

**MALATTIE INFETTIVE
E
PARASSITARIE**

Tabella 9.1 - Fonti di mortalità globale

Patologia	Morti per anno
→ Malattie cardiovascolari	12×10^6
Diarree (Rotavirus, virus tipo Norwalk <i>Salmonella, Shigella, E. coli</i>)	5×10^6
→ Cancro	4.8×10^6
Polmonite	4.8×10^6
Tubercolosi	3×10^6
→ Malattie polmonari croniche ostruttive	2.7×10^6
Morbillo	1.5×10^6
Malaria	$1-2 \times 10^6$
Epatite B	$1-2 \times 10^6$
Tetano (neonatale)	775×10^3
Pertosse	500×10^3
→ Mortalità in corso di parto	500×10^3
AIDS	200×10^3
Schistosomiasi	200×10^3
Amebiasi	$40-110 \times 10^3$
Anchilostomiasi	$50-60 \times 10^3$
Rabbia	35×10^3
Tifo	25×10^3
Febbre gialla	25×10^3
Tripanosomiasi africana (malattia del sonno)	20×10^3
Ascaridiasi	20×10^3

MALATTIE INFETTIVE

- 1) L'organismo deve essere costantemente ritrovato nella lesione caratterizzante la malattia
- 2) Il microorganismo deve poter essere isolato da singole colonie coltivate su mezzo solido
- 3) L'inoculazione del microorganismo in un animale da esperimento deve causare la malattia
- 4) Dalle lesioni causate nell'animale deve poter essere re-isolato lo stesso microorganismo

Tabella 9–1. DODICI DELLE MAGGIORI SCOPERTE NEL CAMPO DELLA PATOGENESI DA MICROBI

Anno	Ricercatore	Scoperta
1796	Jenner	Vaccinazione contro il vaiolo
1865	Pasteur	Viene provata la teoria del germe ed inizia la moderna biologia
1882	Koch	Criteri per l'identificazione di un agente eziologico
1884	Metchnikoff	Descrizione della fagocitosi da parte dei macrofagi
1902	Ross	Identificazione della zanzara vettrice del Plasmodium falciparum
1906	Ehrlich	Descrizione di agenti chemioterapici
1908	Ellerman e Bang	Oncogenesi virale nei polli
1933	Lancefield	Sierotipizzazione dei microrganismi e associazione di cloni microbici con la malattia
1945	Avery	Identificazione del DNA come materiale genetico ed inizio della biologia molecolare
1949	Enders	Coltura dei virus e produzione di un vaccino anti-polio
1984	Montagnier e Gallo	Identificazione di HIV quale causa di AIDS
1997	Venter	Determinazione del genoma di <i>Haemophilus influenzae</i>

Tabella 9-2. ALCUNI AGENTI INFETTIVI IDENTIFICATI RECENTEMENTE

Anno	Agente infettivo	Malattia
1973	Rotavirus	Diarrea infantile
1975	<i>Cyptosporidium parvum</i>	Diarrea acuta e cronica
1977	Virus Ebola	Febbre emorragica epidemica
	Virus Hantaan	Febbre emorragica con patologia renale
	<i>Legionella pneumophila</i>	Polmonite dei legionari
	<i>Campylobacter jejuni</i>	Enterite
1980	HTLV-I	Linfoma o leucemia a cellule T
1981	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sindrome dello shock tossico
1982	HTLV-II	Leucemia a cellule capellute
	<i>Escherichia coli</i> 0157:H7	Colite emorragica e sindrome uremico-emolitica
	<i>Borrelia Burgdoferi</i>	Malattia di Lyme
1983	HIV	AIDS
	<i>Helicobacter pylori</i>	Gastrite cronica
1985	<i>Enterocytozoon bienensei</i>	Diarrea cronica
1988	HHV-6	Roseola o exanthema subitum
	Epatite E	Epatite entericamente trasmessa
1989	Epatite C	Epatite non -A, non -B
	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Ehrlichiosi umana
1992	<i>Vibrio cholerae</i> 0139	
	<i>Bartonella henselae</i>	Malattia da graffio di gatto
1993	<i>Encephalitozoon cunicoli</i>	Infezioni opportunistiche
1995	HHV-8	Sarcoma di Kaposi in AIDS

HHV, herpes virus umano; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HTLV, virus linfotropico umano delle cellule T.
Fornito da Lederberg J: Infectious disease: an evolutionary paradigm. Emerg Infect Dis 3: 417, 1997.

Tabella 9-3. CATEGORIE DEGLI AGENTI PATOGENI UMANI

Classe tassonomica	Dimensioni	Sito di propagazione	Specie	Malattie correlate
Virus	20-30 nm	Intracellulare obbligato	Poliovirus	Poliomielite
Clamidia	200-1000 nm	Intracellulare obbligato	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Tracoma
Rickettsia	300-1200 nm	Intracellulare obbligato	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Tifo
Mycoplasma	125-350 nm	Extracellulare	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Polmonite atipica
Batteri, spirochete, micobatteri	0,8-15 µm	Cutaneo	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Infezioni cutanee
		Mucoso	<i>Vibrio cholerae</i>	Colera
		Extracellulare	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Polmonite
		Intracellulare facoltativo	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tubercolosi
Funghi imperfetti	2-200 µm	Cutaneo	<i>Tricophyton spp</i>	Tinea pedis ("piede d'atleta")
		Mucoso	<i>Candida albicans</i>	Mughetto
		Extracellulare	<i>Sporotrix schenckii</i>	Sporotricosi
		Intracellulare facoltativo	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Istoplasmosi
Protozoi	1-50 µm	Mucoso	<i>Giardia lamblia</i>	Giardiasi
		Extracellulare	<i>Trypanosoma gambiense</i>	Malattia del sonno
		Intracellulare facoltativo	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Malattia di Chagas
		Intracellulare obbligato	<i>Leishmania donovani</i>	Kala-azar
Elminti	3 mm - 10 m	Mucoso	<i>Enterobius vermicularis</i>	Ossiuriasi
		Extracellulare	<i>Wucheria bancrofti</i>	Filariosi
		Intracellulare	<i>Trichinella spiralis</i>	Trichinosi

Il microrganismo deve:

- Entrare nel corpo
- Aggirare le **molte difese** dell'ospite
- Adattarsi a crescere nell'ambiente umano
- Parassitare gli organi

