

Mononucleosi e sindromi mononucleosiche

Anneo Violante, Angelina Tedesco

Cattedra di Patologia Clinica Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

MONONUCLEOSI

Malattia infettiva virale acuta o subacuta a prognosi favorevole, caratterizzata da febbre irregolare, angina, linfadenopatie localizzate prevalentemente al collo, e da linfocitosi ematica con presenza di linfociti attivati a morfologia polimorfa che sarà descritta più avanti. L'agente eziologico è il virus di Epstein-Barr. E' merito di Pfeiffer, medico di Wiesbaden, averla identificata nel 1889 in bambini e giovinetti, definendola "febbre ghiandolare". Descrizioni successive si ebbero negli Stati Uniti ad opera di West (1896) e di Burns (1909) che evidenziò l'aumento linfomonocitico nel sangue periferico dei pazienti. Sprunt ed Evans nel 1920, sempre negli Stati Uniti, dando maggior rilievo al dato ematologico, definirono questo evento morboso "Mononucleosi infettiva" senza però far riferimento al quadro clinico descritto da Pfeiffer. Nel 1921, gli inglesi Tidy e Morley, avendo rilevato in un bambino di 8 anni una linfadenopatia con alterazione ematica di tipo linfomonocitico, sostennero che la "febbre ghiandolare" di Pfeiffer e la "mononucleosi infettiva" di Sprunt ed Evans erano da considerare espressione di un'unica malattia. Dello stesso parere si dichiarò, nel 1928, il francese Chevalier e, successivamente, anche altri studiosi. Il passo decisivo in senso unitario fu compiuto da Paul e Bunnell nel 1932, mediante la dimostrazione della presenza nel siero di questi pazienti di anticorpi capaci di agglutinare gli eritrociti di montone e quindi, nel 1935, da Davidson che stabilì la specificità di questi anticorpi (detti eterofili) differenziandoli da altri simili. Il quadro clinico-ematologico veniva in tal modo completato dalla caratterizzazione sierologica che permetteva di far rientrare nella stessa manifestazione patologica forme cliniche ed espressioni ematologiche atipiche.

L'agente implicato è il virus di Epstein-Barr (EBV), un herpes virus il cui punto di penetrazione nell'organismo è costituito dalle cellule del nasofaringe per poi passare ad infettare i linfociti B, le cellule che, stimolate, secerneranno gli anticorpi eterofili. Il processo infettivo promuove anche una risposta immunitaria cellulo-mediata. Vengono, infatti, coinvolti ed attivati i linfociti T CD8 che costituiscono, almeno in prevalenza, la componente linfocitaria con alterazioni morfologiche che caratterizza la malattia. La risposta immunitaria cellulo-mediata tende a bloccare ed eliminare i linfociti B infettati. Superata la fase acuta il virus continua ad essere dismesso per lungo tempo dalle cellule orofaringee in quanto permane nell'organismo. E' questo il motivo per cui possono verificarsi repliche della malattia, spesso in modo atipico o addirittura asintomatico. E' anche evidente pertanto che la diffusione del virus può avvenire per via inalatoria (o per contatto orale) da un portatore sano a persona non infetta. Prevalentemente colpiti sono i bambini e i giovani. Tuttavia sono frequenti riscontri di questa malattia in persone adulte e perfino in anziani, nei quali la mononucleosi può decorrere in modo subclinico.

Il periodo di incubazione della malattia è impreciso. Varierebbe dai 35 ai 45 giorni. L'inizio è graduale, con malessere generale e astenia, per la durata di 3 - 6 giorni. In questa fase il quadro sierologico può essere muto e le manifestazioni ematologiche ingannevoli e così quelle cliniche, che sono confondibili pertanto con quelle di altre affezioni, finché non compare il corredo sintomatologico caratteristico: angina, tumefazioni linfoghiandolari, febbre con il tipico quadro ematologico e sierologico. La durata della fase di malattia conclamata oscilla da 1 a 3 settimane e dipende anche dalla efficacia della terapia. E' costante la compromissione di linfonodi latero-cervicali che presentano

consistenza duro-elastica. Sono stati segnalati coinvolgimenti anche delle linfoghiandole ascellari ed inguinali e, in rari casi, mediastiniche. Le tumefazioni superficiali non si accompagnano a modifiche locali quali rossore e dolenzia marcata (a volte può essere rilevata lieve sensazione dolorosa); la cute sovrastante è scorrevole. In casi sporadici la milza appare modicamente aumentata di volume. Raramente si è riscontrata splenomegalia notevole. Generalmente si osserva iperplasia linfatica del faringe; rara è la compressione dell'ugola. La febbre ha andamento irregolare o remittente. A volte, dopo un'apparente ritorno alla norma, può avere una ripresa in coincidenza con un successivo aumento del volume linfoghiandolare e dell'angina. In rari casi, oltre alla tumefazione linfoghiandolare, compare febbre alta, cefalea, marcato malessere generale, rash cutaneo, sintomi che possono generare equivoci diagnostici con lo stato tifoideo.

