

La sindrome mononucleosica: revisione di 107 casi

CECILIA GERACI¹, MAURO POCECCO²

¹Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

²UO di Pediatria, Ospedale Bufalini, Cesena

Viene riportata una casistica importante che caratterizza molto bene la sindrome mononucleosica rispetto ai sintomi di presentazione e alla loro durata, alle rare complicanze, al discusso uso di una terapia "sintomatica" (nei casi che lo richiedono) con steroide.

La sindrome mononucleosica è definita come corteo di segni e sintomi causato dall'infezione da Herpesvirus (Epstein-Barr virus-EBV e citomegalovirus-CMV *in primis*, HHV6, HSV) e più raramente dall'infezione da *Toxoplasma gondii*, HIV, HBV e HAV e Adenovirus. Nell'ambito della sindrome si definisce mononucleosi infettiva propriamente detta quando viene accertata l'eziologia da EBV. Le caratteristiche più tipiche della sindrome sono febbre, faringodinia, astenia, linfadenopatia generalizzata. Frequentemente si associano a queste epatosplenomegalia, astenia, epatite, rash, mucosite, ostruzione respiratoria, rinolalia ed edema palpebrale. Solo raramente la sindrome è gravata da complicanze di ordine ematologico (anemia emolitica autoimmune nel 3% dei casi, anemia aplastica, porpora trombotica trombocitopenica, sindrome uremico-emolitica, coagulazione intravascolare disseminata), neurologico (Guillain-Barré, meningoencefalite, mielite trasversa, neurite ottica, meningite asettica) e nello 0,5-1% dei casi da rottura splenica¹.

In pediatria questa sindrome è di riscontro molto frequente se consideriamo che ogni anno vengono infettati dal virus EBV 20-70 persone/100.000, di cui il 50% è rappresentato da bambini tra i 12 mesi e i 5 anni. Negli adolescenti l'incidenza aumenta fino a 1/1000/anno. La sindrome si manifesta clinicamente solo nel 30-50% degli infetti e la tipica triade (febbre, linfadenopatia e faringodinia) è rara sotto i 4 anni mentre è molto frequente negli adolescenti.

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS: A REVIEW OF 107 CASES

(Medico e Bambino 2012;31:521-523)

Key words

Infectious mononucleosis, Haematologic complications, Steroid therapy

Summary

Childhood infectious mononucleosis is a benign and self-limited disease. Complications are rare but not unremarkable: 3 out of 107 patients experienced haematological complications (1 autoimmune haemolytic anaemia and 2 autoimmune thrombocytopenia), 2 of which required specific treatment (blood transfusion and Ivlg respectively). Steroid treatment was reserved to patients with respiratory obstruction or prolonged fever with poor general condition and symptomatic effect was observed in all of the treated cases within 24 hours. The risk/benefit ratio of steroid treatment was justified by the brief period of therapy (4 days) and the dose (1 mg/kg of prednisone or 0.1 mg/kg of betamethasone).

MATERIALI E METODI

Abbiamo preso in esame tutti i casi diagnosticati come sindrome mononucleosica nei ricoverati presso l'Unità Operativa della Pediatria di Cesena dal 2000 al 2011. Sono stati identificati 107 pazienti, 69 maschi e 38 femmine, con età compresa tra gli 8 mesi e i 17 anni, con un'età media di 5 anni.

I pazienti sono stati descritti in merito: alla clinica di presentazione al momento della diagnosi e alla durata della sintomatologia, ai risultati degli esami di laboratorio eseguiti e delle sierologie rivolte alla possibile individuazione

dell'agente eziologico della sindrome mononucleosica, alla comparsa di eventuali complicanze e al loro esito, e alla terapia eventualmente eseguita.

RISULTATI

La clinica era caratterizzata da: febbre in 96/107 casi (90%), della durata media di 7 giorni (range da 1 a 16 giorni); faringotonsillite in 91/107 (85%); linfadenopatia in 88/107 (82%); splenomegalia in 67/107 (63%), di cui 4 casi con splenomegalia imponente (all'ombelicale trasversa); rinolalia in 53/107 (50%); epatomegalia in 20/107 (19%), di cui 2 con fegato debordante oltre 4 cm dall'arcata costale; ostruzione respiratoria in 18/107 (17%); rash in 14/107 (13%), di cui 5 dopo

somministrazione di amoxicillina; sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea o dolore addominale) in 13 (12%) ed edema palpebrale in 9/107 casi (8%).

Il laboratorio ha mostrato una leucocitosi da lieve a moderata (in media 13.000/mmc, range da 1700 a 25.000) e nel 50% dei casi sono stati segnalati linfociti attivati. La PCR era moderatamente aumentata (6,6 mg/dl in media, range da 0,05 a 55,9 mg/dl) e la VES è stata determinata solo in 34 casi su 107 e risultava elevata (valore medio 56 mm/h, range 7-91 mm/h). AST aumentata di 2,5 volte il valore normale nel 52% dei casi e ALT di 3 volte nel 49% dei pazienti.