Tabella 9.2 - Difese dell'ospite contro le infezioni

Cute

Lacrime

Flora batterica normale

Acido gastrico

Bile

Secrezioni salivari e pancreatiche

Sistema di filtro del nasofaringe

Tappeto mucociliare

Secrezioni bronchiali, cervicali, uretrali e prostatiche

Granulociti neutrofili

Monociti

Fattori del complemento

Sistema monocitico-macrofagico

Immunoglobuline

Immunità cellulo-mediata

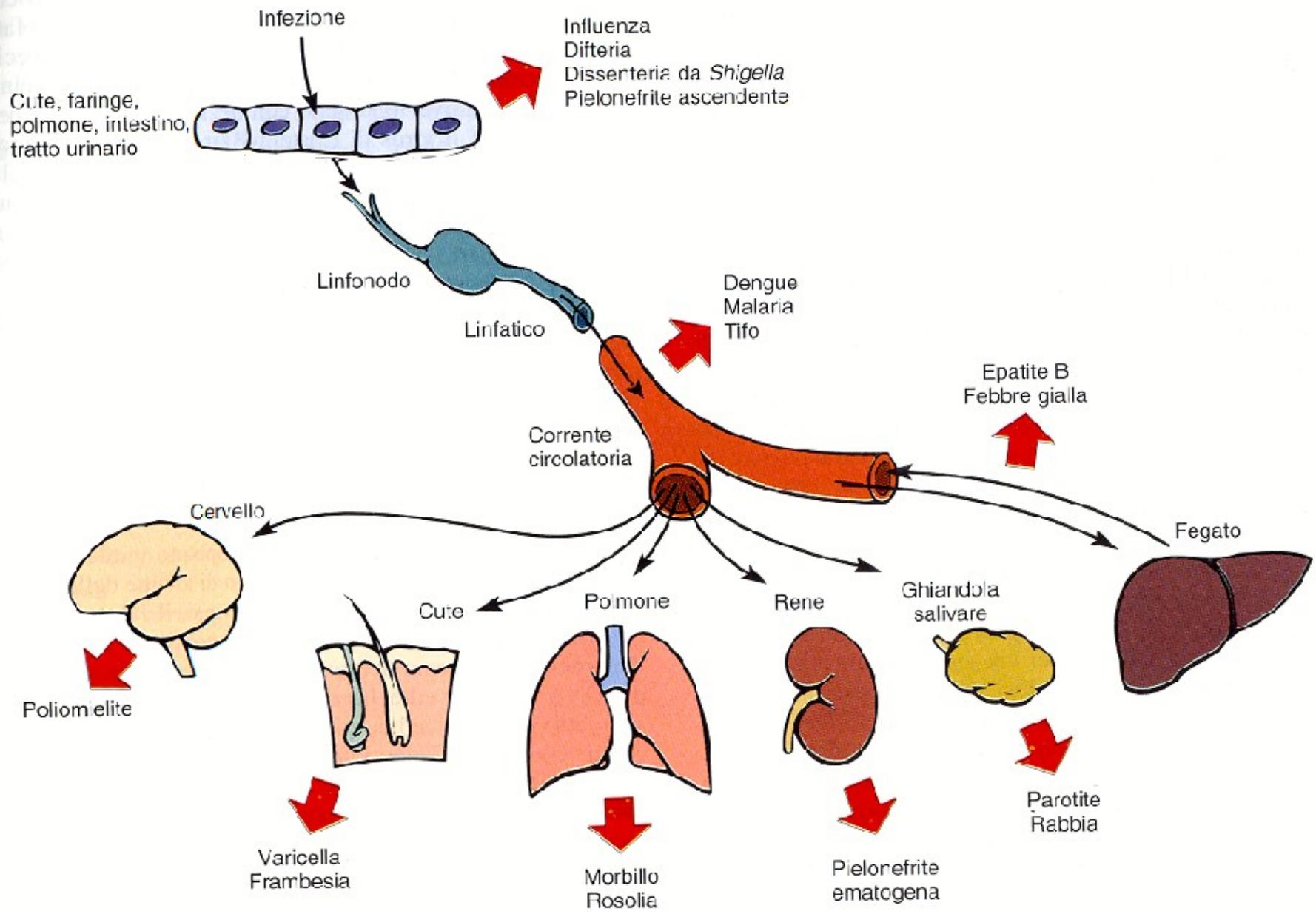


Figura 9-7

Ciclo di entrata, disseminazione e rilascio di microbi dal corpo (forr:ita da Mins CA: The Pathogenesis of Infectious Disease. Orlando, FL, Academy, 1987).

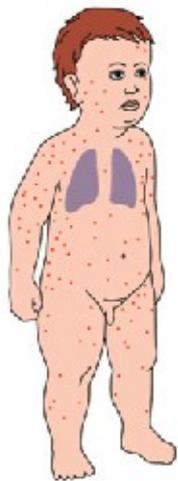
Infezione silente (nasofaringe)



Disseminazione macrofagi locali



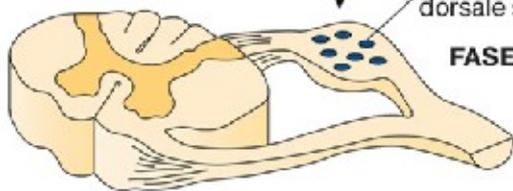
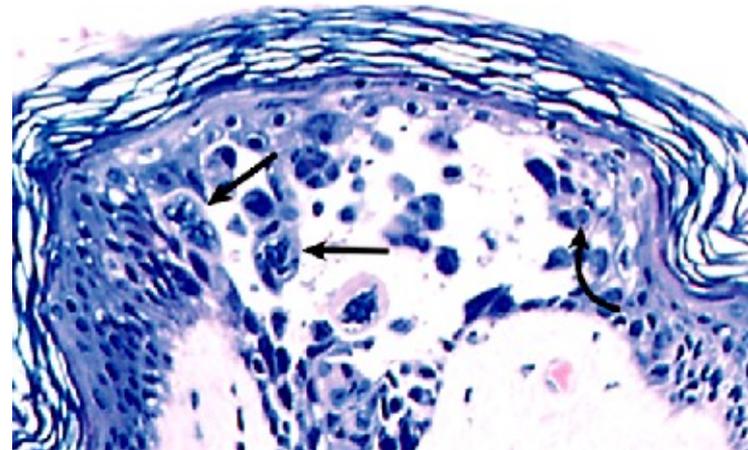
Disseminazione cutanea e viscerale



Virus della varicella-zoster

Soggetto non immune (di solito un bambino)

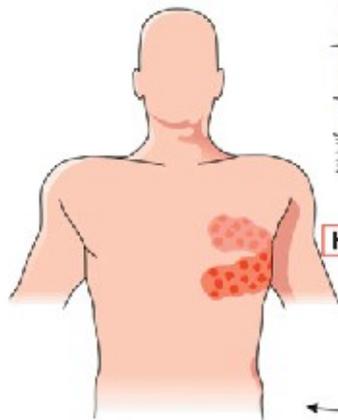
VARICELLA



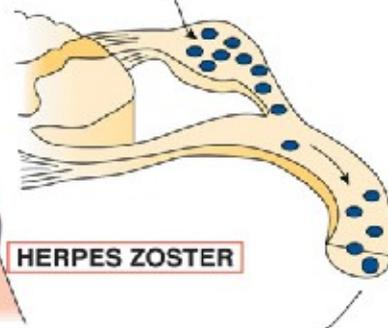
Virus in un ganglio dorsale spinale

FASE LATENTE

Riattivazione del virus



HERPES ZOSTER

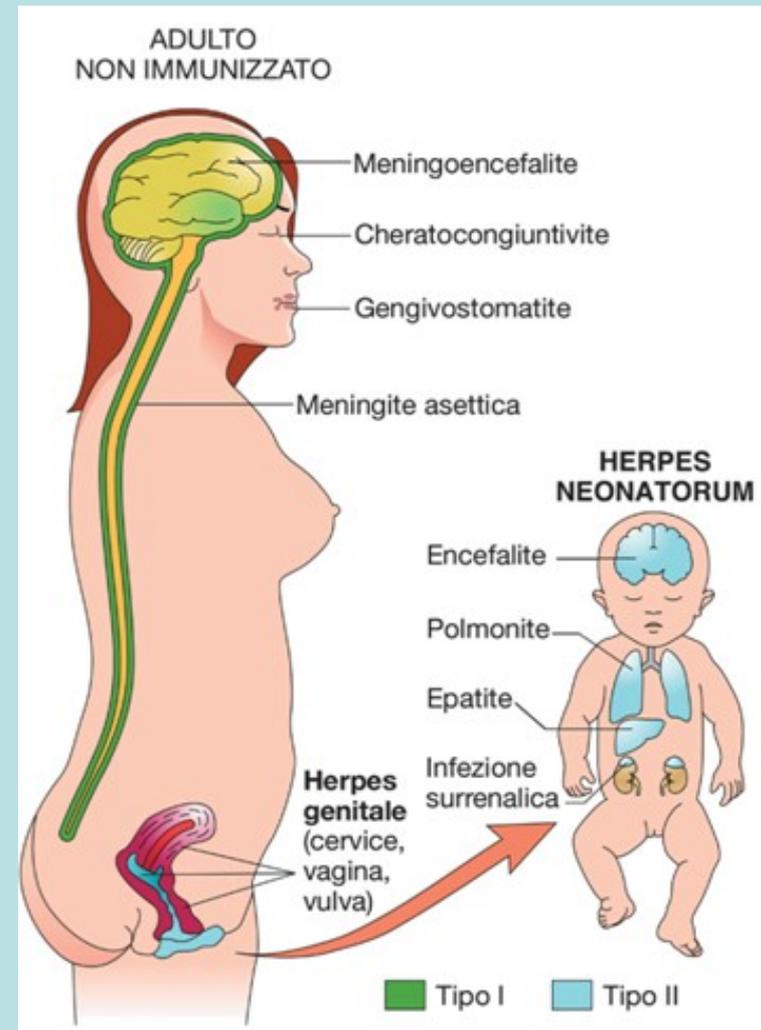
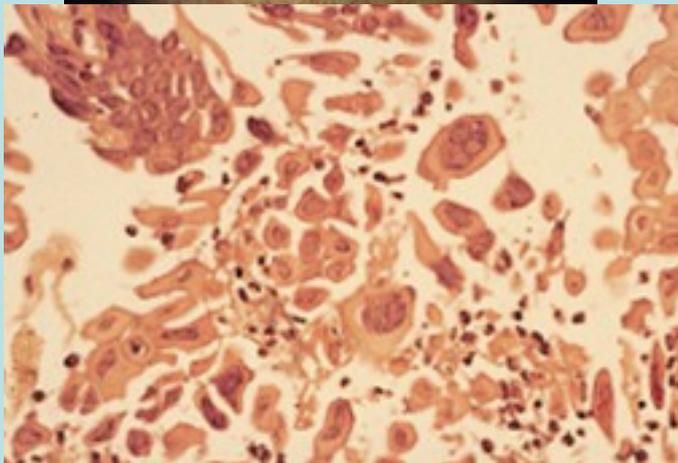


