associazione al riscontro di positività delle IgG e negatività delle IgM, ipotizzando quindi una correlazione tra parvovirus e orticaria cronica, nonché un possibile ruolo della cute quale *reservoir* virale.

Bibliografia

1. Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of Parvovirus B19 Infection. *Am Fam Physician* 2007;75(3):373-376.
2. Cherry JD, Bobinski JE, Horvat FL et al. acute hemangioma-like lesions associated with ECHO viral infections. *Pediatrics* 1969;44(4):498-502.
3. Guillot B, Dandurand M. Eruptive pseudoangiomatosis arising in adulthood: 9 cases. *Eur J Dermatol* 2000;10(6):455-458.
4. Navarro V, Molina I, Montesinos et al. Eruptive pseudoangiomatosis in an adult. *Int J Dermatol* 2000;39(3):237-238.
5. Chaniotakis I, Nomikos K, Gamvroulia C et al. Eruptive pseudoangiomatosis: Report of an Adult Case and Unifying Hypothesis of the Pathogenesis of Paediatric and Adult Cases. *Dermatology* 2007;215:59-62.
6. De Felipe I, Redondo P. Eruptive angiomas after treatment with cyclosporine in a patient with psoriasis. *Arch Dermatol* 1998;134(11):1487-1488.
7. Grilli R, Izquierdo MJ, Fariña MC et al. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome: Polymerase chain reaction demonstration of parvovirus B19 DNA in cutaneous lesions and sera. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5):793-796.
8. Aractingi S, Bakhos D, Flageul B et al. Immunohistochemical and virological study of skin in the papular-purpuric gloves and socks syndrome. *Br J Dermatol* 1996;135(4):599-602.
9. 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;19:281-286.
10. Naides SJ, Scharosch LL, Foto F et al. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience. *Arthritis Rheum* 1990;33(9):1297-1309.
11. Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(4):289-294.
12. Vuorinen T, Lammintausta K, Kotilainen P et al. Presence of parvovirus B19 in chronic urticaric and healthy human skin. *J Clin Virol* 2002;25(2):217-221.