

Infezioni Apparato Ematopoietico e linfoghiandolare

Patologie eterogenee per epidemiologia, modalità di trasmissione, quadri clinici

Coinvolgimento sistemico dell'infezione ed Interessamento diretto od indiretto dell'apparato ematopoietico e del sistema linforeticolare

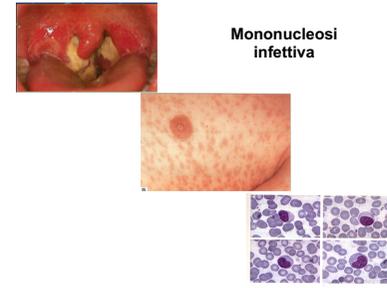
Febbre, alterazioni ematologiche, linfadenopatia, epatosplenomegalia, interessamento app. osteoarticolare o neurologico (importanza dell'anamnesi)

Possibile trasmissione durante la gravidanza (toxoplasmosi, HCMV)

INFEZIONI APPARATO EMATOPOIETICO E LINFOGHIANDOLARE

- **Mononucleosi infettiva**
 - **CMV**
 - **HIV**
- VIRUS**
- **Leishmaniosi**
 - **Malaria**
 - **Toxoplasmosi**
- PARASSITI**
- **Brucellosi**
 - **Bartonellosi**
 - **Peste**
 - **Lyme disease (Borreliosi)**
- BATTERI**

Patologie linfoproliferative da EBV IMMUNOCOMPROMESSO
Angiomatosi bacillare

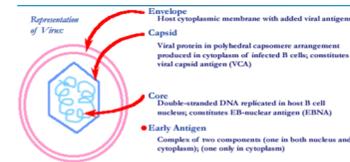


Cenni storici

- **1885**, prima descrizione come **"Febbre ghiandolare"** (febbre, linfadenomegalia, epato-splenomegalia) da parte di Filatov e Pfeiffer
- **1923**, introduzione del nome di **mononucleosi infettiva** (Sprunt ed Evans)
- **1932**, dimostrazione degli **anticorpi eterofili** nel siero dei pazienti (Paul, Bunnel e Davidsohn)
- **1958**, identificazione dell'agente eziologico da parte di Epstein, Achong e Barr (virus di Epstein-Barr o EBV) in linee cellulari ottenute da biopsie linfonodali in pazienti con linfoma di Burkitt
- **1968**, dimostrazione della **prima identificazione anticorpi** per EBV in un paziente con la mononucleosi infettiva da parte dei coniugi Henle (reazione immuno fluorescenza indiretta)

Epstein-Barr Virus (EBV)

Famiglia: *Herpesviridae*
 Sottofamiglia: *Gammaherpesvirinae* (EBV o HHV-4)
 Virione sferoidale con diametro di 180-200 nm
 Pericapside esterno con 4 proteine maggiori (p140, gp85, gp220, gp350)
 Capside icosaedrico
 Genoma a DNA a doppia elica lineare
In vitro cresce in linfociti B e cellule epiteliali rino-faringee
 DNA in forma episomica e integrata
 Crescita indefinita delle cellule infettate *in vitro* (immortalizzazione)
 Antigeni diagnostici: capsidico (VCA), nucleare (EBNA), precoce (EA)
 Due ceppi: EBV-1 ed EBV-2



EBV

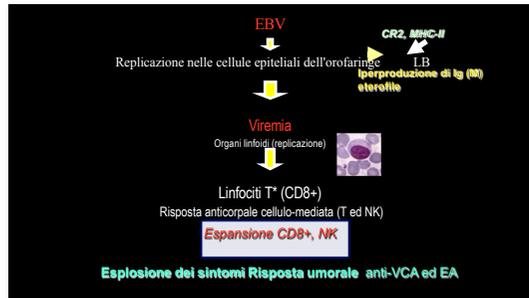
- Mononucleosi infettiva
- Linfoma di Burkitt africano
- Carcinoma rinofaringeo anaplastico (trapianto di rene e midollo osseo, AIDS)
- Linfoma primitivo a cellule B del SNC in ID
- Linfomi a cellule T
- Linfoma nasale a cellule T/NK
- Linfadenopatia angioimmunoblastica
- Linfomi SNC in immunocompetente
- Carcinoma gastrico

Epidemiologia

Ubiquitaria, endemica in tutti i paesi del mondo
 Può manifestarsi a qualunque età, ma prevalentemente negli adolescenti e nei giovani adulti (15-25 anni)
 Infezione spesso asintomatica
 - prima infanzia: sintomi assenti, scarsi o aspecifici
 - età giovanile e adulta: manifestazione tipica più frequente
 • Infezione più precoce nei paesi in via di sviluppo (1-4 anni), più tardiva nei paesi industrializzati (14-18 anni)
 Vie di trasmissione: contagio diretto tramite contatto con saliva (KISSING DISEASE) e secrezioni respiratorie; contagio indiretto tramite oggetti contaminati (stoviglie, posate, bicchieri, ecc.); via ematica
 Il virus dopo la guarigione permane a lungo nell'organismo venendo eliminato ininterrottamente e con intermittenza per oltre 1 anno