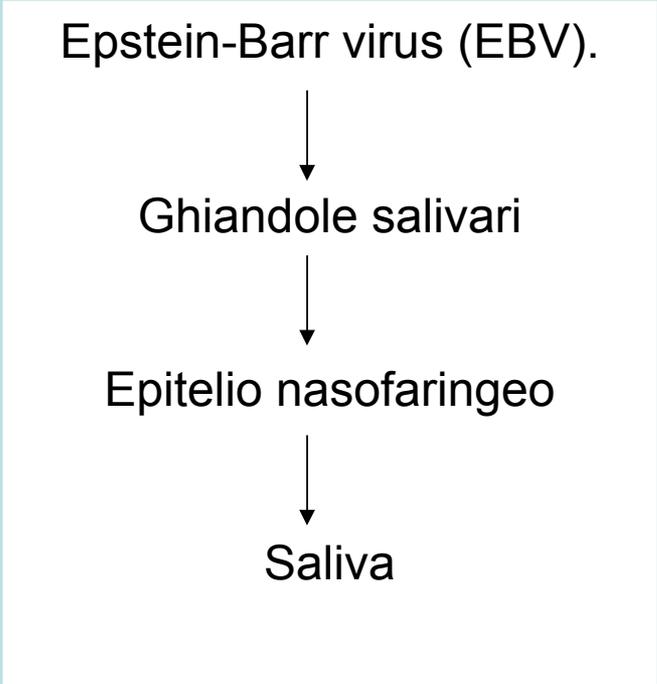
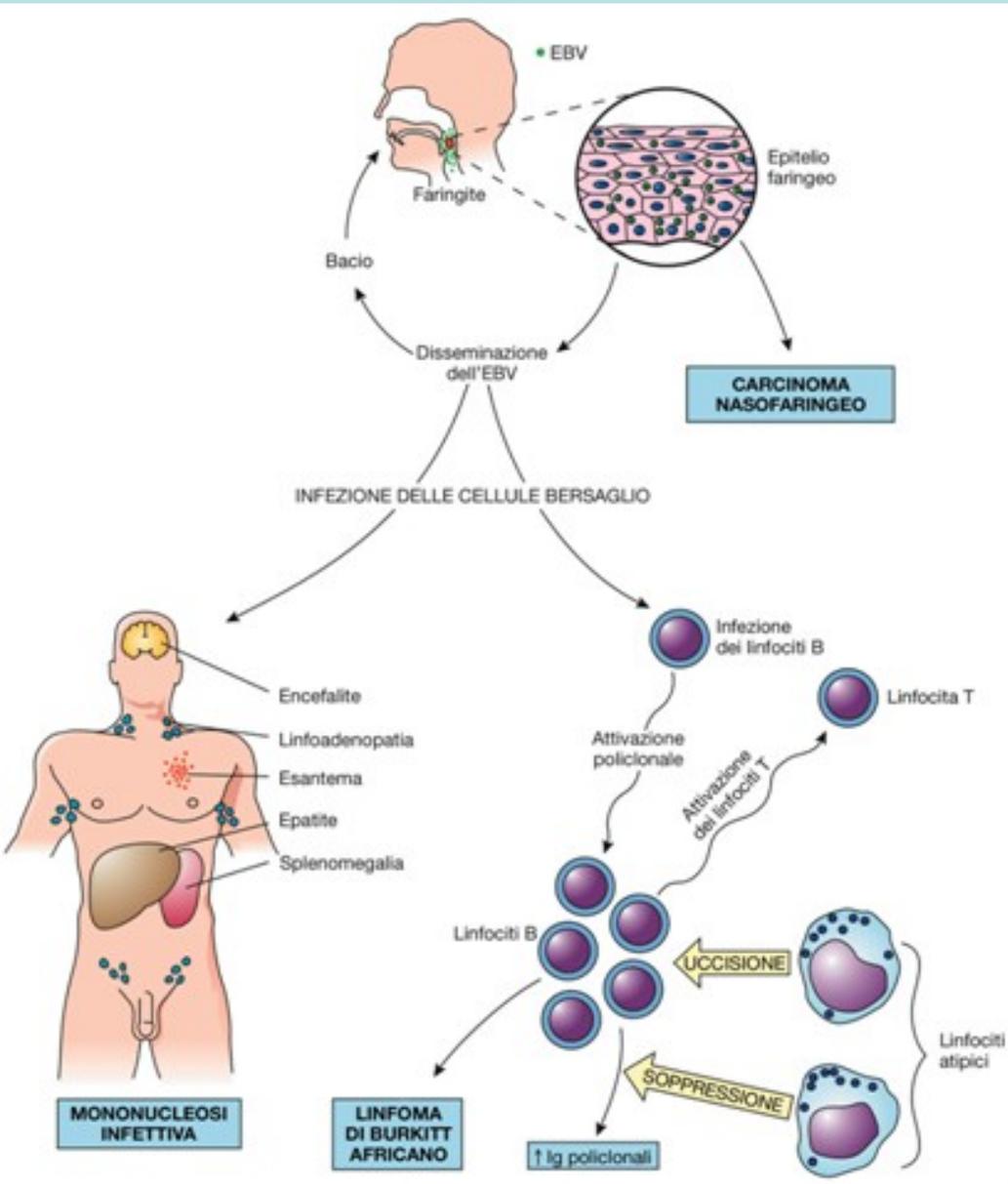
Ai nervi periferici del dermatomero

Tabella 9.4 - Malattie virali da herpes simplex

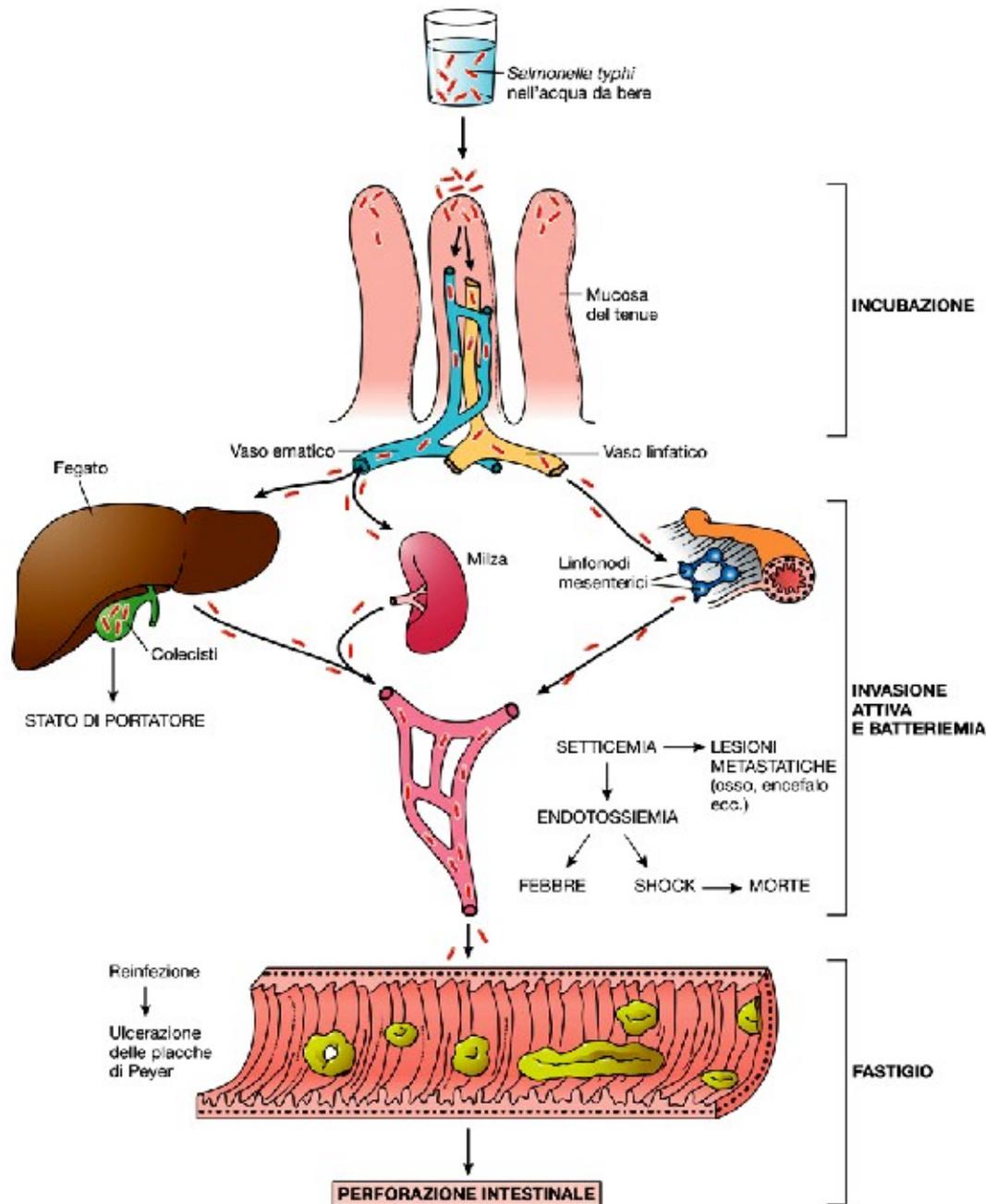
Tipo di virus	Presentazione frequente	Presentazione Rara
HSV-1	Herpes labiale	Congiuntivite, cheratite Encefalite Paterocchio erpetico Esofagite ^a Polmonite ^a
HSV-2	Herpes genitale	Infezione disseminata ^a Infezione perinatale Infezione disseminata ^a

^a Queste condizioni di solito si verificano in soggetti immunocompromessi.





