

genes come causa più frequente con interessamento di linfonodi presenti in sede sottomandibolare, retrocervicale, inguinale ed ascellare che si presentano palpabili, di almeno 3 cm di diametro e la cute sovrastante è calda, spesso eritematosa ed edematosa. Spesso si rileva presenza di febbre.

Linfadeniti acute, regionali, causate da altri batteri: una gran varietà di microrganismi oltre quelli piogenici può causare linfadeniti localizzate con manifestazioni variabili in certi casi dall'ascesso alla fistola. Tali infezioni si distinguono da quelle da piogeni a causa dell'andamento prolungato, l'assenza di dolore, la mancanza di una precedente infezione da piogeni e la presenza di indizi nella storia del paziente quali graffio di gatto, precedente tubercolosi e recenti rapporti sessuali a rischio, viaggi, tatuaggi e piercing.

- Nella malattia da graffio di gatto nel 90% dei casi sono presenti anticorpi anti *Bartonella (Rochalimaea) henselae*, è possibile rilevare sequenze di 16S rRNA di *B. henselae*, e possibile isolare *B. henselae* nel sangue del gatto sospetto; inoltre è possibile l'isolamento culturale del germe da linfonodi infetti di pazienti immunocompetenti con malattia da graffio di gatto. *Bartonella henselae* è un bacillo curvo gram negativo, piccolo, pleiomorfo, ossidasi negativo, catalasi negativo, dipendente dal fattore X, cresce lentamente, richiede infatti da 2 a 6 settimane di incubazione in ambiente umido, arricchito con il 5% di CO₂, su piastre di agar sangue.

- Una linfadenopatia bilaterale in regione inguinale in uomo adulto è indicativa di malattia venerea, sifilide, LGV, HSV, che comunque presentano caratteri differenziali tra loro.

- La scrofula (linfadenite cervicale tubercolare) che negli anni passati era frequente sia nei bambini che negli adulti giovani, oggi è diventata rara. Oggi più frequentemente *M. scrofulaceum* è responsabile di scrofula nei bambini di 1 -3 anni, mentre negli adulti è più frequentemente in causa *M. avium*. *M. tuberculosis* può essere presente in pazienti immunocompromessi infetti da virus HIV.

Linfadeniti generalizzate associate a infezioni sistemiche: possono essere causate da una grande varietà di infezioni disseminate per via ematica. Una linfadenopatia generalizzata è una manifestazione caratteristica per esempio di sifilide secondaria, di infezioni da HIV, di mononucleosi infettiva, di leptospirosi e di tubercolosi miliare ed in genere è possibile evidenziare la presenza del microrganismo nei linfonodi.

Ovviamente riveste grande importanza la diagnosi differenziale delle varie linfadeniti ed a tale scopo possono essere messe in atto metodiche diagnostiche basate su metodi tradizionali e di biologia molecolare. La scelta del metodo diagnostico da seguire riveste una grande importanza nelle diverse situazioni e può fortemente condizionare il risultato della ricerca che deve essere quindi fondata su criteri di evidenza clinica, epi-

demiologici, di EBM e darà risultati ottimali solo se basata su un lavoro di gruppo multidisciplinare.

S6.3

LINFOADENOPATIE AD EZIOLOGIA VIRALE

Ghisetti V.

Osp. Molinette, Lab. Microbiologia

La maggior parte delle linfadenopatie ha alla base cause benigne. L'origine infettiva rappresenta l'80% delle linfadenopatie al di sotto dei 30 anni di età, con una tendenza alla diminuzione con l'aumentare dell'età, al contrario, della eziologia neoplastica che in genere è bassa (1.1%) e aumenta con il passare dell'età.

Le linfadenopatie che costituiscono un impegnativo problema diagnostico sono quelle a carattere persistente (da almeno un mese) e che non rispondono ad un trattamento antibiotico empirico perché impongono di escludere due ipotesi eziologiche importanti e a prognosi completamente differente: quella neoplastica e quella virale.

L'eziologia virale è tipica dell'età pediatrica e giovanile. Ne sono responsabili virus linfocitotropici che infettano direttamente i linfociti e cellule del sistema immunitario oppure si tratta di linfadenopatie reattive a malattie esantematiche (parotite, rosolia, morbillo, varicella, ecc) o ad infezioni virali loco-regionali (del cavo orale, delle prime vie respiratorie, della sfera genitale, ecc).

I virus che infettano direttamente cellule del sistema linfatico sono i seguenti: il virus di Epstein Barr (EBV) che infetta i linfociti B, il Citomegalovirus (CMV) per monociti e progenitori midollari della serie bianca, l'herpes virus umano 6 (HHV6) e 7 (HHV7) per i linfociti CD4+, HIV e HTLV-1. EBV e CMV danno infezioni prevalentemente asintomatiche nell'età pediatrica, che esitano nel quadro della mononucleosi infettiva (MI) o in sindromi mononucleosi-like in popolazioni di giovani adulti non immuni. L'infezione da HHV6 nell'infanzia determina l'esantema subitum ma il virus è anche associato ad un quadro di linfadenopatia cervicale a carattere acuto e necrotizzante (sindrome di Kikuchi), che insorge in giovani adulti. Le linfadenopatie che hanno alla base infezioni delle cellule del sistema linfatico sono in genere associate ad una fase di viremia, breve e self-limited (EBV, CMV, HHV6) oppure elevata e duratura (HIV).