La sierologia è risultata positiva per EBV (IgM positive) in 66 casi (61%), per CMV in 6, per *Toxoplasma* in 1 e negativa in 12 su 107 casi studiati. Otto casi con sierologia positiva per EBV lo erano anche per CMV.

In 35 casi (32%) si è reso necessario un breve ciclo di *terapia steroidea* per os: in 16/35 casi per l'ostruzione delle vie respiratorie e in 19 casi per il protrarsi delle febbre. La dose è stata di 0,1 mg/kg di betametazone o di 1 mg/kg di prednisone mantenuti in media per 4 giorni (range da 2 a 9 giorni). La risposta sulla febbre è stata drammatica in tutti i casi eccetto uno. Nell'arco di 48 ore anche l'ostruzione respiratoria migliorava sensibilmente.

In 3 casi si è verificata una *complicanza ematologica*: in 2 casi una piastrinopenia autoimmune (positiva la ricerca di anticorpi antiplastrine), di cui un caso in corso di infezione da CMV e uno in corso di EBV. In un caso si è verificata una anemia emolitica autoimmune Coombs positiva, in corso di sindrome da CMV. L'anemia emolitica ha richiesto inizialmente una trasfusione di emazie concentrate. Dei due casi di piastrinopenia solo uno, in quanto severo (piastrine 10.000/mmc), è stato trattato con un bolo di IgVena e steroide per via orale per un periodo di 2 settimane complessive, con beneficio². L'altro caso invece (piastrine > 20.000/mmc) è stato semplicemente monitorato fino a normalizzazione spontanea della conta piastrinica avvenuta in 2 mesi.

Box 1 - TRE CASI COMPLICATI

CASO 1

E., 13 anni, esegue un prelievo ematico per una sintomatologia caratterizzata da astenia, febbricola e faringodinia da una settimana. È così che si riscontra una moderata piastrinopenia (23.000/mmc). Presenta lieve splenomegalia (13 mm di diametro longitudinale all'ecografia) in assenza di segni di sanguinamento. L'origine autoimmune della piastrinopenia è stata confermata dalla presenza di anticorpi antiplastrine e la sierologia positiva per CMV ha consentito di porre diagnosi di piastrinopenia autoimmune parainfettiva. È stato sufficiente un monitoraggio attento delle conta piastrinica che nell'arco di una settimana si è portata al valore tranquillizzante di 43.000/mmc e un mese dopo risultava di 61.000/mmc; a distanza di 2 mesi la conta piastrinica era normale.

CASO 2

F., bambino di 10 mesi, si presenta in ospedale per vomito e ittero cutaneo e sclerale. È apiretico, ma i genitori riportano febbricola nei giorni precedenti. Obiettivamente si riscontrano tachicardia in apiressia ed epatosplenomegalia. Le urine sono ipercromiche e gli esami mostrano anemia importante (Hb 4,9 g/dl), di tipo autoimmune (aptoglobina consumata, bilirubina indiretta 4,82 con test di Coombs indiretto positivo). Per il resto si segnala una leucocitosi (GB 23.200; N 8200/mmc; L 12.830/mmc; M 1890/mmc) con linfomonociti, aumentata la PCR (12,6 mg/dl), modico incremento delle AST (76 UI/l) con ALT normali (28 UI/l). Viene quindi trasfuso con emazie concentrate con normalizzazione stabile dell'emoglobina e del livello delle aptoglobine ricontrollate a distanza. La positività della sierologia per CMV ci consente poi di formalizzare la diagnosi di sindrome mononucleosica in corso di infezione da CMV complicata da anemia emolitica.

CASO 3

L. è una ragazza di 14 anni, che esegue esami ematici per la febbre protratta (ormai da una settimana), associata a faringodinia e astenia. Si riscontra una severa trombocitopenia (10.000/mmc) con restante emocromo nella norma (GB 15.510/mmc; N 2410/mmc; L 10.720/mmc; M 1880/mmc); linfociti attivati allo striscio periferico, lieve movimento della VES (22 mm/h), PCR negativa, AST aumentate di 3 volte il valore normale (117 UI/l) e ALT aumentate di 6 volte il valore normale (208 UI/l). Obiettivamente presenta splenomegalia a 2 dita dall'arco ed epatomegalia a 2-3 cm dall'arco. Linfadenopatia laterocervicale e faringotonsillite con zaffi di mucopus tonsillari. Il quadro è quindi quello di una sindrome mononucleosica pienamente espressa sul piano clinico e interpretiamo la piastrinopenia di tipo autoimmune parainfettivo, come poi verrà confermato dalla positività degli anticorpi antiplastrine e dalla sierologia positiva per EBV. Data l'importante piastrinopenia si avvia un bolo di IgVena a 1 g/kg e dal giorno successivo intraprende steroide per bocca (1 mg/kg/die di prednisone, mantenuta per 8 giorni) con effetto drammatico sulla febbre e sulle condizioni generali. La conta piastrinica risale nel giro di un paio di giorni e dopo una settimana dal bolo risulta di 145.000/mmc.

I casi complicati sono stati 3 e vengono riportati sinteticamente nel Box 1.

