

# Mononucleosi infettiva

## Definizione:

La mononucleosi infettiva è un'infezione acuta di natura virale causata dall'Epstein-Barr Virus (EBV), clinicamente caratterizzata da faringodinia, linfadenopatia, febbre e astenia.

## Epidemiologia

Circa il 95% degli adulti della popolazione mondiale risulta sierologicamente positivo ad EBV, nella maggior parte dei casi in maniera asintomatica.

L'incidenza di infezione primaria nei paesi in migliori condizioni igienico-sanitarie è maggiore nella fascia di età compresa **tra i 14 e i 25 anni**. Al contrario, nei paesi in via di sviluppo il primo contatto con il virus avviene tipicamente durante la prima infanzia (prima dei 3 anni di età).

La mononucleosi non ha un'incidenza stagionale.

Nel primo anno di vita è rara poiché il lattante gode della protezione anticorpale materna.

## Vie di trasmissione e patogenesi

L'EBV si trasmette a seguito di contatti stretti con scambio di saliva, ecco perché la mononucleosi viene anche definita **malattia del bacio**. Durante il periodo di incubazione, di circa 6 settimane, la replicazione virale avviene dapprima nell'orofaringe, poi il virus si diffonde nel torrente ematico. L'infezione acuta attiva la risposta immunitaria, con produzione di IgM contro l'antigene capsidico virale (VCA) e aumento dei linfociti CD8+ attivati (i cosiddetti linfociti atipici). Durante la convalescenza si ha una riduzione delle IgM e dei linfociti, con comparsa di IgG anti-VCA ed IgG anti EBNA. Dopo l'infezione acuta, l'EBV si ritrova nella saliva per lunghi periodi (fino a 9 mesi successivi), e può ricomparirvi saltuariamente negli anni a seguire nel corso di riattivazioni asintomatiche, favorendo così una trasmissione continua. Nei periodi silenti si può riscontrare la presenza del virus nei tessuti linfatici e nei linfociti B del sangue.

Molti studi suggeriscono che l'allattamento materno non rappresenta una via di trasmissione dell'EBV.

### Periodo di incubazione:

Adolescenti: 30-50 giorni.

Bambini: 15-20 giorni

### Contagiosità:

2 settimane prima -- 6 mesi dopo l'inizio dei sintomi

## Come si presenta:

Nei lattanti e nella prima infanzia l'infezione primaria può essere completamente **asintomatica**.

Più tardi avviene l'infezione, più frequentemente si svilupperanno i sintomi della mononucleosi e spesso con maggiore severità con l'avanzare dell'età.



fig.1

**petecchie** al palato (50%).

L'infezione primaria nei giovani adulti è sintomatica nel 50% dei casi circa, e **più del 98% dei pazienti presenta faringodinia, linfadenopatia, febbre, astenia e ipertrofia tonsillare**.

La sintomatologia, nel dettaglio, comprende:

- **Faringo-tonsillite (95%)**: il paziente lamenta faringodinia, le tonsille risultano ingrandite e arrossate, nella metà dei casi ricoperte da essudato (fig.1) simile a una membrana bianco-grigiastra. Spesso si osservano

- **Linfoadenopatia generalizzata** (80% dei casi) colpisce più comunemente i linfonodi latero-cervicali e posteriori del collo, ma può anche coinvolgere quelli ascellari e inguinali.
- **Astenia marcata (70%)**
- **Splenomegalia (50%)**, non costante ma tipica
- **Febbre (47%)**, in genere molto alta negli adolescenti (fino a 40°C), più modesta nei bambini.
- **Dolore addominale, nausea e inappetenza**

Altre manifestazioni cliniche, meno frequenti, sono:

- **Epatomegalia (10%)**
- **Edema palpebrale**
- **Rash cutaneo** morbilliforme (5-10%) non correlato ad antibiotici
- **Sindrome di Giannotti-Crosti**: rash tipico di altre infezioni come l'HBV (ormai molto meno frequente per la riduzione della prevalenza dell'HBV nei nostri paesi). È un **rash** simmetrico delle guance che si diffonde anche alle estremità, caratterizzato da papule eritematose che possono confluire in placche (similmente alla dermatite atopica) e che si risolvono spontaneamente in circa 3 settimane, non richiedendo alcun trattamento se non quello idratante/anti-istaminico.

