



Il virus di Epstein-Barr (EBV) è l'agente patogeno responsabile della mononucleosi infettiva (IM) e implicato nel linfoma di Burkitt (BL), nel carcinoma nasofaringeo (NPC) e nella sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X (XLP). Il virus EBV è un *herpesvirus* patogeno per l'uomo. Poiché ha diffusione ubiquitaria, infetta circa il 95% degli individui nel corso della vita in tutto il mondo. Il DNA di EBV è composto da una doppia elica di circa 172 kb di lunghezza. La via principale di trasmissione di EBV è quella orale. Il virus EBV si replica nell'epitelio orofaringeo e viene liberato nella saliva dai linfociti B infettati. Durante l'infanzia, l'infezione primaria con EBV è spesso asintomatica. Durante l'adolescenza o l'età adulta, viene contratta generalmente mononucleosi infettiva conclamata. In seguito all'infezione primaria, il virus resta latente per tutta la vita.

La diagnosi della mononucleosi infettiva si basa sulla sintomatologia (caratterizzata da mal di gola, febbre, linfadenopatia e malessere generalizzato), associata a riscontri ematologici (linfocitosi) e sierologici (presenza di anticorpi eterofili circolanti e/o anticorpi diretti contro proteine specifiche di EBV). Numerosi agenti patogeni di malattie infettive possono causare una sintomatologia simile a quella della mononucleosi infettiva (*Citomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, virus dell'epatite, virus dell'immunodeficienza umana etc). Il termine sindrome da mononucleosi è spesso impiegato fino a quando viene identificato l'agente etiologico specifico. Generalmente si conferma la diagnosi di mononucleosi infettiva acuta da EBV con un test anticorpale.

Da un punto di vista sierologico, **l'infezione primaria da EBV è definita dall'apparizione precoce di IgM anti-VCA**. Quasi contemporaneamente, si osserva un aumento delle IgG anti-VCA. **La maggior parte (> 80%) dei pazienti sintomatici affetti da mononucleosi infettiva presenta livelli molto elevati di IgG e IgM anti-VCA al primo test. Le IgM anti-VCA scompaiono dal circolo nel corso di due o tre mesi dopo l'inizio della malattia, mentre le IgG persistono indefinitamente negli individui normali.** La maggioranza dei pazienti sviluppa anticorpi anti-EA(D) in modo transitorio, ma le IgG anti-antigene nucleare del virus di Epstein-Barr (Epstein-Barr nuclear antigen, EBNA-1) compaiono nella circolazione diverse settimane o mesi dopo l'inizio della malattia e persistono per anni o addirittura per tutta la vita. Nei pazienti sintomatici affetti da mononucleosi infettiva, la rilevazione delle IgG anti-EBNA-1, in parallelo con quella di IgM e IgG anti-VCA, è utile per distinguere lo stadio precoce della convalescenza dalla fase acuta della malattia. **Un aumento dei livelli di IgG anti-EBNA-1 può indicare progressione della mononucleosi infettiva da convalescenza precoce ad avanzata.** Un aumento dei livelli di IgG anti-VCA indica fase acuta dell'infezione, mentre un aumento dei livelli di IgM anti-VCA può indicare progressione dalla fase di incubazione a quella acuta della malattia. Allo stesso modo una diminuzione dei livelli di IgM anti-VCA può indicare progressione dell'infezione dalla fase acuta a quella di risoluzione. La presenza di IgG anti-EBNA nei soggetti adulti sani indica avvenuta esposizione ad EBV; quella delle IgG anti-VCA indica esposizione ad EBV, sotto forma sia di infezione primaria silente, sia di avvenuta esposizione.

A causa della complessa relazione esistente tra reazione dell'ospite al virus EBV e sintomatologia, la sorveglianza dell'andamento dei livelli di anticorpi anti-EBV può essere utile per la diagnosi di infezione da EBV. I livelli individuali degli anticorpi specifici non sono necessariamente indicativi di malattia, ma possono avere significato diagnostico quando si seguono i profili delle risposte anticorpali. I profili delle risposte anticorpali per i diversi antigeni di EBV dimostrano un andamento caratteristico per l'infezione primaria silente, per quella latente persistente e per ciascuna delle infezioni associate ad EBV.

Bibliografia

J Clin Microbiol. 2009 Oct;47(10):3204-10. doi: 10.1128/JCM.00164-09. Epub 2009 Aug 5. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. Klutts JS, Ford BA, Perez NR, Gronowski AM.

Br J Haematol. 2012 Mar;156(6):719-29. Burkitt Lymphoma: the role of Epstein-Barr virus revisited. Grömminger S, Mautner J, Bornkamm GW.

Pediatr Rev. 2011 Sep;32(9):375-83; quiz 384. doi: 10.1542/pir.32-9-375. Epstein-Barr virus. Jenson HB.

Clin Microbiol Infect. 2009 Nov;15(11):982-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03033.x. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. Shah KM, Young LS.

Annu Rev Pathol. 2006;1:375-404. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. Kutok JL, Wang F.

Ricerca di anticorpi o Mono-Test?

Il Mono-test è un test rapido che è stato utilizzato per il supporto alla diagnosi di infezioni da EBV che sta cadendo progressivamente in disuso a causa delle insufficienti *performace* diagnostiche, in particolare in termini di sensibilità e specificità. Esistono una serie di motivi per preferire la ricerca specifica di anticorpi al test rapido:

- La ricerca degli anticorpi specifici VCA IgM consente di rilevare precocemente e con elevata sensibilità e specificità le infezioni da EBV, supportando il sospetto clinico con un dato di laboratorio oggettivo, anche nelle primissime fasi dell'infezione.
- La ricerca degli anticorpi specifici EBNA IgG e VCA IgG, che persistono per tutta la vita a seguito di una infezione primaria, consente nei soggetti in fase acuta di stadare l'infezione, prevedendo la progressione della convalescenza del soggetto.
- La ricerca degli anticorpi EA IgG, che di norma compaiono in maniera transitoria nella fase acuta dell'infezione primaria, consente di distinguere le infezioni primarie dalle eventuali riattivazioni virali supportando la prognosi favorevole. La eventuale persistenza e/o ricomparsa a distanza dall'infezione consente di valutare la cronicizzazione e l'eventuale comparsa di patologie EBV associate.

Schema interpretativo della sierologia EBV correlata:

VCA IgM	VCA IgG	EBNA IgG	EA IgG	
Quadro sierologico standard			Su richiesta	
-	-	-	-	Assenza di contagio.
++	+/-	-	-	Infezione primaria: incubazione/malattia. VCA IgM in titoli elevati.
+++	++	-	+	Infezione primaria: malattia. Comparsa di EA IgG e VCA IgG.
++	+++	+	+++	Progressione verso la convalescenza. Comparsa di EBNA IgG.
+	+++	++	++	Convalescenza. Aumento di EBNA IgG rispetto ad VCA IgG. Scomparsa delle EA IgG.
-	+++	+++	+	A molte settimane di distanza scomparsa di VCA IgM.
-	+/-	++	-	Soggetti normali con esposizione remota. Presenza dei soli VCA IgG e EBNA IgG. I titoli relativi possono variare da soggetto a soggetto.