

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-

matic in 80% of cases, and acute infection passes unnoticed. In some cases, painless cervical lymphadenopathy sometimes accompanied by myalgia and fever is observed. The differential diagnosis essentially includes infectious mononucleosis and lymphoma. Definitive diagnosis relies on serological tests showing a profile of recent infection. When performed, lymph node biopsy shows follicular hyperplasia, granulomas are rarely seen. Immunohistochemical stains may identify the parasite. PCR could also be performed on biopsy.

-Kala-azar (visceral leishmaniasis). This disease caused by a flagellated protozoan is widely distributed in the Mediterranean basin but also in Brazil, East Africa, and Asia. Fever, from all types, is the major symptom associated with asthenia, anemia, splenomegaly, hepatomegaly and lymphadenopathy. Lymph node aspiration can be performed and material examined on a Giemsa stained smear. Intracellular amastigote forms are usually observed. Molecular diagnosis and culture on NNN medium can also be undertaken.

Parasitic diseases encountered in tropical area

-Onchocerciasis. This filariasis results from infection with *Onchocerca volvulus*. Distribution of the disease concerns Africa, Central and south America. Manifestations are pruritus, lichenified dermatitis, nodules resulting from tissue reaction around parasites, and eye lesions with a progression to blindness. Lymphadenopathy is frequent in inguinal and femoral area. Histopathology shows inflammation and fibrosis, with granuloma and eosinophilic reaction. Diagnosis depends on the detection of microfilariae on a skin biopsy.

-Loiasis. This filariasis, due to *Loa loa* is, in our experience, the most frequently imported filariasis observed in Europe. The disease occurs only in the forest area of central Africa. The typical clinical features are pruritus and Calabar swelling, ocular pain when adult worms pass under the conjunctiva of the eye. Enlarged nodes are rarely observed. Diagnosis is based on the presence of microfilariae in blood.

-Lymphatic filariasis, are present in Asia, America and Africa. Clinical features are fever with lymphangitis and lymph nodes enlargement. Lymphatic obstruction is followed by elephantiasis. Definitive diagnosis relies on the detection of microfilariae in blood or in hydrocele fluid.

-African trypanosomiasis (sleeping sickness). This emerging disease, caused by a flagellated protozoan, is observed in Africa. An hematogenous and lymphatic dissemination occurs in the first stage of the disease and is marked by fever. Moderate and painless cervical lymphadenopathy is frequently observed. Parasite can be isolated from blood or node aspiration and observed on Giemsa stained smear. When this work-up is positive, CSF examination is mandatory.

-American trypanosomiasis (Chagas disease) Clinical signs during the acute phase consist in fever malaise chagoma (erythema and swelling in the area where parasite had penetrated) and disseminated lymphadenopathy. Diagnosis requires the detection of parasite in blood or in nodes aspiration.

In conclusion, lymphadenopathy related to parasitic diseases is not frequently seen in routine practice. When observed in a patient returning from tropical countries it suggest first infectious diseases like tuberculosis or HIV infection.

S6.5

RUOLO DEL PATOLOGO NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE ETIOPATOGENETICA DELLE LINFOADENOPATIE DA AGENTE INFETTIVO

Bonoldi E., Cazzavillan S., Bevilacqua P.A., Ninfo V.

U.O. Anatomia Patologica, H.S. Bortolo; Vicenza, Anatomia Patologica; Università degli Studi, Padova

Il percorso diagnostico che conduce alla definizione etiopatogenetica di una linfadenopatia da agente infettivo prevede la stretta collaborazione tra diversi specialisti, quali l'infettivologo, il microbiologo, il patologo clinico e l'anatomopatologo. La correlazione tra parametri e dati clinici, sierologici ed istopatologici consente per lo più di identificare l'agente infettivo responsabile del processo, rendendo così possibile l'adozione di una terapia mirata e, qualora si rendano necessarie, delle norme igienico-sanitarie atte ad evitare il diffondersi dell'infezione.

L'anatomopatologo dispone di una serie di strumenti diagnostici: in prima battuta la valutazione morfologica da effettuarsi su tessuto routinariamente fissato ed incluso, volta al riconoscimento di parametri e patterns istopatologici; in seconda battuta alcune metodiche di istochimica tradizionale, immunoistochimica, ibridazione in situ e biologia molecolare, volte alla identificazione dell'agente patogeno, mediante l'evidenziazione di proteine o l'amplificazione di geni.

E' così possibile, per l'anatomopatologo, effettuare una diagnosi di relativa certezza in alcuni processi infettivi quali, ad esempio, le micobatteriosi, la toxoplasmosi, la malattia da graffio di gatto, la mononucleosi ed alcune micosi.

Molto più numerose sono invece le infezioni che modificano la morfologia del linfonodo compromesso in modo aspecifico. Il ruolo del patologo può allora essere quello di orientare il clinico ed il microbiologo per