

Trattare la mononucleosi?

MASSIMO FONTANA

Divisione di Pediatria, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano

Trattare la mononucleosi si può; il cortisone è molto efficace sui sintomi (e qualche volta indispensabile nelle complicanze autoimmuni) e l'EBV è sufficientemente sensibile all'aciclovir. L'associazione aciclovir + prednisone è dimostrabilmente efficace. Tuttavia l'astensione terapeutica come prassi ordinaria resta, per ora, la scelta più prudente.

La mononucleosi infettiva (MI) è la principale malattia causata dal virus di Epstein-Barr (EBV). È una malattia ubiquitaria che interessa oltre il 95% della popolazione mondiale.

Poiché il virus è estremamente sensibile all'essiccamento, la sua trasmissione (che è esclusivamente interumana) avviene quasi solo con le secrezioni orofaringee fresche (possibile, ma molto più raro, anche il contagio sessuale attraverso le secrezioni genitali femminili). Dopo la prima infezione l'escrezione del virus può protrarsi anche per oltre 6 mesi, e anche dopo questo termine si stima che il 20-30% delle persone sane infettate eliminino saltuariamente il virus anche per tutta la vita. Pertanto, condizioni di vita a elevata promiscuità, oppure abitudini particolari quali quella di pre-masticare il cibo destinato al bambino, sono altrettanti fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione. È noto a tutti il termine di "malattia del bacio", che sottolinea il particolare modo di trasmissione.

Nel bambino piccolo (all'incirca fino ai 4 anni) l'infezione primaria da EBV ha un decorso subclinico, o comunque indistinguibile da altre banali virosi dell'infanzia, mentre dopo tale età, e soprattutto nell'adolescente o nel giovane adulto, si manifesta in circa il 50% dei casi con la classica triade di astenia, faringite e linfadenopatia, cui si associa il tipico quadro ematologico che le dà il nome di mononucleosi.

Questo spiega l'apparente paradosso che vede la MI praticamente sconosciuta nei Paesi poveri, dove l'infezione è

SHOULD INFECTIOUS MONONUCLEOSIS BE TREATED?

(Medico e Bambino 19, 365-366, 2000)

Key words

Infectious mononucleosis, Acyclovir, Corticosteroids

Summary

Infectious mononucleosis (IM) is a common disease caused by Epstein-Barr virus (EBV). Symptoms are usually mild in young children, but in older children and adolescents systemic and pharyngeal complaints can be more severe, sometimes with significant airway obstruction. Only supportive care is usually recommended. This paper reports the results of a recent meta-analysis reviewing the use of acyclovir in IM. This review concludes that acyclovir is effective when administered within the first seventytwo hours from the onset of the disease and recommends acyclovir for immunocompromised patients. Pros and cons of steroids treatment is also discussed and the authors conclude that the risks outweigh the benefits.

precoce e praticamente tutti i bambini si sono già contagiati all'età di 3 anni, mentre nei Paesi industrializzati, dove le migliori condizioni di vita ritardano l'infezione, riesce a raggiungere bambini grandi, adolescenti e giovani adulti con la sua massima espressività. Per questo motivo quello del trattamento della MI è uno dei pochi problemi che riguardano quasi esclusivamente i Paesi industrializzati.

L'EBV infetta le cellule epiteliali del cavo orale, rapidamente seguite dai linfociti B periferici, all'interno dei quali si insedia in modo permanente. La sintomatologia della MI (soprattutto la febbre e l'aumento del tessuto linfatico faringeo e della milza) non è tuttavia dovuta all'infezione diretta dei linfociti B bensì, come avviene anche in altre infe-

zioni, a una risposta eccessiva del sistema immunitario dell'ospite, in particolare della proliferazione dei linfociti T CD8+ (suppressor/citotossici) e della produzione di citochine pro-infiammatorie da parte dei macrofagi. Questo spiega perché la terapia steroidea a scopo anti-infiammatorio sia stata e sia tuttora tanto "attraente" nella MI.

D'altra parte, la risposta T è essenziale nel limitare l'infezione dei linfociti B e la replicazione di EBV. Inoltre non va dimenticato che l'infezione cronica da EBV è associata con diverse sindromi proliferative aggressive, sia non maligne, quali la sindrome emofagocitica infettiva¹, che maligne. La più nota neoplasia da EBV, il linfoma di Burkitt, è la più comune neoplasia infantile in Africa equatoriale, con una mediana di esordio

a 5 anni: oltre alla citata precocità dell'infezione, a questo potrebbe contribuire anche l'inibizione della risposta T esercitata dall'infezione malarica cronica. Di fatto sono numerose le situazioni di immunodeficienza primitiva o secondaria in cui la riduzione dell'attività dei T linfociti è implicata nel permettere la diffusione o la riattivazione di EBV con la comparsa di linfomi focali o diffusi.