- Linfociti B:
- Monucleosi infettiva
 - Linfoma di Burkitt africano
 - Linfoma B negli immunodepressi



Incubazione (10-14 giorni)

Villi intestinali

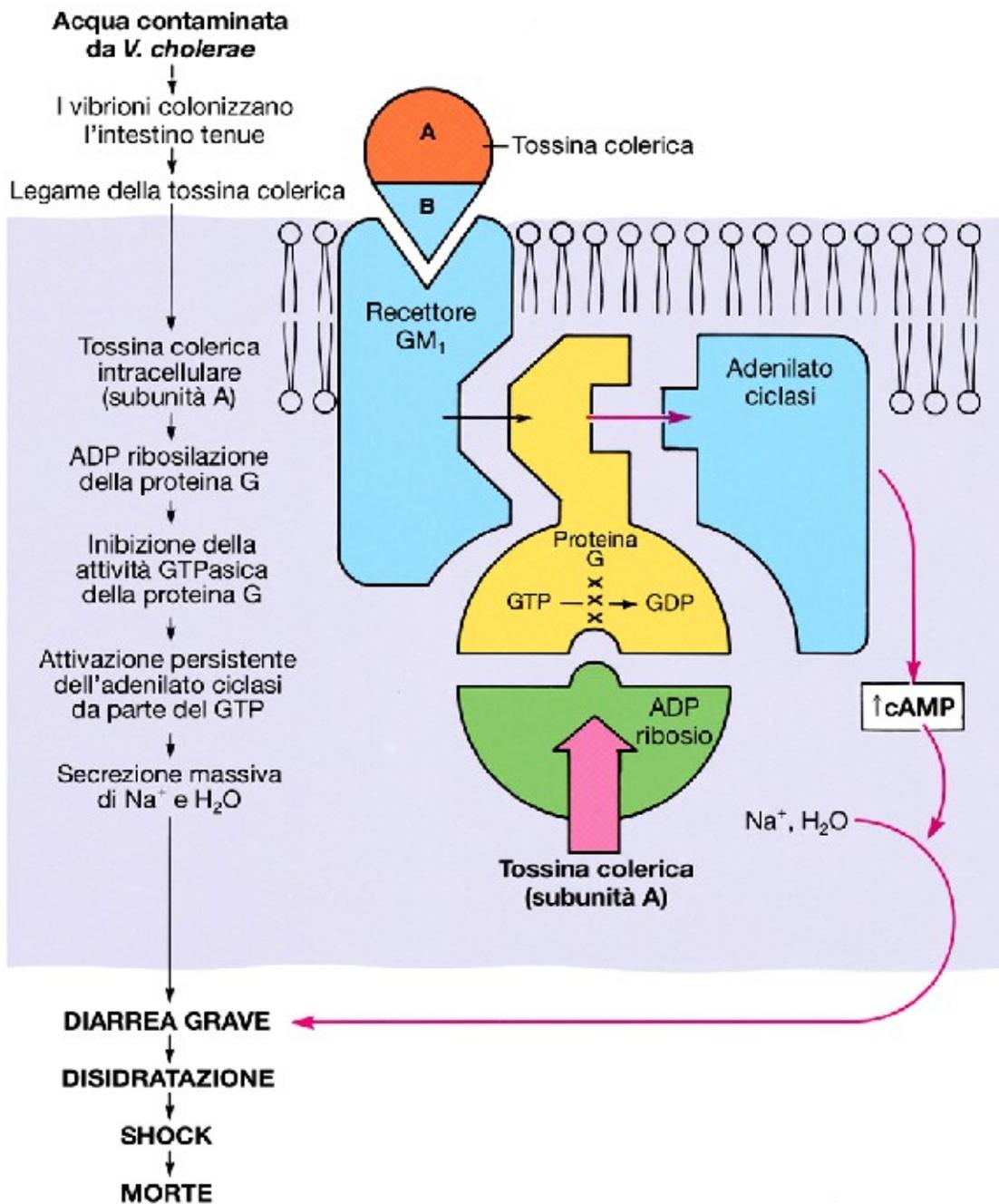
Follicoli linfoidi

Proliferazione in diversi organi

Reinfezione dell'intestino e ricomparsa dei bacilli nelle feci;

I bacilli morendo rilasciano endotossine (tossicità sistemica)

Necrosi della mucosa intestinale

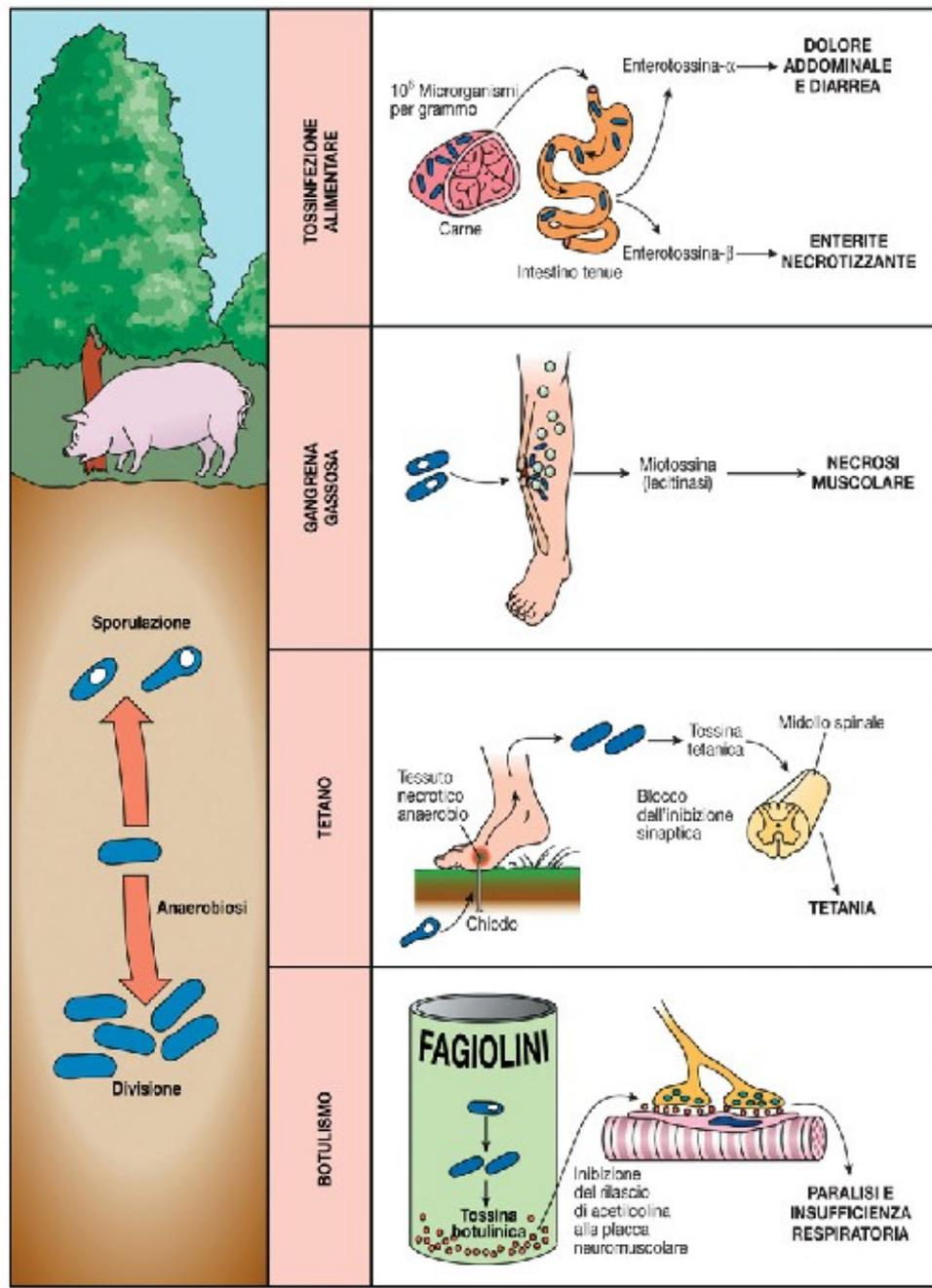


Colera. I vibriani attraversano lo stomaco e si propagano. Producono una potente tossina che provoca fuoriuscita di acqua ed elettroliti con conseguente diarrea grave e shock ipovolemico (morte entro 24 ore)

Clostridi: bacilli gram +, presenti nell'apparato digerente di uomini e animali.