Patogenesi

Ingresso virus tramite via oro-faringea
 Infezione cellule epiteliali mucosa oro-faringea
 Infezione linfociti B (cellule bersaglio) tessuto linfoide oro-faringeo
 Disseminazione linfatica a linfonodi regionali
 Disseminazione ematica (VIREMIA)
 Replicazione in linfociti B, cellule follicolari dendritiche, cellule epiteliali rinofaringee e della cervice uterina (recettore CR2)
 Interessamento di una quota elevata dei linfociti B circolanti (sino al 20%) con attivazione policlonale
 Produzione di Ig: anticorpi eterofili (IgM: agglutinine degli eritrociti di montone ed emolisine di quelli di bue), anticorpi anti-piastrine, anticorpi anti-linfociti, ecc.



Latenza di EBV

- Il genoma va incontro a circolarizzazione nel nucleo e si replica in forma episomale
- L'infezione è quindi **latente** (non vengono prodotte particelle virali) **ma quiescente** (espressione di proteine virali)
 - LMP-1
 - LMP-2
 - EBNA
 - EBER
- Nel soggetto che ha superato l'infezione sono infetti da 1 a 50 linfociti B/1000.000 linfomonociti (latenza per tutta la vita)
- In determinate occasioni, l'infezione latente può essere attivata e dare infezione litica (virioni completi e rottura cellulare)

Altri eventi patogenetici

Risposta immunitaria protettiva:

- cellulo-mediata (linfociti T CD8+ suppressor)
- umorale (Ab anti-VCA, -ENBA, -EA)

Soppressione replicazione virale e superamento fase acuta

Infezione latente in linfociti B e cellule epiteliali rino-faringee

Eliminazione per oltre 1 anno nella saliva

Eliminazione saltuaria per tutta la vita nella saliva

Riattivazione in corso di depressione immunità cellulo-mediata (infezione da HIV, leucemie-linfomi, ciclosporina A, ecc.)

Comparsa nel sangue periferico di **virociti** o cellule di Downey: linfociti T attivati con dimensioni elevate, forma variabile, citoplasma basofilo, vacuolizzato e schiumoso, nucleo ovale o lobulato con cromatina densa ed irregolare

Quadro ematologico periferico polimorfo "a cielo stellato"

Infiltrati infiammatori mononucleari con linfociti B e virociti in molti organi (milza, fegato, linfonodi, cuore, reni, sistema nervoso centrale), in sede perivascolare e a focolo

Milza ingrandita e friabile, con frequenti emorragie sottocapsulari (infiltrati infiammatori peri-vascolari)

Fegato ingrandito con necrosi parcellare e infiltrati degli spazi portal

Virociti

con dimensioni elevate, forma variabile, citoplasma basofilo, vacuolizzato e schiumoso, nucleo ovale o lobulato con cromatina densa ed irregolare

Possono persistere fino a 8 settimane dopo l'esordio della malattia

CLINICA

Periodo di incubazione

Bambini: 10-15 giorni; **Adulti:** 30-60 giorni

Febbre elevata, cefalea, malessere generale

Faringotonsillite (eritematosa, pseudomembranosa) con faringodinia (70-80%)

Petecchie del cavo orale (30%)

Linfoadenomegalie laterocervicali o sistemiche (ascellari, inguinali, epitrocleari, ecc.), con linfonodi duro-elastici, mobili, non confluenti, (nocciola, uovo di piccione)

Epatomegalia (20%); Splenomegalia (50%) con milza di consistenza friabile e facilmente soggetta a rottura

Rash cutaneo maculo-papuloso roseoliforme, morbilliforme od orticarioide (10%) (penicilline semisintetiche); Ittero (8%)

Laboratorio

Leucocitosi assoluta (10,000-20,000 cellule/mm³)

Modificazione formula leucocitaria: linfo-monocitosi (>50-60%) con neutropenia

Presenza nel sangue periferico dei mononucleari atipici o virociti

Possibile aumento delle transaminasi (100-200 U/L), bilirubinemia e Fosfatasi alcaline

Raramente: lieve piastrinopenia, anemia

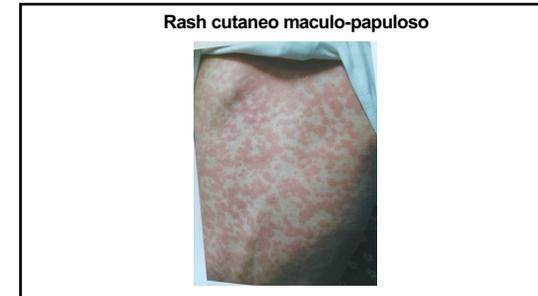
Eritematosa (angina rossa)	Adenovirus, 1-7 Rhinovirus, Crithmirovirus Coronavirus, Paramyxovirus	Esordio graduale, faringe iperemico, ipertrofia tonsillare, rara linfoadenopatia
Essudativa (>30%) 5-10 anni Stretto contatto	SBECA (GAS), Stafilococco, H. influenzae, HS, 1-2, Coxsackie A, CMV, Mycoplasma, funghi, HIV (raro)	Esordio brusco, faringe iperemico, essudato "biancastro", ipertrofia tonsillare, linfoadenopatia dolente
Pseudomembranosa	Mononucleosi infettiva	Essudato abbondante, fibrinoso, aderente ai pilastri tonsillari e faringe
Vesicolariforme	pseudomembranosa (rara)	Essudato loggia tonsillare che si distacca
Ulceronecrotica	Multipia	Herpangina Encefaliti ed ID (Plaut Vincent, Duguet)