Proprio il timore di ridurre l'azione protettiva dei linfociti T e quindi di favorire la comparsa di linfomi B rappresenta il maggior freno all'uso sistematico dello steroide nella MI, anche se, in realtà, la revisione sistematica della letteratura offre sorprendentemente pochi riferimenti. Questi consistono essenzialmente in:

- alcune aneddotiche segnalazioni di encefalite in pazienti con MI trattati con steroide²;
- alcuni studi non più recentissimi, che dimostravano una riduzione della durata di febbre, monocitosi e sintomi faringei con 40-80 mg/die di prednisone, per 10-12 giorni^{3,6};
- la raccomandazione della Infectious Diseases Society of America contraria all'uso "sistematico" degli steroidi nella MI⁷;
- un lavoro⁸, di disegno e conduzione rigorosa, in cui l'associazione di prednisolone (0.7 mg/kg/die per 4 gg, poi a scolare per 6 gg) e acyclovir (4 g/die per 10 gg) otteneva una riduzione più rapida rispetto al placebo della faringodinia, del malessere generale e del dolore ai linfonodi latero-cervicali (in realtà la differenza era significativa dopo 3 giorni di terapia ma al 14° giorno stavano comunque tutti bene); inoltre, durante il trattamento, vi era una significativa riduzione dell'escrezione virale che tuttavia, dopo la sospensione dei farmaci, tornava ai livelli dei pazienti con placebo; un reperto relativamente tranquillizzante era rappresentato dal fatto che tra i pazienti trattati non vi era una maggior quota di linfociti B infettati da EBV né una riduzione, misurata dopo 6 mesi, della risposta T-cellulare anti-EBV, a suggerire che lo steroide (almeno in associazione con acyclovir) non sembra ridurre il controllo immunologico dell'infezione;
- manca in realtà (né forse poteva essere diversamente, data la rarità della complicanza) qualsiasi dato relativo che dimostri o neghi un aumento dell'incidenza di linfoma dopo terapia steroidea, come detto la conseguenza teoricamente più temibile di questa terapia.

L'alternativa più appetibile allo steroi-

de è rappresentata dall'aciclovir, anche se l'EBV è solo terzo, dopo l'herpes virus e il varicella-zoster virus, in ordine di sensibilità a questo farmaco. Di recente due infettivologi italiani⁹ hanno rivisto la (scarna, solo 5 studi randomizzati e controllati) letteratura sull'argomento, ricavandone queste conclusioni:

- con aciclovir vi è una tendenza a un più precoce miglioramento clinico, sia complessivo che dei sintomi orofaringei, che tuttavia non raggiunge la significatività statistica;
- il trattamento riduce significativamente l'escrezione virale (a fine terapia: 20% fra i trattati contro 60% fra i controlli - $p < 0.001$), ma questa si eleva nuovamente (intorno all'85% in entrambi i gruppi) qualche decina di giorni dopo la sospensione;
- né la via di somministrazione (os o e.v.) né la dose totale somministrata (1.5 g/mq per 5-7 gg per via e.v. contro i 3-4 g/die per 7-10 gg della via orale - si ricordi che la biodisponibilità orale dell'aciclovir si aggira intorno al 20%) determinano differenze statisticamente significative;
- ugualmente, non vi sono differenze fra trattati e non trattati per quanto riguarda la comparsa di complicanze attribuibili alla MI e/o all'aciclovir (ricordando comunque che queste ultime sono veramente molto rare);
- il "number to treat", cioè il numero di pazienti da trattare per ottenere una singola risposta risulta essere di 2.4 per la risposta virologica (riduzione dell'escrezione) ma di ben 10 per quella clinica (vale a dire che ogni 10 pazienti trattati solo uno ne trarrà un beneficio clinico).

Infine i costi: nell'attuale giungla del mercato farmaceutico italiano sono presenti ben 21 specialità commerciali diverse a base di aciclovir, con un totale di almeno 52 formulazioni orali (39 cpr da 200, 400, o 800 mg e 13 sciroppi). I prodotti per uso e.v. sono invece solo tre, tutti in confezione da 250 mg. Quindi, mentre il costo di un ciclo di terapia e.v. (1.5 g/die per 5 giorni) è di lire 1.017.000 (i tre prodotti e.v. hanno tutti lo stesso prezzo), quello di un ciclo per via orale (4 g/die per 7 giorni) può variare da un minimo di 152.500 a un massimo di 260.400 lire.

Tenuto conto di tutto, si potrebbero trarre le seguenti (personalissime!) conclusioni:

- forse è prudente continuare ad astenersi dall'utilizzare lo steroide da solo;
- in alcuni (pochi) pazienti con sintomi particolarmente disturbanti potrebbe es-

sere preso in considerazione un ciclo di aciclovir orale (soprattutto se il prezzo diminuirà ulteriormente);

- nei pochissimi (forse eccezionali) pazienti in cui l'ipertrofia del tessuto linfatico faringeo mette a rischio la pervietà delle vie aeree può esservi l'indicazione a impiegare acyclovir e.v. + steroide;
- decidendo per la via orale, una scelta oculata del prodotto e del tipo di confezione può far risparmiare fino al 40%.

Bibliografia

1. Wilson ER, et al. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1981;98:260-2.
2. Waldo RT. Neurologic complications of infectious mononucleosis after steroid therapy. *South Med J* 1981;74:1159-60.
3. Prout C, et al. A double-blind study of eighty-two cases of infectious mononucleosis treated with corticosteroids. *J Am Coll Health Assoc* 1966;15:62-6.
4. Bender CE. The value of corticosteroids in the treatment of infectious mononucleosis. *JAMA* 1967;15:529-31.
5. Klein EM, et al. The effect of short-term corticosteroid therapy on the symptoms of infectious mononucleosis pharyngotonsillitis: a double-blind study. *J Am Coll Health Assoc* 1969;17:446-52.
6. Collins M, et al. Role of steroids in the treatment of infectious mononucleosis in the ambulatory college student. *J Am Coll Health* 1984;33:101-5.
7. McGowan JE, et al. From the Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. *J Infect Dis* 1992;165:1-13.
8. Tynell E, et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1996;174:324-31.
9. Torre D, et al. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: A meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 1999;31:543-7.