DISCUSSIONE

L'analisi retrospettiva di più di 100 casi di sindrome mononucleosica in età pediatrica ci ha permesso di confermare che si tratta di una infezione sostanzialmente benigna, autorisolutiva. Inoltre dall'analisi della casistica sono emerse alcune utili indicazioni:

1. il quadro clinico tipico caratterizzato da febbre, linfadenopatia, faringotonsillite era presente in tutte le fasce di età, ma in particolare nei più piccoli (di età inferiore a 6 anni) si sono concentrati tutti i casi di epatosplenomegalia (20/20) e quelli di ostruzione

respiratoria (18/18 bambini con età compresa tra 10 e 24 mesi);

2. nella stragrande maggioranza dei casi (61%) che hanno richiesto il ricovero presso la nostra struttura la sierologia era positiva per EBV. In una quota non piccola di questi (7%) la sierologia era positiva sia per EBV che per CMV, indicando o una cross-reattività o semplicemente un'attivazione policlonale, come tipicamente si può osservare nell'infezione;

3. le complicanze sono state rare ma non trascurabili: 3/107 casi hanno presentato una complicanza ematologica (due una piastrinopenia e uno un'anemia emolitica autoimmune). Un solo caso ha richiesto un tratta-

MESSAGGI CHIAVE

□ Nella casistica di 107 casi di sindrome mononucleosica ricoverati (età media di 5 anni) il quadro clinico "classico" con febbre, faringotonsillite, linfadenomegalia era presente nella quasi totalità dei bambini, in tutte le fasce di età.

□ La splenomegalia e l'epatomegalia sono state rilevate nel 60% e nel 19% dei casi, rispettivamente. Un aumento delle transaminasi è stato riscontrato nella metà dei bambini.

□ La metà dei casi presentavano rinolalia e il 17% una ostruzione respiratoria clinicamente rilevante. Il rash cutaneo era presente in 14 casi (13%), di cui 5 avevano assunto l'amoxicillina.

□ L'epatomegalia e l'ostacolo respiratorio erano maggiormente presenti nel bambino più piccolo (< 2 anni).

□ Il 60% dei casi ricoverati aveva una sierologia positiva per l'EBV.

□ Le complicanze, di tipo ematologico, si sono verificate in 3/107 casi (2 con piastrinopenia, 1 con anemia emolitica autoimmune).

□ In circa 1/3 dei casi è stato usato lo steroide a basse dosi e per pochi giorni con apparente beneficio sulla febbre persistente e/o sull'ostacolo respiratorio.

□ L'utilizzo dello steroide nella sindrome mononucleosica rimane tuttavia molto controverso.

mento sia con steroidi che con gammaglobuline ad alte dosi. Il caso di anemia si è risolto con una singola trasfusione e non richiese di avviare trattamento steroideo;

4. in 35/107 casi con febbre protratta (> 7 gg) e/o con ostruzione respiratoria invalidante è stato praticato con successo (risoluzione dei sintomi entro 24-48 ore in 33/35 casi) e senza apparenti effetti collaterali un breve ciclo di terapia steroidea per un periodo di 4 giorni in media, pur in assenza di un appoggio della letteratura, che è molto cauta e critica su questo aspetto:

- una *Cochrane review* del 2006³, pur ammettendo un effetto favorevole dello steroide nel ridurre i sintomi, mette in guardia su potenziali rischi segnalati in 3 casi in 2/7 trial considerati e cioè un caso di empiema, una cellulite peritonsillare e un esordio di diabete insulinodipendente;
- la letteratura inoltre avverte circa il potenziale azzardo di una terapia immunosoppressiva in una infezione virale potenzialmente oncogenica, anche se mancano le prove di un rapporto diretto fra tale evenienza e un ciclo di terapia steroidea breve e a basso dosaggio come quello che abbiamo usato nei nostri casi⁴;
- una complicanza temibile anche se rara (0,5-1% dei casi) della mononucleosi infettiva è la rottura

splenica, ma non esistono segnalazioni che la correlino all'uso degli steroidi⁵.

Il nostro comportamento, non giustificato dalla letteratura ufficiale, trova però ampio consenso nella pratica clinica, come osservato anche da Thompson e coll. in un'ampia casistica, dalla quale risulta che i medici continuano a usare gli steroidi in più del 40% dei casi⁶.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Mauro Pocecco

e-mail: mpocecco@ausl-cesena.emr.it

Bibliografia

1. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, et al. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition 2011.
2. Tanaka M, Kamijo T, Koike K, et al. Specific autoantibodies to platelet glycoproteins in Epstein-Barr virus-associated immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2003;78:168-70.
3. Candy B, Hotopf M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004402.
4. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362:1993-2000.
5. Collins M, Fleisher G, Kreisberg J, Fager S. Role of steroids in the treatment of infectious mononucleosis in the ambulatory college student. *J Am Coll Health* 1984;33:101-5.
6. Thompson SK, Doerr TD, Hengerer AS. Infectious mononucleosis and corticosteroids: management practices and outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:900-4.