

# Mononucleosi e linfoma di Hodgkin

**Alessio Della Mattia**

Medico tirocinante, Università degli Studi di Udine

**Mauro Marin**

Medico di medicina generale, Pordenone, AIMEF

*L'infezione latente da virus di Epstein-Barr sarebbe associata a un aumento del rischio di comparsa del linfoma di Hodgkin. Se l'ipotesi fosse confermata da ulteriori studi, potrebbero aprirsi nuovi scenari terapeutici*

**E**siste una correlazione tra mononucleosi da virus di Epstein-Barr e successivo sviluppo di linfoma di Hodgkin? (*Ann Hematol* 2006, 85: 463-8). Recentemente è stato stimato un rischio di sviluppare un linfoma di Hodgkin dopo mononucleosi nell'ordine di 1 caso su 1.000. Il virus di Epstein-Barr (EBV) sembra avere un ruolo nella patogenesi e nella prognosi del linfoma di Hodgkin (*N Engl J Med* 2003; 349: 1324-32).

L'EBV è un herpes virus che infetta oltre il 90% degli adulti, si trasmette tramite la saliva e le secrezioni orofaringee ed è l'agente eziologico responsabile della mononucleosi infettiva.

La mononucleosi infettiva può presentarsi in forma asintomatica o con faringite lieve, caratteristica dei neonati e dei bambini, o in forma tipicamente sintomatica, comune nei giovani-adulti, dopo un periodo di incubazione di 4-6 settimane, con febbre, faringite, linfadenopatie - soprattutto laterocervicali - epato-splenomegalia, astenia. La diagnosi si pone mediante il rilievo sierologico degli anticorpi specifici anti-EBV IgM e attualmente non esiste un trattamento antivirale specifico.

## ■ Linfoma di Hodgkin

Il linfoma di Hodgkin (LH) rappresenta il 25% di tutti i linfomi, l'1% di tutte le neoplasie maligne, mostra un'incidenza di 8.000 nuovi casi/anno, che corrisponde nel mondo occidentale a 3 nuovi casi per 100.000 abitanti, con una mortalità che si attesta attorno a 0.55 per 100.000 abitanti. Colpisce prevalentemente i giovani-adulti in più del 40% dei casi, con un picco d'incidenza maggiore tra i 15-30 anni e un secondo picco tra i 60-74 anni d'età.

Clinicamente la neoplasia può presentarsi in forma di varietà A (asintomatica) o varietà B (febbre o febricola, sudorazioni profuse, calo ponderale, prurito sine materia).

All'esame obiettivo si notano linfadenomegalie asimmetriche, soprattutto in sede latero-cervicale (90%), e nei giovani-adulti anche in sede mediastinica (76%) o lombo-aortica (49%).

Alla palpazione si presentano delle masse linfonodali indolenti, tendenzialmente riunite in pacchetti, duri, ipomobili sui piani profondi e superficiali, con cute sovrastante solitamente normale.

Localizzazioni extranodali possono essere quelle polmonari, mediastiniche (con reperto di tosse secca e dispnea) anche di notevoli dimensioni (bulky) con diametro >6 cm ed epatiche. Infiltrazione ossea e osteomidollare può essere presente da diffusione del linfoma rispettivamente per continuità o per via ematogena.

La diagnosi è istologica, in base alla biopsia linfonodale che identifica la tipica cellula di Reed-Stemberg.

Il linfoma di Hodgkin può presentare quattro sottotipi cellulari: sclerosi nodulare 50-70%, cellularità mista 15-35%, prevalenza linfocitaria 5% e deplezione linfocitaria 4%.

La stadiazione segue la classificazione in quattro stadi di Ann-Arbor (*tabella 1*) e viene stabilita attraverso diverse indagini strumentali (Rx torace, ecografia addominale, TAC linfonodale, scintigrafia ossea, PET, biopsia ossea, linfangiografia).

La terapia si basa su vari schemi di radioterapia, chemioterapia e radiochemioterapia; l'85% dei pazienti è curabile. L'impostazione del trattamento viene stabilita valutando i fattori prognostici e lo stadio della malattia (*tabella 2*). L'approccio terapeutico deve comunque essere aggressivo fin dall'inizio, soprattutto se coesistono fattori prognostici sfavorevoli (*tabella 3*). Nel 35% dei casi si osservano ricadute; la percentuale di guarigione dei pazienti allo stadio I e II è circa del 90%, mentre allo stadio III e IV si è in grado di ottenere una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 60-70%.

**Tabella 1**

### Stadiazione dei linfomi di Hodgkin

Stadio	Caratteristiche
I	Interessamento di una singola regione linfonodale o di un singolo organo extralinfatico (I E)
II	2 o più regioni linfonodali poste entrambe sopra o sotto diaframma. Eventualmente, interessamento extralinfatico contiguo (II E)
III	Interessamento di regioni linfonodali poste da ambo i lati del diaframma. III E se interessa anche la milza III ES se esteso a un organo linfatico contiguo
IV	Interessamento ad uno o più organi extralinfatici, con o senza interessamento linfonodale

*La sottoclassificazione E indica l'interessamento extralinfonodale dell'aerea adiacente a una struttura linfonodale coinvolta dalla malattia*

Tabella 2

## Schemi terapeutici del linfoma di Hodgkin

Schema terapeutico	Indicazioni
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadio I e II in paziente con fattori di rischio standard</li> <li>• Irradiate tutte le stazioni linfonodali sopradiaframmatiche o sottodiaframmatiche o entrambe</li> </ul>
Chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenza di uno o più fattori di rischio</li> <li>• Stadio avanzato</li> </ul>
Chemioradioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastino "bulky"</li> </ul>
Trapianto autologo di midollo osseo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti in remissione completa, che all'esordio presentavano una situazione clinicamente sfavorevole</li> <li>• Pazienti che ricadono in tempi brevi dalla remissione completa</li> <li>• Pazienti che presentano una scarsa risposta alla terapia di prima linea</li> </ul>

