

Immunologia, diagnosi e storia naturale dell'infezione da EBV

ALFREDO MENDOZA, FRANCO PANIZON
 Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Chi è?

La mononucleosi infettiva (MI) è certamente una delle più interessanti, oltre che delle più diffuse, malattie virali dell'età evolutiva. Si distingue dalle altre malattie infettive dell'infanzia per la scarsa contagiosità, e dunque per il suo verificarsi, tendenzialmente, in età relativamente avanzata, scolastica o adolescenziale, ma prima o poi colpisce quasi il 100% dei nati. È una malattia in cui l'interazione virus-sistema immune è particolarmente complessa e protratta; e anche per questo motivo la sua espressione clinica (che di questa interazione è il frutto) è tanto meno tipica quanto meno matura è la risposta immune, cioè quanto più è piccolo il bambino.

Una difettosa risposta immune dà per contro luogo ad evoluzione maligna (linfoma, carcinoma nasofaringeo, immunodeficienza). Di questa malattia, e specialmente dell'interazione virus-sistema immunitario che ne condiziona la espressione clinica, si sa oggi molto più che non 15 anni fa: questo ABC è dunque anche una rivisitazione dell'aggiornamento monografico pubblicato allora da *Medico e Bambino*.

Qual è l'agente eziologico della MI?

La risposta è di tipo tautologico. La MI ha una eziologia unica: si tratta del virus della mononucleosi infettiva, o virus di Epstein-Barr (EBV), descritto al microscopio elettronico da Epstein, Achong e Barr nelle cellule di un tumore relativamente frequente in Africa, il linfoma di Burkitt, e solo successivamente correlato alla MI in base alla sierologia di quest'ultima.

Lo EBV appartiene alla famiglia degli *Herpesviridae*, assieme al virus dell'Herpes simplex (HSV), al virus della varicella-zoster (VZV), al virus citomegalico (CMV) e al virus della VI malattia (HV-6). Come tutti questi virus, è un DNA-virus, caratterizzato dalla forma icosaedrica del nucleocapside, dal complesso mantel-