Anaerob↑ obbligati, producono spore.
Aerobiosi= spore

Anaerobiosi= forma vegetativa, tossine



Clostridium perfringens

C. perfringens, novyi, septicum

C. tetani

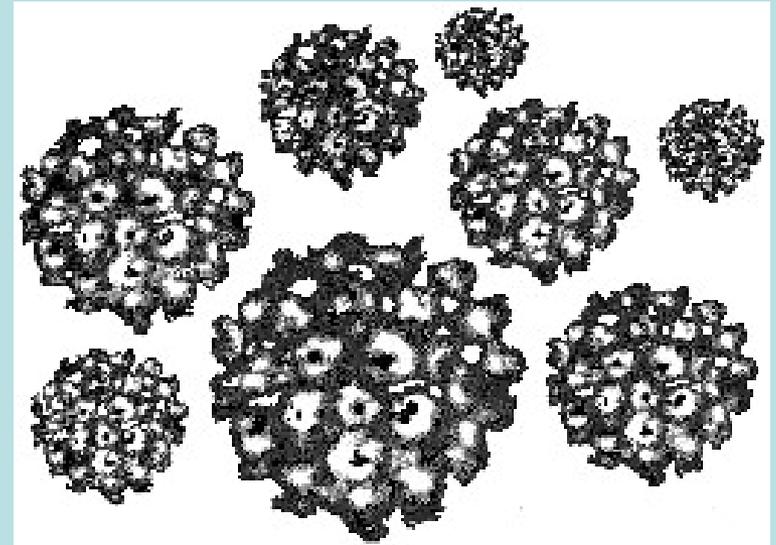
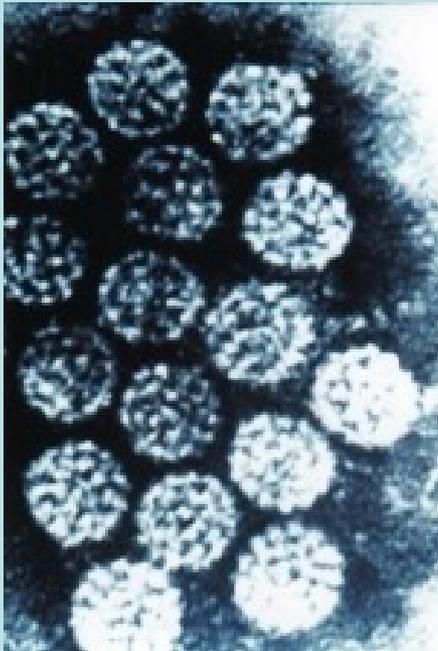
C. botulinum

Tabella 9-4. TECNICHE SPECIALI PER LA DIAGNOSI DEGLI AGENTI INFETTIVI

Tecniche	Agenti identificati
Colorazione Gram	Molti batteri
Colorazione <i>Acid-fast</i>	<i>Mycobacterium</i> , <i>Nocardia</i> (modificata)
Colorazione argenticas	Funghi, <i>Legionella</i> , <i>Pneumocystis</i>
Colorazione acido periodico di Schiff (PAS)	Funghi, amebe
Mucicarminio	Cryptococchi
Giemsa	<i>Campylobacter</i> , <i>Leishmania</i> , Plasmodio della malaria
Sonde anticorpali	Virus, Rickettsiae
Terreni di cultura	Tutte le classi
Sonde di DNA	Virus, batteri, protozoi

Il virus del papilloma umano (HPV) è il virus a trasmissione sessuale più frequente nel mondo essendo presente in certi casi in più del 75% delle donne sessualmente attive (Groopman 1999).

L'HPV è un virus piccolo, a doppio filamento di DNA circoscritto da un envelope simile ad una pallina da golf.



Electron Photomicrograph of Human Papillomavirus

Source: Stannard/Photo Researchers 1998.

E' noto da molto tempo che questo virus è associato con lesioni cutanee comuni come la verruca volgare e con lesioni veneree come il condiloma acuminato.



Fig. 21.9 Verruche virali (verruca vulgaris) (MI)

Le verruche virali su cute non sottoposta a traumi sono di tipo esofitico papillare. Istologicamente, l'epidermide **Ep** è irregolarmente ispessita e ricoperta da uno spesso strato ipercheratotico **I** in cui vi sono 'guglie paracheratotiche' **P** sulle estremità dei più acuminati accrescimenti papillari. Le cellule epidermiche in una verruca attiva generalmente mostrano focale accentuazione dello strato granuloso, con aree di cellule voluminose, pallide, vacuolizzate nella parte superiore dello strato spinoso (non visibili a questo ingrandimento). Il derma **D** mostra un infiltrato infiammatorio cronico. Nelle aree di cute esposte a traumi le verruche hanno una forma molto meno papillare e possono essere cupoliformi (per es. nelle verruche giovanili delle mani) o introflesse (per es. nelle verruche plantari).

Esistono più di 120 tipi di HPV.

Non si capisce perché alcuni tipi di HPV colpiscono la pelle delle mani e dei piedi (verruche), altri la bocca o la zona pubica e l'ano (condiloma accuminata) ed altri ancora i genitali maschili e femminili

Nel 1980 è stata ipotizzata una netta correlazione tra infezione da HPV e cancro della cervice uterina.

Circa 40 tipi di HPV infettano i genitali maschili e femminili, tra questi circa 18 sono ad alto rischio:

Tipo 16 = il più frequente negli USA ed in Europa

Tipo 39-59 = il più frequenti in America Latina

Tipo 45 = il più frequente in Africa

La vulva, la vagina e l'esocervice sono rivestite da un epitelio squamoso pluristratificato che è soggetto a infezioni sessualmente trasmesse da Papilloma umano (HPV).