Caratteristica costante è l'inversione della formula per aumento vero delle cellule linfatiche. Tra queste, accanto a linfociti normali, si riscontrano elementi mononucleati di maggiori e variabili dimensioni; polimorfo è l'aspetto morfologico: nucleo lobato, ovale o reniforme, citoplasma nettamente basofilo, privo di granulazioni, a volte vacuolato. La cromatina nucleare, a rete grossolana e compatta, è accostabile all'aspetto proprio delle cellule linfatiche. Spesso possono rilevarsi nucleoli.

Queste cellule, in considerazione della morfologia e della struttura vengono definite "linfomonocitoidi". Indicarle come "virociti", secondo una dizione adottata nel passato, è certamente errato in quanto tali elementi si riscontrano anche in corso di infezioni non virali.

Vi è generalmente notevole leucocitosi, anche se nelle primissime fasi può riscontrarsi leucopenia. Le suddescritte alterazioni morfologiche, che a volte si accompagnano a forme giovani di granulociti (granulociti a bastoncello), perdurano per qualche settimana e solo a volte per 2 - 3 mesi. E' stata segnalata, specialmente nelle prime fasi della malattia, modesta piastrinopenia. Normali gli eritrociti ed il livello emoglobinico.

In rari casi le cellule attivate assumono caratteristiche nettamente blastiche o istioidei che possono far sospettare forme sistemiche maligne. Confusione diagnostica può sorgere particolarmente con la LLA tipo 2, in quanto caratterizzata, tra le leucemie linfatiche acute, da cellule a grandezza variabile, a differenza della L 3 (tipo Burkitt) anch'essa a cellule grandi ma di dimensioni omogenee. Altra affezione ad eziologia virale con aumento dei linfociti periferici è la "linfocitosi infettiva" di Smith, tuttavia facilmente distinguibile dalla mononucleosi in quanto caratterizzata da piccoli linfociti. Sull'aspetto midollare le relazioni effettuate in tempi diversi da vari autori, riferiscono di quadri dissimili. La maggior parte dei referti conclude per una intensa reazione reticolo-istiocitaria, monocitoide atipica, e plasmacellulare. Discorde è l'opinione sull'infiltrazione linfatica.

A carico della cute, nel 10-15% dei casi può riscontrarsi un esantema che ricorda l'aspetto della rosolia. Sono descritte anche eruzioni orticarioidi polimorfe. Le complicazioni emorragiche consistono in piccole emorragie gengivali, epistassi, petecchie e ecchimosi. In rari casi si è rilevata ematuria per probabile interessamento renale. Sono state segnalate miocarditi e pericarditi, complicanze neurologiche (paresi degli oculo-motori e del facciale, parestesie cutanee, ecc.). Nel quadro clinico mononucleosico è stata a volte riscontrata anche una particolare forma addominale acuta che si manifesta con febbre, con crisi di dolore addominale di tipo colico che si ripetono in modo discontinuo.

Importante, perché pressoché costante, è l'interessamento epatico. Afezioni epatiche insorgono, infatti, frequentemente in corso di mononucleosi da Epstein-Barr, ma anche in sindromi da Citomegalovirus, sia per l'azione diretta dell'agente virale, sia per insorgenza di un meccanismo autoanticorpale. Si tratta di epatiti generalmente asintomatiche ed a decorso benigno che si evidenziano grazie a stati disenzimatici sierici (aumento delle transaminasi e della Gamma-Glutamil-transferasi) che pertanto vanno sistematicamente accertati in corso di affezioni virali. Sono stati descritti anche quadri itterici. In alcuni casi l'epatite da mononucleosi ha assunto decorso cronico o addirittura acuto fulminante.

SINDROMI MONONUCLEOSICHE

Vengono così definite forme morbose dovute ad agenti diversi (virali e batterici) che si manifestano con sintomatologia clinica e quadro ematologico sovrapponibili alla mononucleosi da Epstein-Barr. Nel sangue periferico si rileva, infatti, una iperleucocitosi con inversione della formula. Tra i linfociti si notano elementi con anomalie morfologiche del tipo riscontrato nella mononucleosi vera. Si tratta prevalentemente di linfociti T attivati. Gli agenti più frequentemente implicati nei quadri ematologici similnucleosici sono alcuni virus (Cytomegalovirus, adenovirus ed anche i virus delle epatiti, della rosolia, varicella, parotite, morbillo), rickettsie (in particolare la *R. sennestui*, responsabile di una febbre ghiandola descritta in Giappone), ed il *Toxoplasma gondii*. Quadri ematologici dello stesso tipo sono stati riscontrati in corso di malattie da batteri (*Listeria monocitoides*, salmonella, brucella).