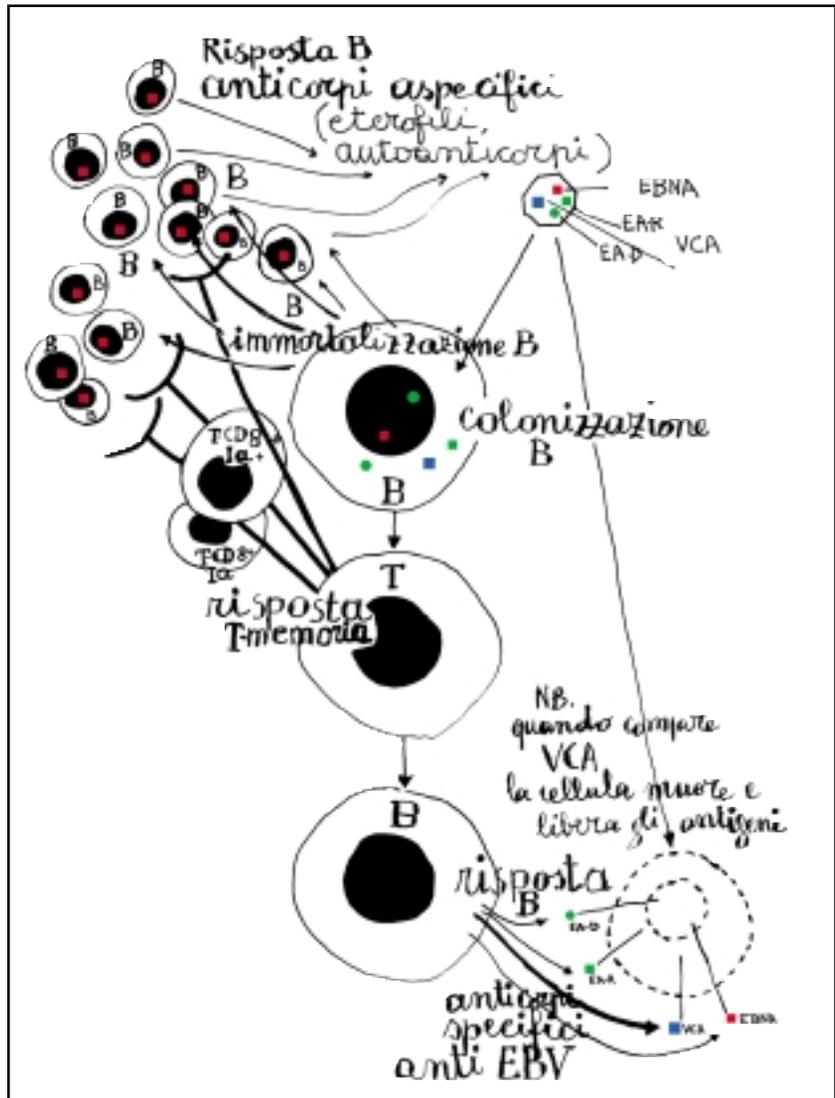


Fig. 1. L'apparizione nel leucocito B colonizzato dell'antigene nucleare EBNA conduce alla moltiplicazione e alla immortalizzazione dei cloni colpiti che producono autoanticorpi e anticorpi eterofili, fenomeni che vengono bloccati dalla risposta T coi linfociti-memoria che durano tutta la vita. L'antigene precoce (EA) appare in due varietà, una R (ristretta nel citoplasma) e una D (diffusa a nucleo e citoplasma). La comparsa dell'antigene del capside (VCA) produce la morte della cellula, l'esposizione degli antigeni virali, e la risposta anticorpale.

lo (envelope), e dalla persistenza vita natural durante nell'organismo colonizzato, con possibilità di occasionali gettate moltiplicative sintomatiche o non.

Esistono 2 sierotipi, rispettivamente A e B. Il tipo A è il più diffuso nella popolazione sana; il tipo B si trova volentieri in soggetti immunodepressi, e non di rado è espressione di una seconda infezione.

Come si trasmette?

Notoriamente con i baci. In realtà si trasmette con la saliva, che presenta in genere una carica batterica non elevata per tempi lunghi (più di un anno dopo l'infezione e, occasionalmente, tutto il resto della vita). Per questo motivo non esiste un periodo contumaciale, ma non esiste nemmeno un periodo di sicura non infettività. L'immunità permanente limita la possibilità di infezione a un singolo episodio infettivo o al massimo a due episodi, da sierotipi diversi (evento raro, per la protezione da immunità crociata).

La mononucleosi trasfusionale ha una particolare gravità, anche perché spesso colpisce individui con una situazione immunologica transitoriamente compromessa.

Quali sono i tessuti-bersaglio e come si sviluppa l'infezione nell'organismo?

I tessuti-bersaglio sono le cellule epiteliali del faringe (che costituiscono di regola anche la sede dell'inoculo) e successivamente il tessuto linfatico, prevalentemente quello tonsillare (dove si svolge l'interazione tra virus e sistema immunitario). E nei linfociti B che il virus cresce e sopravvive nel corso della vita.

L'interazione tra virus e sistema immune è ben conosciuta e costituisce un modello patogenetico unico (Figura 1).

Il virus, si è detto, cresce nei linfociti B: nel nucleo dei linfociti colonizzati si evidenzia fin dai primi giorni un antigene EB, chiamato appunto antigene nucleare (EBNA). Questi linfociti vengono immortalizzati e stimolati a produrre anticorpi policlonali eterofili (cioè con affinità verso antigeni di altri animali, tipicamente equini, bovini, ovini, roditori) e verso autoantigeni. Mentre questi ultimi sono responsabili delle numerose e transitorie complicanze autoimmuni della malattia (piastrinopenia, anemia emolitica ecc.), gli anticorpi eterofili sono responsabili della positività delle reazioni diagnostiche (quella originale di Paul-Bunnell-Davidson, di agglutinazione delle emazie di montone dopo adsorbimento su rene di cavia, e quelle più recenti e più facilmente ed economicamente riproducibili, svi-

luppate da questa, commercialmente Mono-test, Mono-spot ecc.).