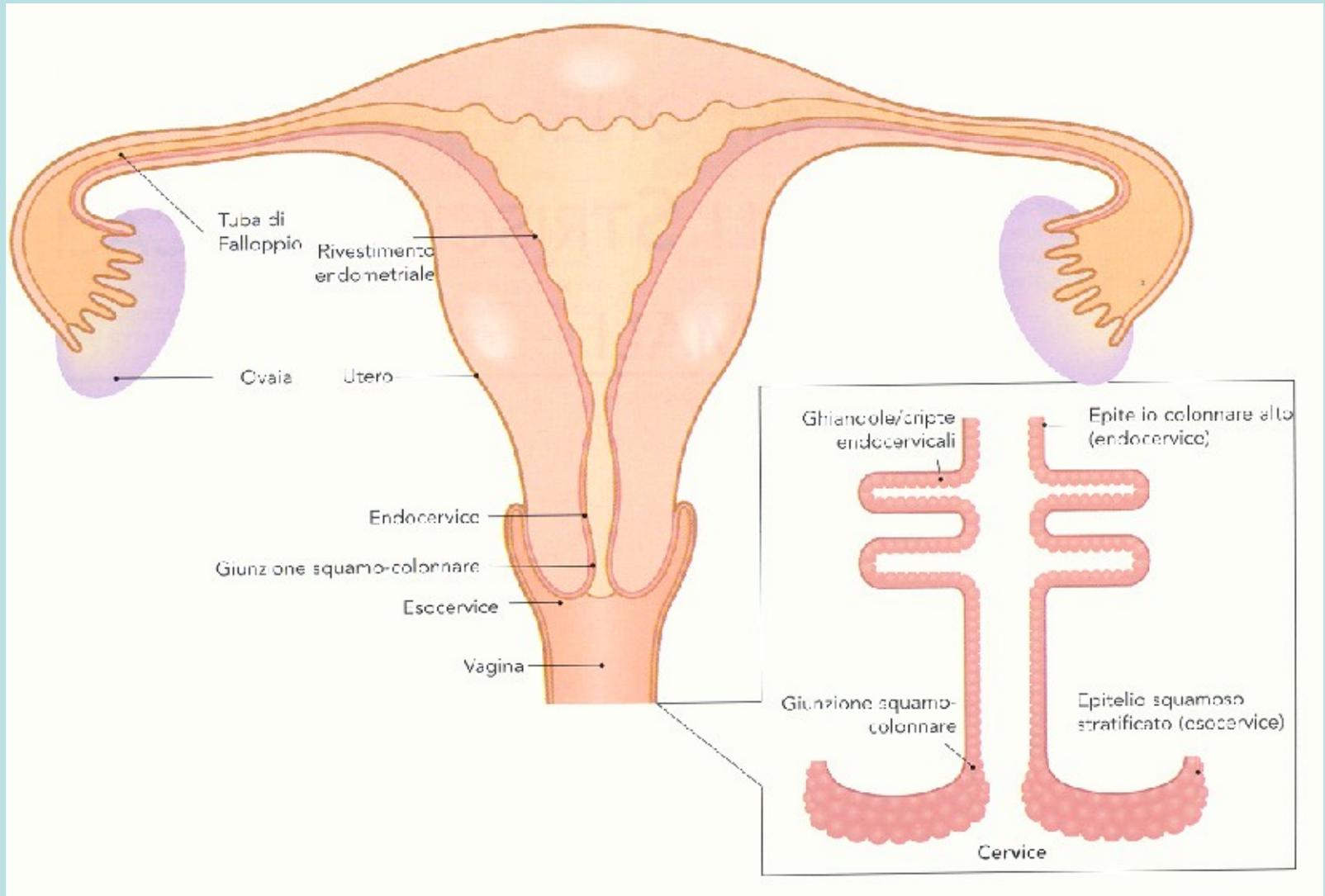




Fig. 2.3 Epitelio squamoso pluristratificato - e8x4 La sezione istologica mostra i differenti strati dell'epitelio squamoso escervicale. Lo strato costituito da piccole cellule scure immediatamente al di sopra della membrana basale è formato da cellule che, maturando, si ingrandiscono ed avvicinano alla superficie.

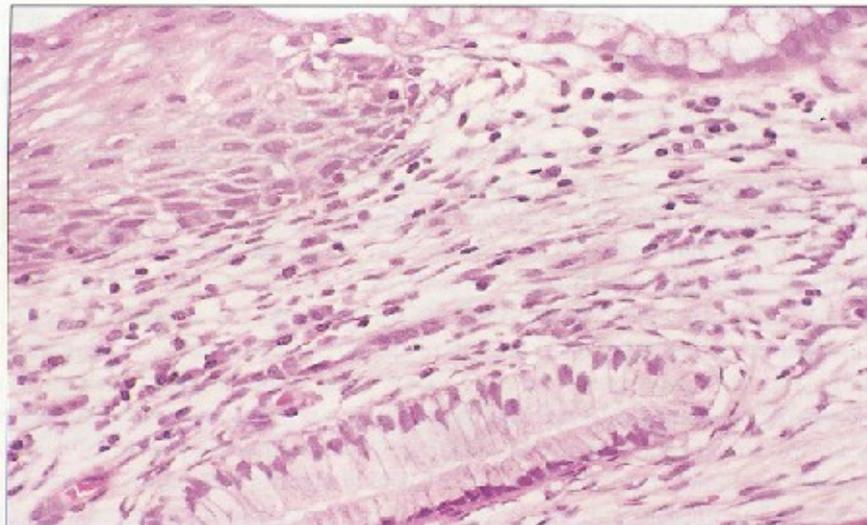
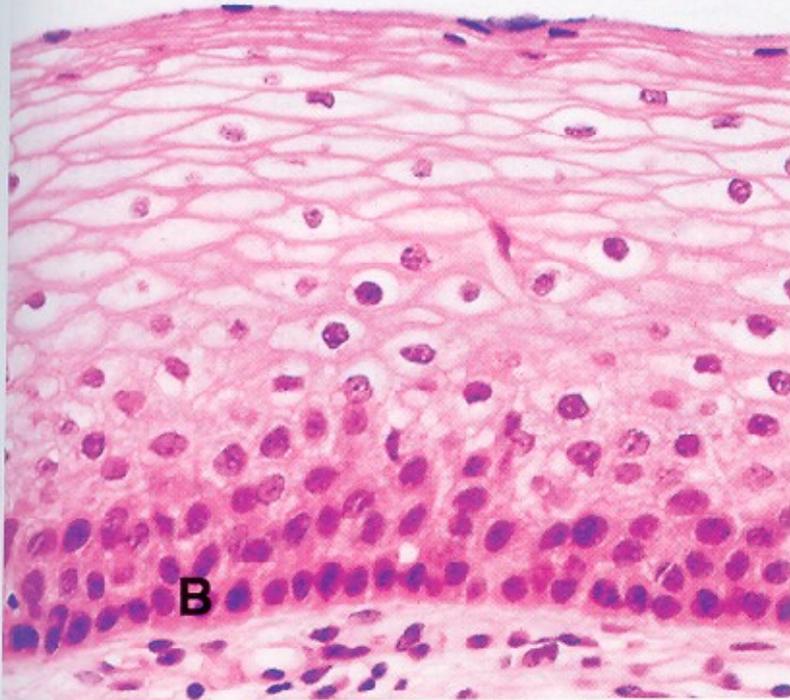
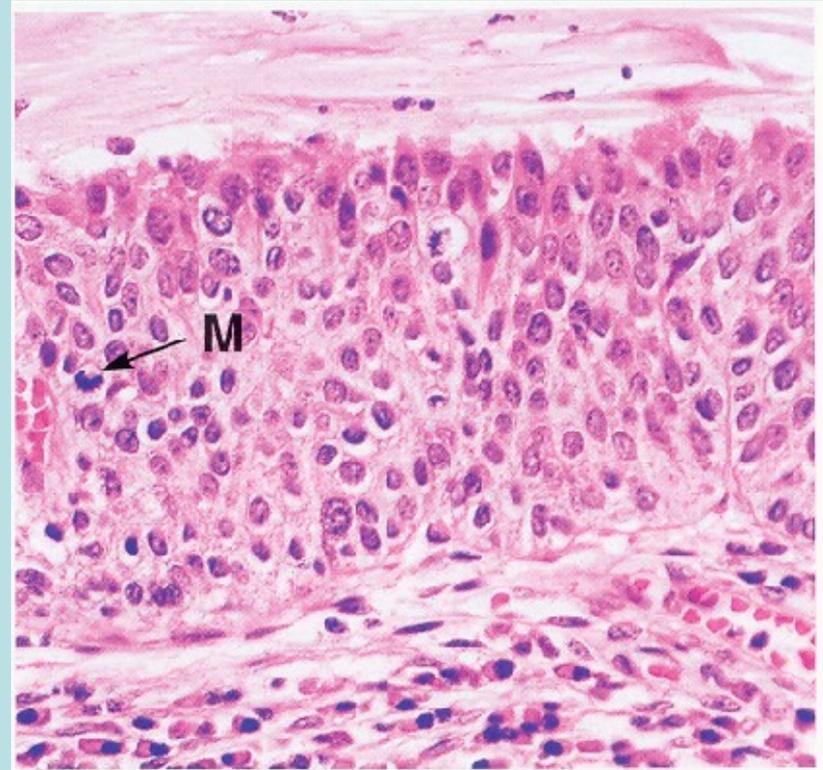


Fig. 2.2 Giunzione squamo-colonnare - e8x10. L'epitelio colonnare alto endocervicale visibile in alto a destra, nella figura, si salda in maniera netta con quello squamoso pluristratificato escervicale.



(a)



(b)

Fig. 6.7 Displasia (illustrazioni nella pagina a fronte)

(a) Cervice normale (FI) (b) Displasia della cervice (FI)

La displasia è caratterizzata dall'aumento della proliferazione cellulare con incompleta maturazione delle cellule. Essa si verifica frequentemente nella cervice uterina e nella cute e, in entrambi i casi, si ritiene che predisponga a modificazioni neoplastiche. La microfotografia (a) illustra il normale epitelio squamoso stratificato della cervice. La proliferazione cellulare è limitata allo strato basale **B** dove le cellule staminali sono piccole, uniformi e ipercromiche. Nel corso della maturazione verso la superficie, il loro citoplasma si espande e diviene più eosinofilo. Le cellule, in prossimità della superficie, si appiattiscono progressivamente: il rapporto nucleocitoplasmatico diminuisce col passaggio delle cellule dallo strato basale a quelli superficiali. Al contrario, la microfotografia (b) mostra, nell'epitelio cervicale displastico, il sovverimento della normale e ordinata sequenza maturativa. Le cellule in tutti gli strati possiedono nuclei molto grandi alcuni con nucleoli prominenti; si possono notare figure mitotiche **M** ben al di sopra dello strato basale. I nuclei delle cellule sono più variabili

in dimensioni e forma rispetto al normale (*pleomorfismo*) e il rapporto nucleocitoplasmatico è più elevato che di norma. È la presenza nello striscio vaginale di cellule superficiali provviste di grandi nuclei che segnala al citologo la presenza della displasia.