Clinica Faringotonsilliti

Sintomi	Batteriche	Virali
Febbre	++	±
Iperemia faringea	++	++
Ipertrofia tonsillare	++	++
Linfoadenopatia	++	±
Essudato purulento	++++	±
Afonia/disfonia	+	++
Tosse	+	++
Anoressia	++	+
Irritabilità /sonnolenza	Infanzia	Infanzia
LEUCOCITOSI	***	*/-



Evoluzione

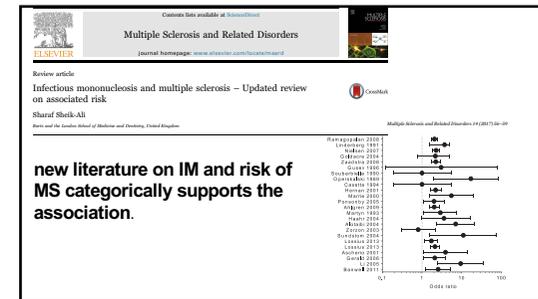
Risoluzione spontanea di febbre e faringotonsillite in circa 10-14 giorni
 Risoluzione spontanea di astenia, linfoadenomegalie e splenomegalia nell'arco di 2-4 settimane
 Infezione cronica persistente → "sindrome da affaticamento cronico":

- astenia spiccata e persistente
- febbricola, cefalea
- artromialgie
- depressione psichica

Complicanze

- Rottura milza con emorragia (anche traumi modesti) 01-02%
- Faringo-tonsillite batterica
- Dispnea da ostacolato flusso aereo (<0.1%)
- Meningo-encefalite, sindrome di Guillain-Barré (<1%)
- **Sindrome Affaticamento Cronico (<1%)**
- Abnorme proliferazione e disseminazione di EBV (immunodeficienza)
- Abnorme produzione di anticorpi anti-EBV (sindrome XLP o **sindrome di Duncan o Purtillo**)
- Anemia emolitica autoimmune (3%)

Molto rare: piastrinopenia (porpora piastrinopenica), neutropenia, polmonite interstiziale, miocardite, pericardite, orchite, ulcere dei genitali



Diagnosi di laboratorio

- Ricerca linfociti atipici (LT)**
- Reazione di Paul-Bunnell:** ricerca Anticorpi eterofili GR pecora
 prima settimana: 40%
 2a-3a settimana: 80-90%
 Positiva per 3 mesi dopo l'esordio.
- Reazione di Paul-Bunnell-Davidsohn:** ricerca Anticorpi eterofili previo adsorbimento del siero su rene di cavia ed emazie di bue (si differenziano da quelli prodotti nel soggetto sano o con malattia da siero).

Mono Test (monospot): più sensibile (1° settimana = >80%)
 Presenza di agglutinine fredde, Ab anti-muscolo liscio, Ab anti-nucleo, positività fattore reumatoide e VDRL

Diagnosi di laboratorio (2)

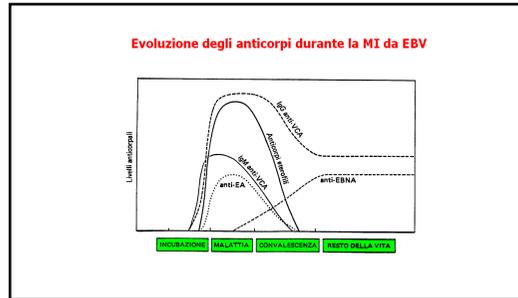
Ricerca anticorpi anti-EBV (IFI, ELISA)

- ✓ IgM e IgG anti-antigene capsidico (**EB-VCA**)
- ✓ IgG anti-antigene nucleare (**EB-NA**)
- ✓ IgG anti-componente diffusa antigenica precoce (**EB-EA**)
 (non sempre ricercati)

Altri metodi utilizzati non di routine
 PCR-EBV su sangue e campioni biotici
 Coltura di EBV su gargarizzato, linfociti circolanti