Contro l'immortalizzazione dei B linfociti EBNA positivi si scatena una risposta T-linfocitaria che la blocca (T-memoria), senza poterla eliminare del tutto (come si è detto, il virus sopravvive tutta la vita, propriamente all'interno dei linfociti B immortalizzati dagli EBNA). In una parte della popolazione linfocitaria compaiono altri antigeni virali: un antigene precoce, Early Antigen, di cui una forma diffusa (D) si trova sia nel nucleo che nel citoplasma, mentre la forma ristretta (R) è solo citoplasmatica; e un antigene del capsido virale VCA, citoplasmatico. La comparsa degli antigeni citoplasmatici accende una reazione immuno-sierologica che porta alla morte dei linfociti colonizzati. Una risposta umorale complessa viene elaborata sia contro lo EBNA che contro VCA, EA-R e EA-D (Tabella I).

Gli anticorpi anti-EBNA, anti-VCA e anti-EA costituiscono i marker dell'infezione, in atto (IgM) o pregressa (IgG). In particolare sono gli anti-EBNA che sanciscono l'avvenuta guarigine, mentre gli anti-EA e gli anti-VCA da soli possono coesistere con uno stato di infezione incompletamente dominata. I test diagnostici correnti si basano sul dosaggio delle IgM e IgG anti-VCA (Tabella II).

La comparsa di anticorpi anti-EA non è obbligatoria, e il loro alto titolo ha un certo grado di associazione con le forme più severe e col carcinoma naso-faringeo (EA-D) o col Burkitt (EA-R).

I linfociti B immortalizzati e i linfociti T reattivi conferiscono all'emocromo il quadro tipico "variopinto" (Buntes Bild) in cui si distinguono le cellule di Downey di tipo I (grandi cellule monocitoidi addossate agli eritrociti e con i margini deformati da queste), di tipo II (grande mononucleato iperbasofilo) e di tipo III (forme blastiche). Queste cellule vengono descritte al contatore elettronico come LUC o Lymphoid Unclassified Cells.

La lunga persistenza di IgM e/o la mancata formazione di anti-EBNA si associano a forme di immunodeficienza primitiva o secondaria. Il mancato blocco della immortalizzazione porta alla sindrome di Duncan o X-linked proliferative disease (XLP), con anemia aplastica, ipogammaglobulinemia, linfoma.

Il quadro clinico della malattia è costante?

No: la malattia è più spesso asintomatica o caratterizzata da sintomi aspecifici e la maggior parte dei soggetti sieropositivi non ricorda di avere superato la malattia. Tanto più piccolo è il bambino tanto meno chiari sono i sintomi. Anche la presenza di anticorpi eterofili non è la regola. Questi si ritrovano in genere a partire dal quarto giorno dall'esordio clinico, ma possono fare difetto. La loro presenza è però altrettanto specifica (anche se meno sensibile) rispetto alla presenza degli anticorpi anti-EBNA, VCA, EA.

Nei casi classici il quadro emato-clinico è inconfondibile: angina pseudomembranosa, con ipertrofia dell'anello di

CRITERI ASPECIFICI DI LABORATORIO

Linfocitosi atipica	=	di regola	
Neutro ↓, Plt ↑	=	spesso	
VES, CPR	=	di regola	
Monotest +	=	nei bambini 50-70%	negli adolescenti 90-95%
TGO ↑, TGP ↑	=	nei bambini 50%	negli adolescenti 90%

Tabella I

CARATTERISTICHE E SIGNIFICATO DEL MOVIMENTO ANTICORPALE

IgG anti-VCA	=	dai primi sintomi	tutta la vita
IgM anti-VCA	=	dai primi sintomi	per qualche mese
EBNA IgG*	=	da 6-8 settimane	tutta la vita
EBNA IgM	=	da 1-2 settimane	qualche settimana
EA-D** (70%)	=	da 1-4 settimane	gravità, carcinoma nasofaringeo
EA-R***	=	da 3-6 settimane	Burkitt
Eterofili****	=	dai primi giorni	mesi (nel 50-70% dei bambini)