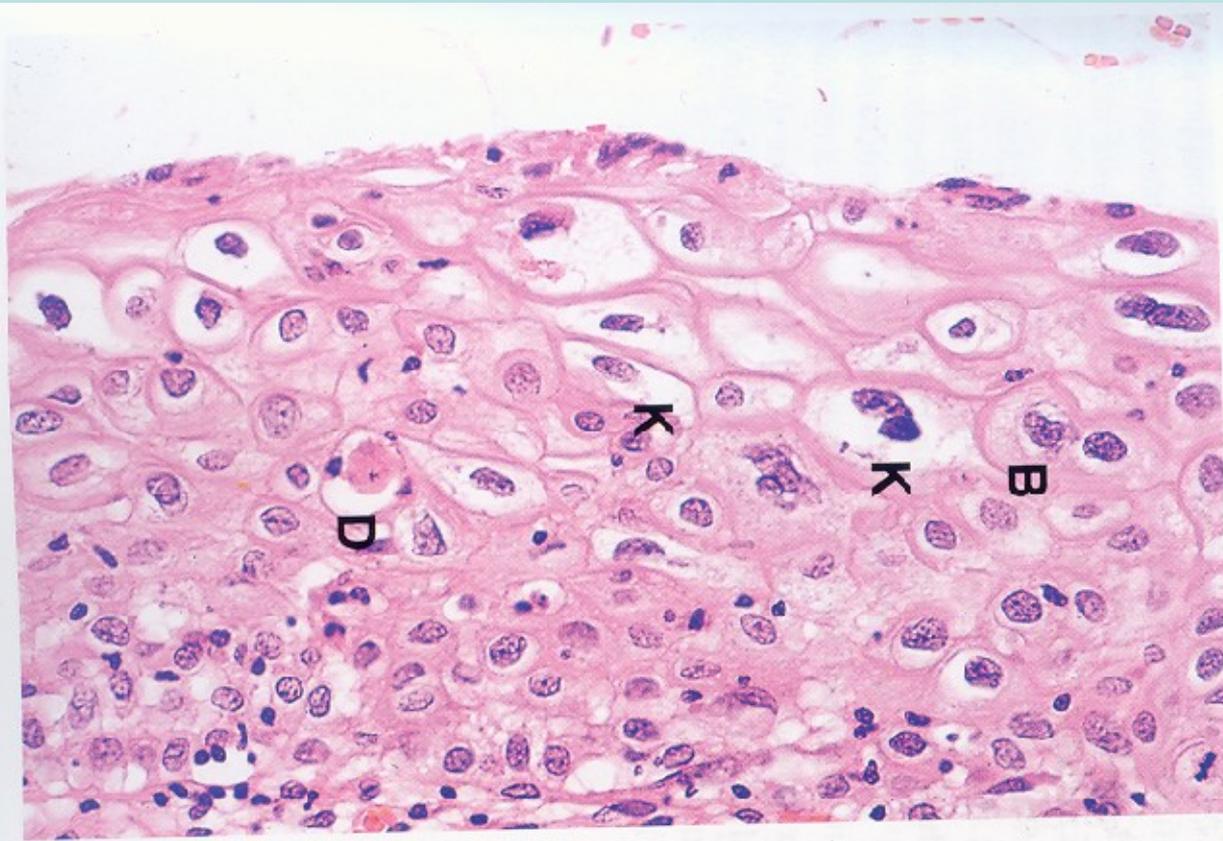


Fig. 4.17 Virus del papilloma umano (FI)

Il *virus del papilloma umano (HPV)* è l'agente etiologico delle comuni verruche cutanee e dei condilomi dei genitali. È stata anche dimostrata una stretta associazione con la *Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN)* e con il carcinoma squamoso invasivo della cervice, della vagina, della vulva e di altre sedi.

L'HPV infetta le cellule epiteliali squamose e provoca a loro carico caratteristiche modificazioni morfologiche. L'epitelio è di solito ispessito (acantosi) o può avere una forma papillare esofitica (condiloma acuminato). L'infezione produce nelle cellule dello strato superficiale dell'epitelio un ingrandimento dei nuclei che appaiono ipercromatici con invaginazioni della membrana nucleare e circondati da un alone chiaro citoplasmatico. Tali cellule sono definite *koilociti K*. Inoltre, l'epitelio contiene cellule binucleate **B** e cellule discheratotiche **D** (cioè singole cellule cheratinizzate).

Queste modificazioni sono di solito associate con CIN di basso grado, come in questo frammento prelevato da una donna con CIN I. Nel CIN di alto grado, queste modificazioni non sono di solito evidenti, perché mascherate dalle più gravi alterazioni displastiche; l'infezione da HPV può, tuttavia, essere dimostrata con tecniche di biologia molecolare in quasi tutte le CIN di alto grado (vedi anche Fig. 17.4).

La principale caratteristica dell'infezione da HPV è la presenza di coilociti:

1. Nucleo anomalo
2. Largo alone o spazio chiaro perinucleare
3. Orlo citoplasmatico denso irregolare



Fig. 3.56 Alterazioni indotte dall'infezione da HPV - Papx100. Il coilocita sul raffigurato è binucleato ma entrambi i nuclei sono picnotici. L'alone e l'orlo citoplasmatico spesso sono chiaramente visibili.



Fig. 4.5 Modificazioni da infezione da HPV (modificazioni *borderline*), (LSIL) - Papx40. Si osservano al centro del campo due coilociti, uno mononucleato e l'altro binucleato, entrambi con evidenti aloni chiari e orli citoplasmatici ispessiti.

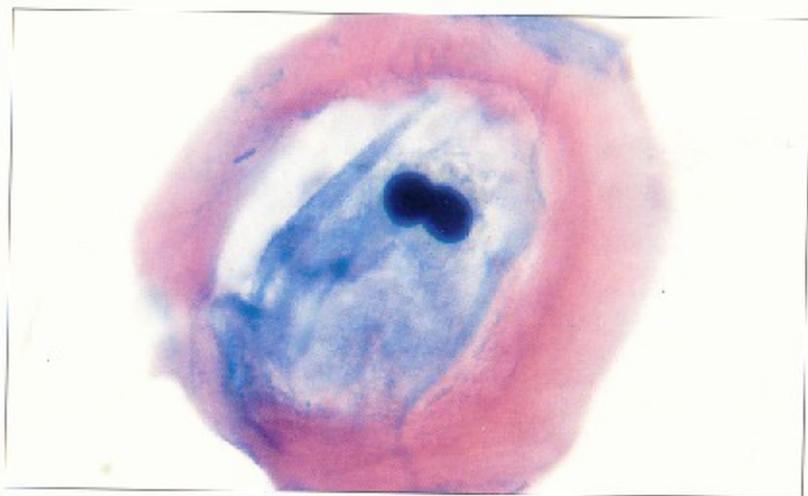


Fig. 3.57 Alterazioni indotte dall'infezione da HPV - Papx100. Il koilocita qui raffigurato è binucleato ma entrambi i nuclei sono picnotici. L'alone e l'orletto citoplasmatico spesso sono chiaramente visibili.

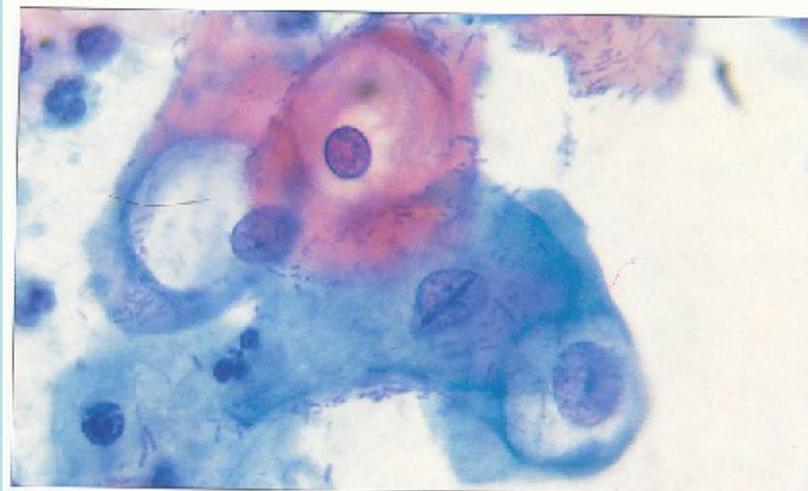


Fig. 3.55 Alterazioni indotte dall'infezione da HPV - Papx100. Vengono rappresentate alcune cellule squamose con il tipico aspetto da koilociti: nucleo anormale, grande alone perinucleare ed alto citoplasmatico ispessito. La colorazione dei koilociti può essere acidofila o cariofila. Il nucleo anormale può essere sia picnotico che diskeriottico ma, veramente spesso, è binucleato.