L'uso di antibiotici appartenenti al gruppo delle penicilline durante un'infezione da EBV determina nell'80-90% dei casi comparsa del tipico **rash da ampicillina**, che spesso permette di identificare la patologia nelle forme subdole, e che si risolve spontaneamente.

#### Quali esami di laboratorio fare:

- **Emocromo**: si riscontra in genere leucocitosi con **linfocitosi** e presenza di almeno il 10% di **linfociti attivati** sullo striscio di sangue periferico (fig.2). Nel 50% dei casi si riscontra una **lieve piastrinopenia** in assenza di manifestazioni emorragiche.

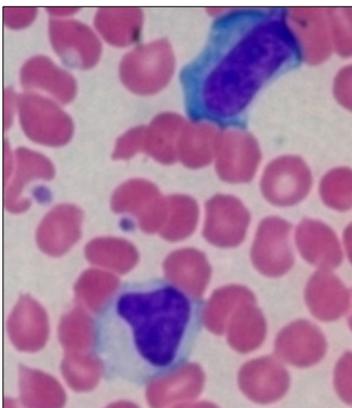


fig.2

- **Esami ematochimici: aumento delle transaminasi**, presente in circa il 50% dei casi anche in assenza di epatomegalia, rappresenta ormai un importante elemento diagnostico.

- **Anticorpi eterofili (prove di Paul-Bunnell), Monotest**, rappresentano un metodo pratico e rapido di conferma della diagnosi clinica. Gli svantaggi sono: 1) 40% di falsi negativi nella fascia di età < 4 anni, 2) minore specificità (molti falsi positivi), per cui possono risultare positivi in corso di altre infezioni o malattie autoimmuni; 3)

una volta positivizzati, possono persistere anche per un anno. Tali test sono quindi **più indicati in adolescenti con quadri clinici molto suggestivi**.

- **Ricerca di Anticorpi specifici (IgM e IgG anti-VCA, IgG anti-EBNA-1** tramite Enzyme Immuno-Assay): è il test diagnostico più specifico. Le **IgM anti-VCA** compaiono tra le 2 e le 4 settimane dall'infezione. Sono comunque riportati in letteratura falsi positivi specialmente in corso di infezioni da CMV. Gli anticorpi anti-EBNA-1 compaiono non prima di 3 mesi dall'inizio dei sintomi, quindi la loro presenza entro 4 settimane dall'inizio dei sintomi esclude un'infezione acuta primaria e può far propendere verso infezioni simil-mononucleosiche collegate ad altri agenti infettivi. La gran parte delle mononucleosi infettive può essere stadiata con questo pannello di anticorpi (fig. 3).

fig.3

Stage of infection	Time after onset of illness	VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG
EBV naive	—	Negative	Negative	Negative
Acute primary infection	0–3 Weeks	Positive	Negative or positive	Negative
Subacute infection	4 Weeks–3 months	Positive	Positive	Negative
Convalescent infection	4–6 Months	Negative or positive	Positive	Negative or positive
Past infection	>6 Months	Negative	Positive	Positive

Abbreviations: EBNA, EBV nuclear antigen; EBV, Epstein–Barr virus; IgM, immunoglobulin M; VCA, VCA, viral capsid antigen.

### Quali esami strumentali fare

Ecografia splenica in caso di dolore addominale (ipocondrio sinistro) per escludere la presenza di emorragie spleniche.

### Prognosi

Buona. L'infezione è auto-limitantesi in assenza di complicanze. La gran parte dei sintomi si risolve nell'arco di 2-4 settimane. Il sintomo che tarda di più a scomparire è l'astenia, che richiede da 1 a 6 mesi.

### Diagnosi differenziale

- **Sindromi simil-mononucleosiche:** il 10% di questi quadri clinici suggestivi ma EBV-negativi è legato ad altri agenti infettivi, quali CMV, HIV, Toxoplasma Gondii, Adenovirus, Virus epatitici, Rosolia.
- **Faringite streptococcica:** determina quadri tonsillari spesso indistinguibili da quelli della mononucleosi con essudato. Da un punto di vista clinico la faringite streptococcica manca di alcune caratteristiche tipiche della mononucleosi, come l'astenia e la splenomegalia. Da un punto di vista laboratoristico l'emocromo mostra leucocitosi neutrofila e non si riscontrano alterazioni delle transaminasi. La mancata risposta ad antibiotico terapia entro 48-72 ore deve però far sorgere il sospetto di mononucleosi, così come la comparsa di rash morbilliforme in seguito a somministrazione di penicilline.