Antibody specificity	Time of Appearance	% positive in IM	Persistence	Comments
Yield capsid antigens IgM VCA	At clinical presentation	100	4-8 wk	Highly sensitive and specific, major diagnostic utility
IgG VCA	At clinical presentation	100	Lifelong	High titer at presentation and lifelong persistence make IgG VCA more useful as epidemiologic tool than in diagnosis of cases
Early antigens (EA) IgM-D	peaks at 3-4 wk after onset	70	3-6 mo	Correlated with severe disease, also seen in nasopharyngeal carcinoma
Anti-R	2 wk to several months after onset	Low	2mo to 3yr	Occasionally seen with unusually severe or protracted illness, also seen in African Burkitt's lymphoma
IgG anti-EBNA nuclear antigen (EBNA)	3-4 wk after onset	100	Lifelong	Late appearance helpful in diagnosis of heterophile-negative cases
Soluble complement fixing antigens (anti-S) heterophile-negative	3-4 wk after onset	100	Lifelong	Late appearance helpful in diagnosis of cases



- ### Sindromi mononucleosiche
- CMV, HHV-8, Herpes Simplex-1, Adenovirus,
 - Rosolia
 - HIV
 - Toxoplasmosi
 - Angine batteriche Faringotonsillite streptococcica (leucocitosi neutrofila,
 - Difterite
 - Tubercolosi
 - Epatite virale
 - Linfoma
 - Sindromi inf. da farmaci (difenilidantoina e PAS)

- ### Manifestazioni Cutanee
- Virosi esantematiche**
 - Morbillo
 - Rosolia
 - Megaloteritema (Va malattia)
 - Esantema Critico (VI malattia)
 - Echovirus (4, 9, 11, 16)
 - Coxsackie A e B
 - Adenovirus
 - MNI
 - Epatite virale
 - Oftomegalovirus
 - Virus trasmessi da atropodi
 - (Dengue, West Nile, ecc)
 - HIV
 - Batteri**
 - Scarlattina
 - Erisipela
 - Leptospirosi
 - Sifilide 2°
 - Febbre tifoide e paratifi
 - Listeriosi
 - Brucellosi
 - Lyme
 - Sepsi varie
 - Protozoi, Miceti, Chlamidia, Mycoplasmi, Elminti**

Terapia

Riposo a domicilio per 2 settimane
 Terapia generalmente sintomatica
 Nei casi con febbre elevata, essudato faringo-tonsillare spiccato, disfagia, dispnea, linfoadenomegalie voluminose, sindromi neurologiche, miocardite, pericardite, anemia emolitica, piastrinopenia grave:
 - prednisone (20-60 mg/die), a scalare, per 7-14 giorni
 Acyclovir, vidarabina, interferoni (non utili in corso di MNI)
Evitare attività fisica per almeno 4 settimane dalla guarigione.
 Evitare donazione di sangue per almeno 6 mesi dall'inizio della malattia

In Italia soggetta a **Notifica** (Classe 5 Malattie Infettive)
Isolamento non richiesto
Disinfezione continua oggetti contaminati con secrezioni nasali e della gola
Quarantena nessuna
Immunizzazione contatti non richiesta
Indagine sui contatti e sulle fonti non richiesta
Misure in caso di epidemia nessuna
 Misure in caso di disastro: nessuna
 Misure internazionali: nessuna

Mononucleosi	Condizioni associate	Presentazione con quadro di mononucleosi e segni di ipertensione	Caratteristiche distintive	Test diagnostici di routine
EBV	Mononucleosi infettiva	60-90%	Linfadenopatia generalizzata, tonsillite, splenomegalia, linfocitosi atipica, linfocitosi atipica, splenomegalia	Anticorpi anti-EBV (anti-VCA, anti-EA, anti-EBNA)
HCMV	Sindrome omni-mono-nucleosica	5-10%	Epate adenite, linfadenopatia, linfadenopatia, splenomegalia	IgM e IgG anti-HCMV, anti-pneumociti
HHV-8	Linfoma del collo	5%	Linfadenopatia, splenomegalia, linfadenopatia, splenomegalia	IgM e IgG anti-EBV-6
HIV	Sindrome retrovirale acuta (ARS)	<2%	Ultera immunizzazione linfociti atipici, splenomegalia, linfadenopatia, splenomegalia, splenomegalia, splenomegalia	HIV RNA, Anticorpi anti-HIV (ELISA e Western blot)
Herpes simplex di tipo 1	Herpes labiale	<1%	Gingivostomatite, eruzione eruttiva, eruzione eruttiva	Immunofluorescenza diretta su vetrino
Adenovirus	Infelza Sindrome congiuntivale	<1%	La congiuntivite può accompagnare la faringite	ELISA
Immunociti patogeni	Faringite tonsillite, tonsillite di	3-4%	Essendo indistinguibile da quella di origine batterica	Cultura del tampone faringeo
Immunociti patogeni	Malattia esantematica	<1%	Assenza di comparsa di eruzione	Test antigenico rapido
Immunociti patogeni	Trasmissione	<3%	Linfadenopatia sintomatica di piccole dimensioni	IgM e IgG anti-EBV (Western blot)

Incidenza dei disturbi linfoproliferativi EBV-associati post-trapianto nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo e di midollo osseo