Adenopatie loco-regionali di tipo reattivo si determinano in corso di infezioni da virus herpes simplex 1 (HSV 1) e HSV 2, che interessano cute e mucose orali, congiuntivali e genitali; da Adenovirus respiratori e da altri virus respiratori (virus dell'influenza e parainfluenzali), che colpiscono le prime vie aeree; in corso

di varicella, parotite, rosolia, morbillo e di malattie esantematiche da virus Coxsackie B2. Nelle malattie esantematiche è presente una fugace fase viremica, che parte dai linfonodi loco-regionali e precede la comparsa dell'esantema.

La diagnosi differenziale tra i diversi agenti eziologici deve prevedere accuratezza nell'anamnesi e nell'esame obiettivo. Alcune localizzazioni sono più frequentemente associate ad un'eziologia infettiva, come la regione del collo e della testa (56% dei casi sono di origine infettiva), quella ascellare ed inguinale, mentre altre sono più facilmente associate ad un'eziologia neoplastica: le linfadenopatie sovraclavari sono maligne nel 54-85% dei casi, come quelle sistemiche o che colpiscono più di due stazioni linfonodali distinte, in pazienti HIV negativi.

Le indagini di laboratorio per identificare la causa della linfadenopatia devono essere ad ampio raggio e avere un carattere multidisciplinare, perché è necessario indagare sul versante ematologico, immunologico ed infettivologico. La valutazione morfologica dell'esame emocromocitometrico consente di identificare la presenza di forme tipiche della mononucleosi infettiva da EBV (linfociti grandi ed irregolari con abbondante citoplasma basofilo, di aspetto "atipico"), oppure di evidenziare un quadro di linfocitosi a piccoli linfociti con linfociti attivati, comune a molte virosi. Sul versante immunologico è presente un pattern immunofenotipico CD3+/CD8+ per incremento dei linfociti T citotossici, con talora inversione del rapporto CD4/CD8. Le indagini sierologiche per la ricerca degli anticorpi virus specifici hanno un ruolo fondamentale. La tecnologia del DNA ricombinante ha portato a test sierologici virus-specifici allestiti con antigeni virali rappresentativi di epitopi fortemente immunogeni, che hanno migliorato notevolmente la performance della diagnostica sierologica. Particolare rilievo hanno i test per le IgM virus-specifiche, segno di infezione recente (da 7-10 giorni) e i test che valutano la maturazione dell'avidità delle IgG virus-specifiche, che danno informazioni su quando c'è stato il contatto con il virus, elemento fondamentale se l'infezione è stata contratta in gravidanza. Lo studio delle proteine virali e della specifica risposta anticorpale ha prodotto Western blot che consentono di diversificare l'infezione primaria dalla riattivazione in base al pattern di reattività di tipo IgG e IgM.

Molto interessante è l'associazione tra infezione da EBV, estremamente diffusa nella popolazione umana, e sviluppo di tumori. Il virus come tutti gli altri virus erpetici, dopo l'infezione primaria instaura uno stato di latenza nell'ospite, che permane per tutta la vita. E' insita in EBV la capacità di trasformare i linfociti B e di essere all'origine di almeno tre tipi distinti di linfomi: linfoma B tipo Burkitt, linfoma di Hodgkin (LH) e sindromi linfoproliferative in pazienti sottoposti a trapianto. Questi tumori derivano dalla trasformazione delle cellule B del centro germinativo. Studi epidemio-

logici hanno calcolato un rischio relativo di 4.0 per i pazienti con MI di sviluppare LH EBV-correlati, in un tempo medio di circa 4 anni dall'episodio infettivo. Il tipo istologico associato all'infezione da EBV è a cellularità mista. Studi molecolari hanno identificato il genoma di EBV e suoi trascritti nel tessuto tumorale di circa un terzo dei LH, e direttamente nelle cellule di Reed Stenberg (RS) che sono il frutto di espansione non controllata di cellule B immature dei centri germinali. Due proteine del virus sembrano giocare un ruolo molto importante nell'induzione dei meccanismi di carcinogenesi a livello dei precursori dei linfociti B: LMP-1 e EBNA-2. LMP-1 si comporta come un membro della famiglia dei recettori del TNF e induce una attivazione costitutiva del network che fa capo a NF- κ B, con la conseguenza che sono attivati tutti i meccanismi di proliferazione cellulare e di inibizione dell'apoptosi. L'attivazione del sistema NF- κ B è caratteristica della cellula di RS. La seconda proteina che il virus utilizza per interferire con la proliferazione cellulare è EBNA-2 che è in grado di inibire i segnali di controllo del sistema Notch sulla proliferazione stessa, con il risultato di promuovere ulteriormente la proliferazione incontrollata dei linfociti B.

S6.4

LYMPHADENOPATHY ASSOCIATED WITH PARASITIC DISEASES

Peyron F.

Laboratoire de parasitologie et pathologie exotique. EA3732. Université Claude Bernard. Lyon 1.

Lymphadenopathy is common clinical finding caused by a wide range of diseases. Parasitic infections are responsible for wide spectrum of lymph nodes enlargement, ranging from acute to chronic and regional to generalised lesions

We will first consider parasitic diseases occurring in Europe then those occurring in tropical area. The later becoming a real concern for European doctors due to the increasing number of travellers and migrants.

Parasitic diseases encountered in Europe

-Toxoplasmosis. This infection which occurs throughout the world is caused by an intracellular protozoan *Toxoplasma gondii*. Human infection is acquired by ingestion of cysts in uncooked meat or soil contaminated vegetables. In immunodeficient subjects infection may be severe even lethal. When acquired during pregnancy *T. gondii* can cross the placenta and causes congenital disease. The incidence and the severity of fetal infection depends on when in pregnancy the mother gets infected.

In Immunocompetent patients this disease is asympto-