*EBNA IgG bassi, EA-R e VCA IgG alti = sindrome tensione-stanchezza

**EBNA bassi, assenti = immunodeficienza

***EA-D = (eventualmente associato a carcinoma naso-faringeo)

****EA-R = (eventualmente associato a linfoma di Burkitt)

*****ANTICORPI ETEROFILI NEGATIVI (eventualmente associati a complicanze neurologiche)

Tabella II

Waldeyer e disturbo alla respirazione, alla fonazione e alla deglutizione, ipertrofia linfoghiandola laterocervicale (obbligatoria) e periferica (facoltativa), spesso con splenomegalia, associata a linfocitosi relativa e assoluta, con Bunttes Bild o eccesso di monociti e LUC, spesso con moderata piastrinopenia e/o neutropenia. Un esantema è presente nel 15% dei pazienti, maculo-papulare, rubeo-liforme. Se il paziente viene trattato con ampicillina, si sviluppa comunemente un rash da farmaci in quarta-quinta giornata; un edema palpebrale, quando è presente, aggiunge tipicità al quadro clinico.

Con quali malattie la MI si può confondere?

La tonsillite ha sostanzialmente tre eziologie: 1. quella da *Adenovirus*, prevalente nell'età prescolare (con febbre molto alta, tonsille molto grosse, quasi sempre con essudato grigiastro e con linfonodi laterocervicali ingrossati e poco dolorabili, sempre con leucocitosi neutrofila e consistente aumento della PCR); 2. quella da streptococco A, prevalente nell'età scolare (per lo più poco caratteristica, con faringite rossa, più raramente con assudato, con linfonodi laterocervicali poco interessati ma spesso dolorabili, con VES e PCR mosse e moderata neutrofilia); 3. quella da EBV, prevalente nell'età adolescenziale (con ipertrofia tonsillare molto marcata, essudato giallastro, linfonodi grossi e moderatamente dolenti, possibile splenomegalia, frequente aumento delle transaminasi, VES e PCR mosse, linfocitosi relativa e assoluta, LUC). Sebbene tra le tre forme ci sia una certa sovrapposizione clinica, la diagnosi differenziale è facile, anche col solo aiuto dell'emocromo. Il tampone faringeo e la sierologia per anticorpi eterofili sono sufficienti nella maggior parte dei casi per una diagnosi differenziale certa (anche se bisogna tener conto della possibilità che una mononucleosi sia colonizzata da uno streptococco A).

La *sindrome mononucleosica* è una condizione poli-eziologica, per lo più da virus (rosolia, citomegalovirus, virus epatitico) ma anche da toxoplasma e da ipersensibilità a farmaci, con tonsillite e/o adenopatia laterocervicale, raramente splenomegalia, sieronegativa sia per anticorpi eterofili sia per anticorpi anti-EBV. In genere la linfocitosi è meno marcata, e le cellule atipiche sono meno numerose rispetto alla MI da EBV. La maggior parte delle MI oligosintomatiche e/o eterofilo-negative sono da CMV.

La leucemia difficilmente o mai può essere mimata da una MI. Anche il qua-

dro ematologico (variopinto in un caso, monomorfo nell'altro) difficilmente dà luogo a confusione. La MI è una causa possibile, ancorché infrequente di febbre-cola oligosintomatica.

La sindrome di stanchezza cronica post-infettiva è in qualche caso indotta da EBV. In questi casi, il quadro sierologico può essere caratterizzato da una scarsa risposta degli anticorpi anti-EBNA, con buona risposta degli anticorpi anti-EA; ma la maggior parte degli studiosi considera questa forma piuttosto come una complicanza neuropsichica di una malattia mal diagnosticata che come l'espressione di una vera malattia cronica. Il trattamento con acyclovir non è risultato efficace.

Esiste la possibilità di una evoluzione cronica dell'infezione da EBV?

Sì. Abbiamo visto che il virus viene immortalizzato nei linfociti B colonizzati, la cui proliferazione è stabilmente controllata da linfociti-T memoria. Questo equilibrio non sempre è raggiunto, e la sindrome XLP ne è la più vistosa evidenza. Abbiamo già visto che in alcuni casi la risposta immunologica è incompleta, specie per quel che riguarda gli anticorpi anti-EBNA, la cui comparsa indica una conclusione positiva del conflitto tra virus e sistema immune. Nella maggior parte di questi casi l'evoluzione è clinicamente asintomatica; in altri, segni di malattia (febbre, adenopatia, polmonite interstiziale) possono persistere a lungo. In queste forme un trattamento con gancyclovir (più efficace) o con acyclovir (più tollerato) e/o un trattamento con interferone alfa trovano indicazione.