Trapianto	Incidenza %
Trapianto d'organo	0.8 - 20
Trapianto di rene	1 - 13
Trapianto di fegato	1 - 2
Trapianto cuore-polmone	4.6 - 9.4
Trapianto di midollo osseo	0 - 4.5
	0 - 0.7
	6.1 - 18.3
	13 - 24

- Età del paziente
- Organo trapiantato
- Regime farmacologico immunosoppressivo utilizzato

Infezioni apparato ematopoietico

Mononucleosi infettiva

- CMV, HIV
- Leishmaniosi
- Toxoplasmosi
- Malaria
- Brucellosi
- Bartonellosi
- Malattia di Lyme
- Peste

CMV

- Beta-herpes virus
- Infezione latente come altri Herpes virus
- Malattia ubiquitaria, in tutte le popolazioni
- La % dei soggetti infetti aumenta con l'età
- Inizia con l'attività sessuale e poi aumenta (50-90% nell'età adulta)

•Isolamento: latte materno, sangue, saliva, liq. seminale, secrezioni vaginali, urina, feci

•Contagio: non contatti casuali ma richiede un'esposizione attraverso contatti intimi e ripetuti (1° decennio, via respiratoria, dopo, anche via sessuale)

Trasmissione: materno fetale, sessuale, trasfusionale, trapianto organo solido

Classificazione

Prevalenza della sieropositività per CMV in varie regioni del mondo

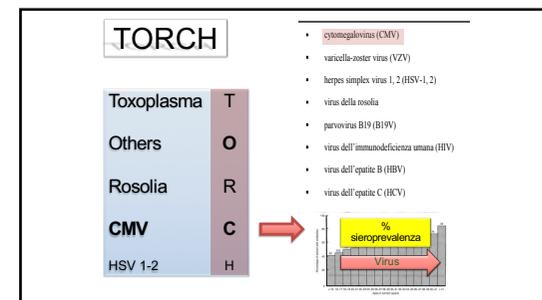
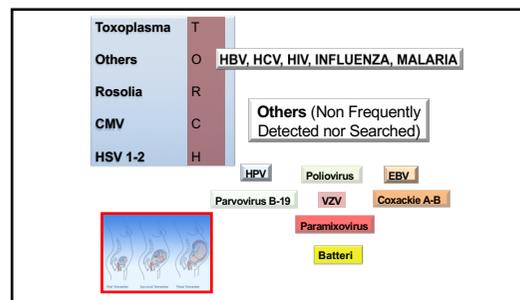
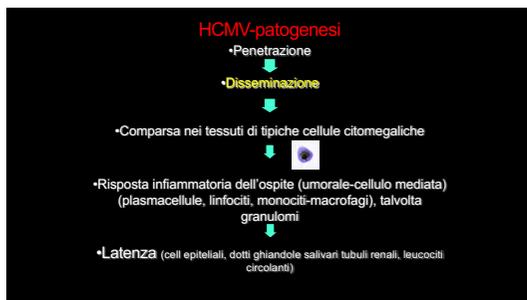
Città	Paesi	%
Lyon	Francia	40
Freiburg	Germania	42
St. Gallena	Svizzera	45
Albany	USA (New York)	45
Melbourne	Australia	54
ER (BO)	Italia (Nord)	71
Houston	USA (Texas)	79
Buenos Aires	Argentina	81
Bari	Italia (Sud)	92
Hong Kong	Cina	94
Sendai	Giappone	96
Manila	Filippine	100
Entebbe	Uganda	100

VIRUS TRASMESSI DA MADRE A FIGLIO SUDDIVISI IN BASE ALLA LORO RILEVANZA CLINICA

Virus a trasmissione verticale

Col. frequenti implicazioni cliniche	Raramente rilevanti dal punto di vista clinico
<ul style="list-style-type: none"> • cytomegalovirus (CMV) • varicella-zoster virus (VZV) • herpes simplex virus 1,2 (HSV-1,2) • virus della rosolia • parvovirus B19 (B19V) • virus dell'immunodeficienza umana (HIV) • virus dell'epatite B (HBV) • virus dell'epatite C (HCV) 	<ul style="list-style-type: none"> • coxsackievirus • echovirus • poliovirus • papillomavirus umano (HPV) • Epstein-Barr virus (EBV) • virus del morbillo • virus della parotite • virus dell'epatite A, E (HAV, HEV)

Tremolada et al, 2008



HCMV Epidemiologia

CMV presente in 1 neonato/100
Toxoplasmosi 1/400
Rosolia 1/5000

- Infezione congenita più frequente
- Principale causa infettiva di danno cerebrale
- Principale causa infettiva di deficit uditivo