Alcuni farmaci sono stati ritenuti responsabili di analoghe modificazioni leucocitarie (sulfamidici, cefalosporine, allopurinolo, mezzi di contrasto iodati ed altri) rilevate anche in alcune malattie autoimmuni.

INDICI DIAGNOSTICI

Oltre ovviamente all'emocromo con formula, che resta il mezzo diagnostico fondamentale ed orientativo, sono stati elaborati, come già accennato in precedenza, indici sierologici.

Nel siero dei pazienti compaiono anticorpi detti eterofili in quanto attivi contro antigeni presenti sugli eritrociti bovini, ovini ed anche di altri animali. Sono definiti anticorpi di Paul-Bunnell, dal nome dei loro scopritori. Presenti ad alto titolo negli adolescenti e negli adulti affetti da infezione di EBV, possono non riscontrarsi nei bambini di età inferiore a 5 anni. Aumentano durante la 2a e 3a settimana di malattia. Pertanto il test può risultare negativo nelle prime fasi del decorso morboso. Generalmente persistono per parecchi mesi dopo la remissione del quadro clinico. Le metodiche di uso corrente per evidenziare tali anticorpi sono la reazione sierologia di Paul-Bunnell, oggi scarsamente eseguita, ed il Monotest, metodo rapido, prevalentemente qualitativo che evidenzia gli antigeni eterofili purificati ed adesi su particelle di lattice che agglutinano per azione degli anticorpi se presenti nei sieri provati. Nei bambini con negatività del monotest e nei pazienti con sospetto clinico ed ematologico della malattia si può procedere ad evidenziare altri antigeni del virus di Epstein-Barr con conseguente possibilità di diagnosi sierologiche precoci o più accurate; la loro determinazione permette inoltre di individuare le fasi acute della malattia.

ANTIGENI DEL VIRUS EPSTEIN-BARR

Oltre alle determinazioni di anticorpi per il virus (EBV) di classe IgG e IgM possono ricercarsi i seguenti antigeni:

1. antigene del capsido virale (VCA);
2. antigene precoce EA-D (antigene Epstein-Barr diffuso);
3. antigeni nucleari EBNA (antigene di Epstein-Barr nucleare): EBNA 1, EBNA 2, EBNA 3, EBNA 3B, EBNA 3C.

Su un singolo campione di siero possono ricercarsi anticorpi per i diversi antigeni associati all'EBV. Si può così distinguere una infezione recente o passata misurando anticorpi diretti contro i diversi antigeni su menzionati.

Quando il monotest è negativo possono ricercarsi anticorpi per quattro marcatori: IgM e IgG per VCA; anticorpi per EA; anticorpi per EBNA. IgM per VCA compaiono precocemente durante l'infezione e scompaiono entro 4/6 settimane. IgG per VCA raggiungono il massimo in 2 settimane dall'inizio della malattia. Diminuiscono poco e lentamente e pertanto si considerano permanenti. IgG per EA (antigene precoce) sono evidenti nella fase acuta per scomparire in circa 3/6 mesi; è tuttavia descritta la permanenza in alcune persone anche per molti anni.

Anticorpi anti-EBNA, assenti nella fase acuta, si rilevano 2/4 mesi dopo l'inizio della malattia e permangono perennemente. Sul significato delle varie frazioni EBNA si conosce molto poco. Sembra che la EBNA 2 sia essenziale per la trasformazione cellulare essendo in grado di immortalizzare i linfociti B. Si ritiene che sia anche un'attivatore trascrizionale dei geni virali LMP1 e LMP2 che sono proteine di membrana coinvolte nella trasformazione cellulare.

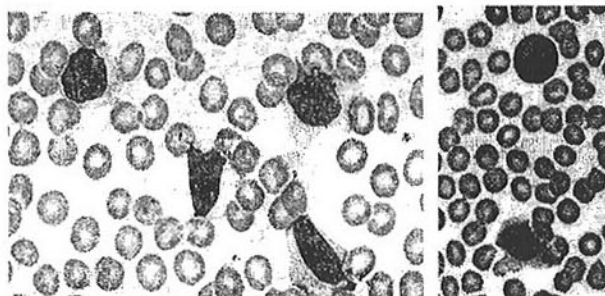


Figura 1
Linfociti attivati, ad impronta istioide (sinistra) e linfo-monocitoide (destra)