Complicanze dell'infezione da EBV

Quasi tutte le complicanze possibili per una malattia virale sono descritte per la MI: da quelle dovute a localizzazione d'organo (epatite, comune; meningoencefalite, rara) a quelle da autoimmunità (neutropenia, anemia emolitica, piastrinopenia, sindrome di Guillain-Barré, mielopatia trasversa). L'epatite non va trattata. L'encefalite giustifica forse un trattamento cortisonico, metilprednisolone 0,2-0,4 mg/kg, ma non c'è una conferma della sua efficacia in sperimentazioni controllate; la mielite trasversa richiede un trattamento cortisonico a bolo (metilprednisolone, 1g/1,73 m², per 3-5 volte); la poliradicolonevrite di Guillain-Barré va trattata con le gammaglobuline per vena, 1-2g/kg; le complicanze ematologiche vanno trattate preferibilmente allo stesso modo. Le superinfezioni batte-

riche (faringite da streptococco A, otite da pneumococco, polmonite) sono possibili (anergia postinfettiva) ma rare.

La mononucleosi non complicata va trattata?

Possibilmente no. Un trattamento antibiotico (acyclovir, gancyclovir) trova indicazione nelle forme protrate o complicate in soggetti con difese immunitarie compromesse. Un trattamento cortisonico anche a dosi moderate è molto efficace sui sintomi; ma è considerato pericoloso interferire nel conflitto virus-immunità ed è dunque ragionevole riservarlo alle complicazioni. Un trattamento antibiotico (macrolide?) può essere richiesto dalle (infrequenti) superinfezioni, di cui la più comune è quella da streptococco A. Un trattamento antivirale (acyclovir) è fallito nella sindrome di stanchezza cronica.

Bibliografia essenziale

1. Panizon F: La mononucleosi infettiva. *Medico e Bambino* 4, 94, 1985.
2. Plotkin SA: Mononucleosi infettiva. In: Giovannini M, Malattie infettive dell'età pediatrica, estratto da Nelson, *Trattato di Pediatria*, ed. Italiana, p.166, Edizioni Minerva Medica, 1993.
3. Schooley RT: Epstein-Barr virus infections, including infectious mononucleosis. In: Harrison's, *Principles of Internal Medicine*, p. 790, McGraw-Hill, 1994.
4. Sumaya CV, Ench Y: EB virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 75, 1003, 1985.
5. Fleischer G, Lennette ET, Henle G et al: Incidence of heterophil antibody response in children with infection mononucleosis. *J Pediatr* 94, 723, 1979.
6. Miller G et al: Selective lack of antibody to a component of EB nuclear antigen in patients with chronic active EB virus infection. *J Infect Dis* 156, 26, 1987.
7. Naegele RF, Champion T, Murphy S et al: Nasopharyngeal carcinoma in American children. EB specific antibody titer and prognosis. *Int J Cancer* 29, 209, 1982.
8. Straus SE: The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 157, 405, 1988.
9. Schooley TB et al: Chronic EB virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis. *Ann Intern Med* 104, 603, 1986.
10. Straus SE et al: Treatment of chronic fatigue syndrome with acyclovir: lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 319, 1692, 1988.
11. Alper G, Fleischer G: Complications of EBV infection during childhood. A study of children admitted to the hospital. *Pediatr Infect Dis J* 3, 305, 1984.
12. Van de Maché FGA, Schnitz P: IM & Dutch Guillain-Barré study group: A randomized trial comparing intravenous gamma globulin and plasma exchange on Guillain-Barré symptoms. *N Engl J Med* 326, 1139, 1992.
13. Sébire G, Hollenberg H, Meyer L: High dose methylprednisolone in severe acute transverse myelopathy. *Arch Dis Child* 76, 167, 1996.