Ross DS et al. J Womens Health 2006

Clinica in rapporto all'acquisizione dell'infezione

- **INFEZIONE FETALE:** conseguenza della infezione materna. Prognosi sfavorevole in caso di infezione disseminata.
- **INFEZIONE PERinataLE:** (durante il parto o allattamento) asintomatica nella > parte dei casi. Nei prematuri, può manifestarsi con scarso accrescimento ponderale, linfaden **SORDITA' (10%)**, polmonite interstiziale, microcefalia.
- **FORMA ACQUISITA PRIMARIA :** (anche in gravidanza): Forma mononucleosica, negativa per anticorpi eterofili EBV-associati. Decorso simile alla MNI da EBV.
- **FORMA ACQUISITA SECONDARIA :** (immunodeficienza, trapiantati)

CMV

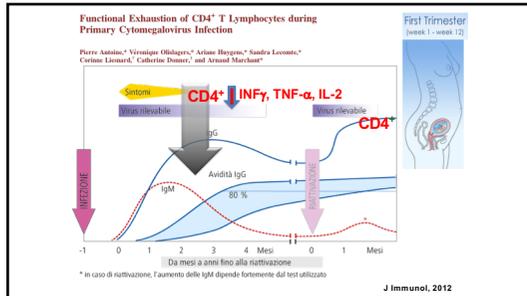
HCMV - Trasmissione

Transplacentare (Infezione Stroma Placentare)

- Giovane età della madre
- Eventuale presenza di MST (gonorrea, vaginosi batteriche)
- Contatto frequente con i bambini

Perinatale durante il parto o allattamento: asintomatica nella > parte dei casi. Nei prematuri, può manifestarsi con scarso accrescimento ponderale, linfadenopatia, splenomegalia, ittero, polmonite interstiziale, microcefalia.

Postnatale: primaria e Secondaria Acquisita)



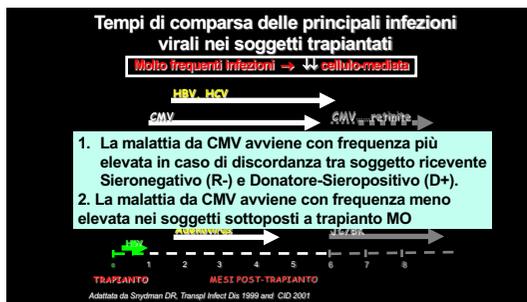
Segni e sintomi clinici in corso di infezione acuta da EBV e da HCMV nell'immunocompetente

Segni e sintomi	EBV %	HCMV %
Febbre	93	75
Faringite	87	5
Mialgie	20	36
Artralgie	2	17
Cefalea	36	14
Rash	10	2
Epatomegalia	11	10
Splenomegalia	51	3
Linfadenomegalia	95	24
Transamiasi	90	69
Icttero	5	24

Riattivazione infezione da CMV

1. **Trapiantato** e 2. **Immunocompromesso**

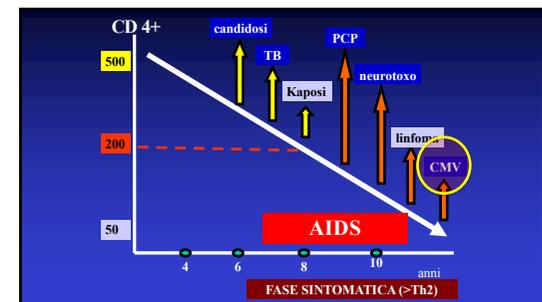
- Trapianto allogenico midollo osseo (TAMO) o cell staminali. Rischio 5-13 settimane post-trapianto: polmonite interstiziale, elevata letalità (86%)
- Trapianto organo solido (TOS): rischio tra 1-4 mesi dopo il trapianto dopo farmaci immunosoppressori. Febbre con leucopenia, epatite, polmonite esofagite, gastrite, colite
- Trapianto cardiaco: aterosclerosi accelerata, rigetto acuto



Riattivazione infezione da CMV

2. **Immunocompromesso (HIV, altre condizioni)**

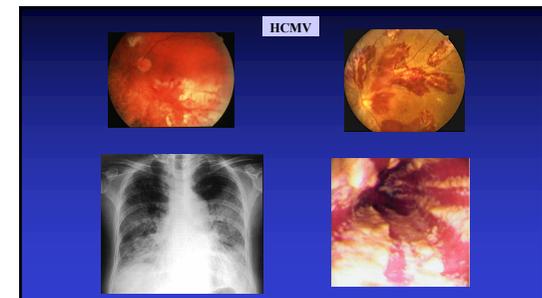
Corioretinite, esofagite, polmonite, colite, encefalite, neurite, poliradiculopatia