### Complicanze

- 1) **Compromissione progressiva delle vie aeree da ipertrofia tonsillare massiva,** si manifesta con scialorrea, stridore e dispnea. La prevalenza è dell'1-3%.
- 2) **Emorragia splenica sottocapsulare o rottura della milza** correlate solitamente a traumi anche lievi e la cui prevalenza nell'adulto è <0.5%. Compaiono in genere nelle prime 3 settimane dall'insorgenza dei sintomi. Sono riportati casi di rottura *fino a 7 settimane*. Non è stata dimostrata alcuna relazione tra le dimensioni della milza rilevate ecograficamente ed il rischio di rottura della stessa.

**Complicanze rare**

**Neurologiche:**

Mielite trasversa  
Meningite, encefalite, convulsioni  
S. di Guillame-Barrè  
Paralisi dei nervi cranici (VII)  
Metamorfopsie (sindrome di Alice in Wonderland)

**Altri organi:**

Epatite  
pericardite, miocardite  
polmoniti interstiziali

- 3) **Manifestazioni ematologiche** come piastrinopenia emorragica, anemia emolitica importante o neutropenia. In questi casi bisogna eseguire esame del midollo osseo per escludere una leucemia.

#### Come trattarlo in PS:

La mononucleosi infettiva **non complicata** richiede solo una terapia sintomatica, che si basa su:

- FANS e
- idratazione per os o ev.

In caso di faringodinia importante che impedisca l'idratazione per os, in un paziente particolarmente disidratato e astenico, si può avviare in PS un'idratazione endovenosa, con concomitante somministrazione di FANS ev; il paziente può rimanere in osservazione breve intensiva fino a che non si osservi un miglioramento del quadro tonsillare, considerato il rischio di ostruzione delle vie aeree.

Molti studi dimostrano che in caso di malattia non complicata e autolimitantesi la combinazione di Acyclovir e Prednisolone riduce la replicazione virale ma non influisce sulla durata dei sintomi o sul ritorno alla vita scolastica/lavorativa.

In caso di miglioramento della sintomatologia e recupero della capacità di idratarsi per bocca, si può dimettere il paziente con i seguenti **consigli domiciliari**:

- Riposo a letto in caso di prostrazione,
- Idratazione orale a piccoli sorsi
- testata del letto sollevata e aria umidificata
- Terapia sintomatica di fondo fino a miglioramento clinico: Ibuprofene o Paracetamolo
- Non esistono disposizioni legislative sull'isolamento del malato.

Per quanto riguarda la prevenzione della rottura splenica, si raccomanda:

- per gli sport di contatto **un'astensione assoluta per almeno 4 settimane** dall'inizio dei sintomi.
- per gli sport non di contatto o che non rappresentino un rischio di trauma addominale o toracico, si può cominciare gradualmente l'attività a partire da tre settimane dopo l'inizio dei sintomi

#### Indicazioni al ricovero

Solo nei casi di mononucleosi **complicata** è indicato il ricovero e la terapia antivirale/steroidica.

In caso di **tumefazione tonsillare massiva**, con ostruzione delle vie aeree, bisogna intervenire con:

- **corticosteroidi (prednisone 1mg/Kg/die – max 60 mg/die)** per via endovenosa, da proseguire per 7 giorni e diminuzione graduale della dose per successivi 7 giorni.
- **idratazione endovenosa** secondo fabbisogno idrico per l'età

e, in caso di **distress respiratorio** con occlusione imminente o in atto delle vie aeree con:

- **intubazione endotracheale** e **osservazione in TIP** per almeno 12-24 ore o, quando questa non è possibile, **adeno-tonsillectomia urgente**

## Bibliografia

1. Womack J, Jimenez M., *Common Questions About Infectious Mononucleosis*, Am Fam Physician. 2015 Mar 15;91(6):372-6. Review.
2. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH, *Infectious Mononucleosis*, Curr Top Microbiol Immunol. 2015;390(Pt 1):211-40. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8\_9. Review.
3. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA, *Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students*, J Infect Dis. 2013 Jan 1;207(1):80-8
4. J Odame, J Robinson, N Khodai-Booran, et al. *Correlates of illness severity in infectious mononucleosis*. Can J Infect Dis Med Microbiol 2014;25(5):277-280.
5. Mark D Aronson, MD Paul G Auwaerter, MD, MBA, FIDSA, *Infectious mononucleosis in adults and adolescents*, Uptodate