Tabella 3

## Fattori prognostici sfavorevoli

Stadio	• III o IV
Varietà clinica	• B
Istotipo	• Deplezione linfocitaria
Età	• >60 anni
Linfoma rilevante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastino "bulky"</li> <li>• Grande e molteplice interessamento splenico</li> <li>• 4 o più stazioni linfonodali interessate</li> </ul>

## ■ Relazione tra virus di Epstein-Barr e linfoma di Hodgkin

La partecipazione del virus di Epstein-Barr nella patogenesi del linfoma di Hodgkin è stata suggerita da diversi studi. È stata identificata un'infezione latente da EBV nel 41% dei casi di linfoma di Hodgkin.

La cellula tumorale caratteristica del linfoma di Hodgkin, detta di Reed-Stenberg (HRS), espone una forma di tipo II di stato latente con l'espressione virale dell'antigene limitata all'antigene nucleare di EBV (EBNA) 1, proteina latente della membrana LMP1 e LMP2 così come i trascritti dell'EBV-RNA codificato EBER1 ed EBER2.

LMP1 è il maggiore effettore del cambiamento cellulare virus-indotto. Gli effetti di trasformazione di LMP1 e la sua elevata espressione nella cellula di Reed-Stenberg dei linfomi di Hodgkin EBV-associati implicano un ruolo per questa proteina nella pato-

genesi di linfomi di Hodgkin EBV-positivi e suggeriscono importanti differenze biologiche nei LH che possono essere dipendenti dalla condizione del virus di Epstein-Barr.

Molti studi riportano un effetto prognostico significativo dell'infezione da EBV in sottogruppi dei linfomi di Hodgkin:

■ in pazienti con linfoma di Hodgkin la positività ad EBV è correlata con una sopravvivenza minore rispetto ai pazienti EBV negativi (*Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 805-23);

■ è stata dimostrata una relazione età-dipendente tra EBV e linfoma di Hodgkin, con una sopravvivenza aumentata per i pazienti EBV-negativi se paragonati con gli EBV-positivi, limitatamente ai pazienti con età avanzata (*Blood* 2005; 106: 2444-51).

■ è stata invece riportata che la positività a EBV è correlata a una prognosi favorevole, limitatamente alle categorie dei maschi e giovani adulti (*Annals of Oncology* 2003; 14: 282-90). Altri studi su coorti più grandi hanno dimostrato una correlazione negativa fra lo status di EBV e la sopravvivenza generale, specialmente in pazienti in stadio avanzato e varietà a sclerosi nodulare (*Ann Hematol* 2006; 85: 463-8).

I pazienti EBER-positivi paragonati con gli EBER-negativi, con linfoma di Hodgkin, hanno più probabilità di presentare il sottotipo a varietà mista (56.5% vs 24.2%,  $p=0.014$ ). I linfomi di Hodgkin EBER-positivi presentano una maggiore prevalenza di stadi avanzati (stadio III+IV) al momento della diagnosi (73.9% vs 45.5%,  $p=0.034$ ).

I pazienti EBER-negativi o LMP1-negativi presentano sopravvivenza più favorevole rispetto ai pazienti EBER-positivi o LMP1-positivi in un gruppo d'età superiore a 25 anni.

## ■ Conclusioni

I pazienti con linfoma di Hodgkin più giovani (età <25 anni) con infezione latente da EBV tendono ad avere una maggiore sopravvivenza, mentre i pazienti con età >25 anni con infezione da EBV tendono ad avere una minore sopravvivenza. Va rilevata la tendenza generale a una sopravvivenza minore per i pazienti EBER-positivi, dato che potrebbe essere imputato alla più alta frequenza di fattori prognostici, quali il sesso maschile, l'età avanzata, lo stadio avanzato di malattia in questo sottogruppo di pazienti. La positività per EBER è stata infatti osservata più frequentemente nel sottotipo a cellularità mista (MC) e negli stadi avanzati.

L'infezione da virus di Epstein-Barr è associata a una varietà di disordini linfoproliferativi, come il linfoma di Burkitt, linfoma periferico a cellule T e linfoma di Hodgkin. La cellula di Reed-Stenberg mostra una forma di latenza di tipo II con espressione di EBER e LMP1. Considerando la forte espressione di LMP1 nella cellula di Reed-Stenberg, è probabile che LMP1 sia un fattore patogenetico del linfoma di Hodgkin EBV-positivo.

LMP1 funziona come recettore essenzialmente attivato del TNF e molti degli effetti di trasformazione fenotipica e di crescita di LMP1 sono il risultato della sua capacità di attivare una varietà di vie di segnali, includendo NF-KB. L'attivazione di NF-KB è una caratteristica della cellula di Reed-Stenberg con conseguente sovraespressione osservata in cellule di linfonodi infiltrate dal linfoma di Hodgkin. È stata riportata un'implicazione di NF-KB sia nell'induzione della proliferazione cellulare che nell'inibizione dell'apoptosi nelle cellule di Reed-Stenberg (*Int J Hematol* 2003; 77:330-5). Considerando l'influenza delle proteine latenti di EBV e il loro ruolo potenziale nel corso e nelle caratteristiche della malattia, potrebbe aprirsi un nuovo scenario per lo studio di nuove terapie mirate.