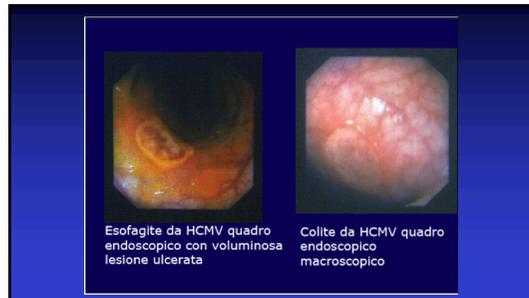


- CONDIZIONI CLINICHE AIDS-DEFINENTI CDC '93 STADIO C**
- Candidosi bronchi, trachea o polmoni
 - Candidosi esofagea
 - Carcinoma della cervice invasivo
 - Coccidiomicosi, disseminata o extrapolmonare
 - Criptococcosi extrapolmonare
 - Criptosporidiosi, cronica intestinale (>1mese)
 - **Malattia da citomegalovirus (oltre a fegato, milza o linfonodi)**
 - **Retinite da citomegalovirus (con perdita del visus)**
 - Istosporiosi disseminata o extrapolmonare
 - Isosporiasi cronica intestinale (>1mese)
 - Sarcoma di Kaposi
 - Linfoma di Burkitt
 - Linfoma primario encefalico
 - *Mycobacterium avium* complex o *Mycobacterium Kansasi* a localizzazione disseminata o extrapolmonare
 - *Mycobacterium tuberculosis* qualsiasi localizzazione
 - Polmonite da *Pneumocystis carinii*
 - Polmonite ricorrente
 - Leucoencefalopatia multifocale progressiva
 - Setticemia da salmonella, ricorrente
 - Toxoplasmosi encefalica
 - Wasting syndrome HIV correlata

CMV malattia sistemica

Manifestazione clinica	Prevalenza	Sintomi
Malattia oculare	80-85%	Riduzione del visus; febbre
Malattia gastrointestinale	Retinite: 10-15%	Disfasia
	Esofagite	Disfasia
	Colite	Diarrea, dolori addominali
	Gastrite	Epatomegalia
	Colangite	Febbre; dolore, ittero
Malattia del sistema nervoso centrale e periferico	1-3%	
	Menorrea	Disestesie; febbre; cefalea; sintomi psichiatrici
	Polmonite	
	Encefalite	
Altre localizzazioni	< 5%	
	Epatite	Ipotensione; amil-Addison
	Surrenalite	Febbre; disuria
Patologia da immunoricostruzione	?	interstiziopatia
	Vitrite	Riduzione del visus





DIAGNOSTICA NEL PAZIENTE IMMUNOCOMPROMESSO

- 1) **Viremia** → quantificazione delle particelle virali infettanti veicolate in circolo dai leucociti polimorfonucleati (PMN)
- 2) **Antigenemia** → quantificazione dei PMN che veicolano la fosfoproteina strutturale pp65 –pp72 di CMV, dotata di uno spiccato tropismo per il nucleo
- 3) **DNA-emia** → ricerca e quantificazione del genoma virale contenuto nei PMN o in campioni di sangue intero
- 4) **RNAemia** → ricerca dei trascritti virali (RNA messenger) in campioni di sangue intero (si esegue raramente)

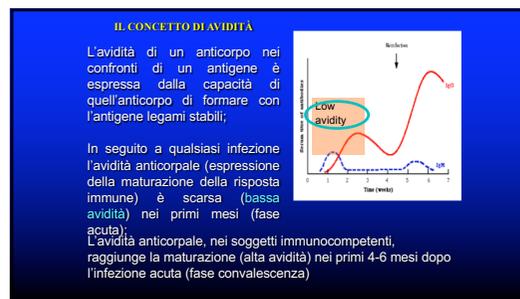
Soggetti Immunocompetenti

Diagnosi

- IgM – IgG (fare differenziazione)
- **Avidità**
- Nel feto: amniocentesi dopo 21 settimane. Ricerca diretta del virus (casi particolari, inclusa gestante)



- 1 Rischio di infezione primaria e non primaria da CMV ???
- 2 Infezione in atto ???
Infezione recente ???
Fase tardiva di infezione ???
- 3 IgM persistenti ?????
- 4 Falsa positività per le IgM ???



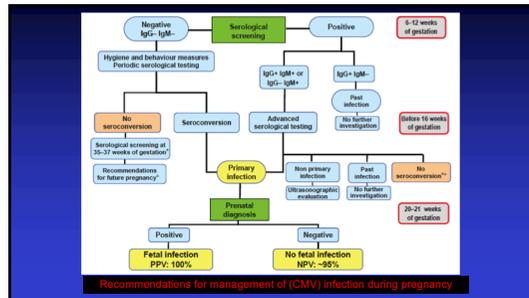
RISPOSTA PRIMARIA	RISPOSTA SECONDARIA
AVIDITÀ ANTICORPALE	AVIDITÀ ANTICORPALE
BASSA ⇒ ⇒ ⇒ ⇒	MEDIA ⇒ ⇒ ⇒ ⇒
	ALTA

Maturazione della risposta immune

La maturazione della risposta anticorpale IgG varia notevolmente da individuo ad individuo. Molti pazienti con infezioni acute inoltre, possono avere un test di avidità "borderline" anche dopo 6 mesi dall'infezione.

...anche 1 anno nelle donne gravide (Peyron et al; 2007)

Petersen, J Clin Microbiol 2005.

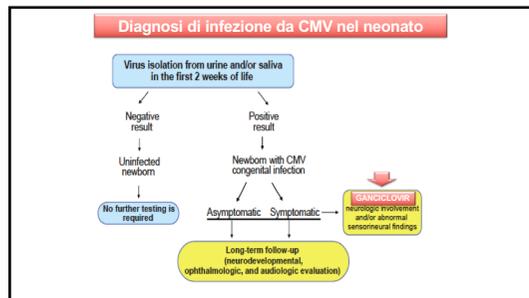
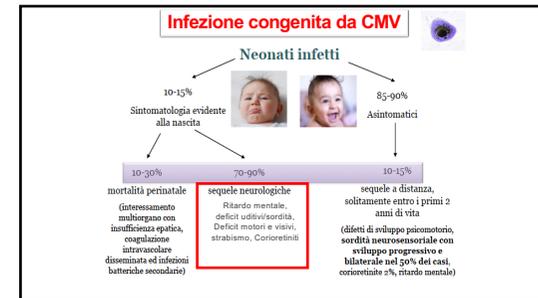


Infezione Materna

1. **Immunoglobuline** ev, mensilmente, (riduce la possibilità di trasmissione al feto)
2. Se sospetto di infezione fetale da CMV, **la a dosaggi più elevati, ripetendoli se anomalie fetali all'ecografia**. La cura è mirata a fornire al bimbo stesso gli anticorpi necessari per contrastare attività virale e impedire la comparsa di problemi gravi.

Infezione Neonatale

Ganciclovir (6 mg/kg x 2/die) precocemente e per 6 settimane, per inibire completamente la replicazione virale.
Valganciclovir (15 mg/kg x 2 /die)



Problematiche per:
Profilassi Donna con infezione 1°
 (Ig-antiCMV, valacyclovir)
Trapaniti
TERAPIA

INFEZIONE DA CMV
Terapia

- Paziente immunocompetente: nessuna terapia
- Paziente immunocompromesso: terapia antivirale
- Donna in gravidanza: nessuna terapia (teratogenicità ed embriossicità farmaci)

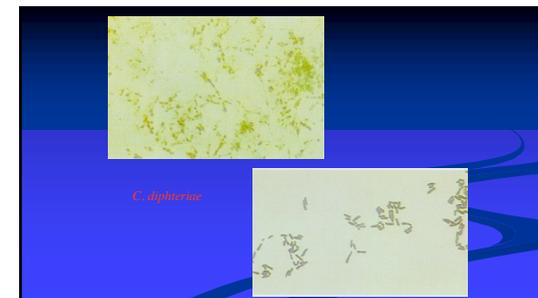
Eritematoso (angina rossa)	Adenovirus, 17 Ortomicrovirus Coronavirus Paramyxovirus	Esordio graduale, faringe iperemico, ipertrofia tonsillare, rara linfadenopatia
Essudativa (>30%) 5-10 anni Stretto contatto	SBEQA, Stafilococco, H. influenzae, Mycoplasma, virus, funghi, CMV, HIV (raro)	Esordio brusco, faringe iperemico, essudato "biancastro", ipertrofia tonsillare, linfadenopatia dolente
Pseudomembranosa	Difterite Mononucleosi infettiva	Essudato abbondante, fibrinoso, aderente ai plastroni tonsillari e faringe Essudato loggia tonsillare che gli rischiava
Vescicolare	Coxsackie A	Herpangina
Ulceronecrotica	Multipia	Empoatiti ed ID (Plaut Vincent, Duguet)

Clinica

- Angina difterica (la più frequente)
- Laringite difterica (prima infanzia, "croup")
- Rinite difterica (lattante)
- Difterite in altre sedi: cutanea (rara), congiuntiva, mucosa orale, ecc.

Complicanze

- Cardiache (Miocardite tossica)
- Neurologiche



Approccio diagnostico

- Esame batterioscopico del materiale prelevato dalla lesione
- Es. batteriologico (Leffler, Pergola, Muller, etc)
- PCR (ceppi tossigeni)
- Shick

Terapia

- Siero antitossinico (1000 U.I./Kg, I.M fino a 120.000 U.I)
- Ig umane, se disponibili
- Penicillina G



Virus	<40
-rhinovirus	20
-coronavirus	>5
-adenovirus	5
-HSV 1 e 2	4
-influenza	2
-parainflue	2
-coxsackie	<1
-EBV	<1
-CMV	<1
Streptococ	15-30*
Altri batteri	<10
-streptococ	5-10
-Corynebact	2
-moraxella	<1
-Corynebact	<1
-Neisseria	<1
-Arcanobact	<1
Unito e Sc.	<1
-Mycoplasma	<1
Schistosoma	30
In età pedi	5%

Fig. 6-6. Typical appearance of follicular tonsillitis.

Clinica Faringotonsilliti

Sintomi	Batteriche	Virali
Febbre	++	2
Iponemia faringea	++	9%
Ipertrofia tonsillare	++	++
Linfoadenopatia	++	2
Essudato purulento	+++	2
Atonia distonia	+	9%
Tosse	+	++
Anoressia	++	+
Irritabilità /sonnolenza	infanzia	infanzia