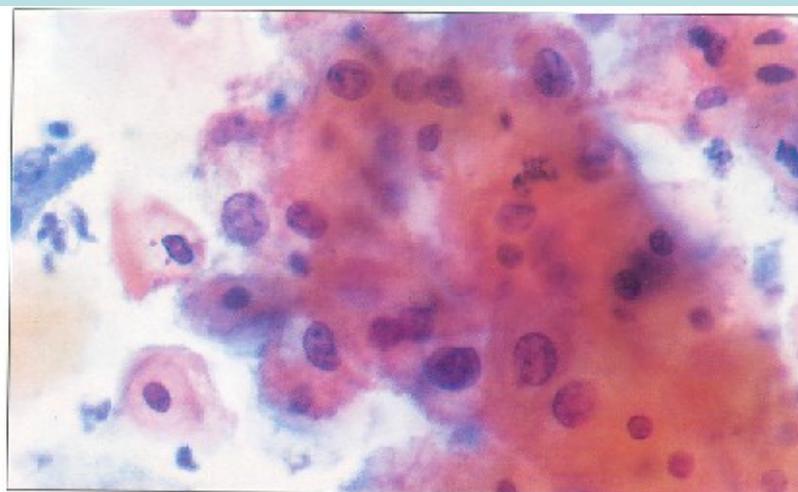
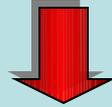
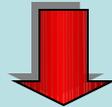


Fig. 3.58 Alterazioni indotte dall'infezione da HPV con discariosi - Papx40. Questo campo raffigura un cluster di cellule lievemente discariotiche con aloni perinucleari suggestivi per un'infezione condilomatosa.

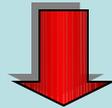
Un milione di donne infette



100.000 (10%) displasia

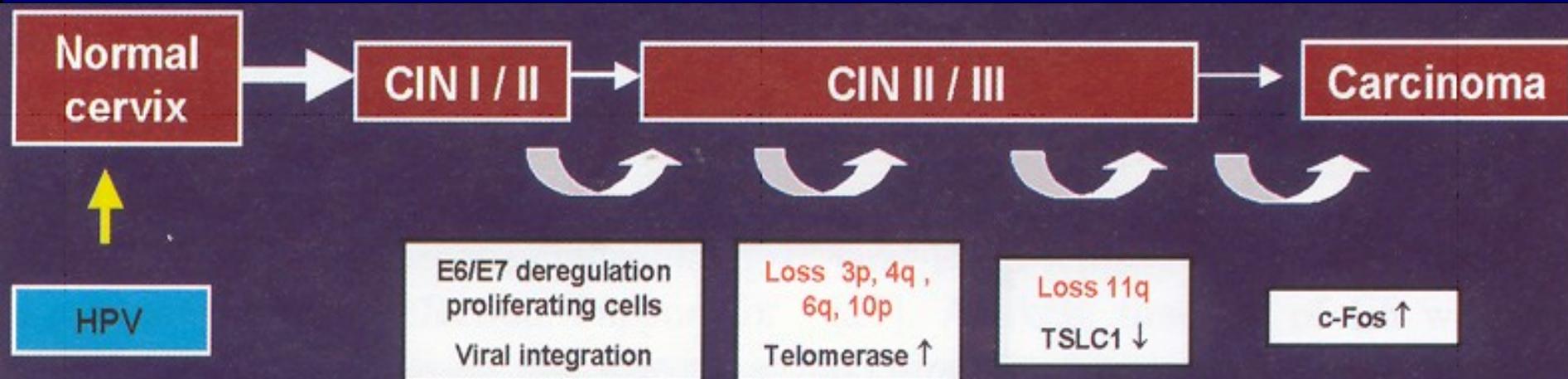
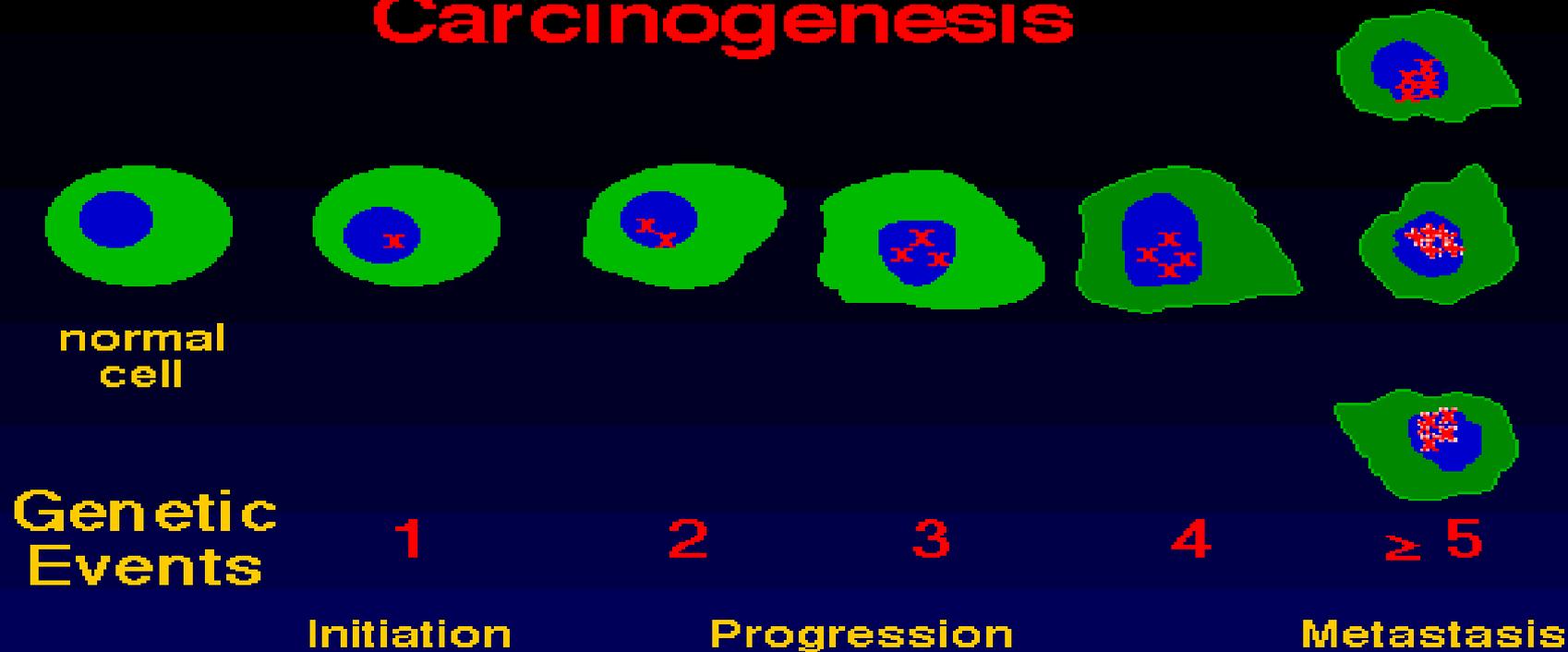


8.000 (8%) CIN(cervical intrahepitelial neoplasia) ,CIS (carcinoma in situ)



1600 invasive cancer (se non trattate)

Genetic Events in Carcinogenesis



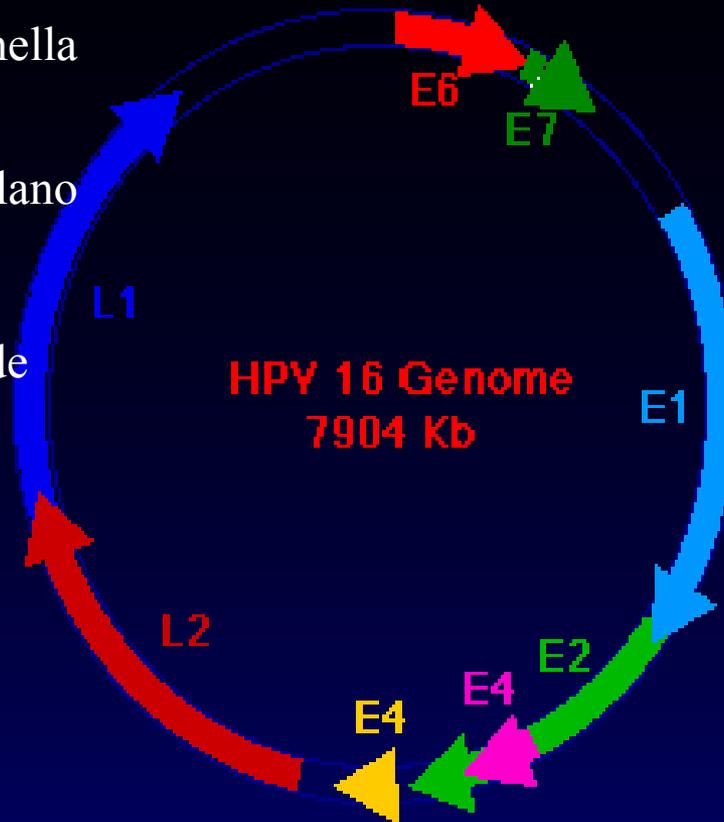
Human Papillomavirus Genome

E6, E7 ed E5: geni responsabili della trasformazione

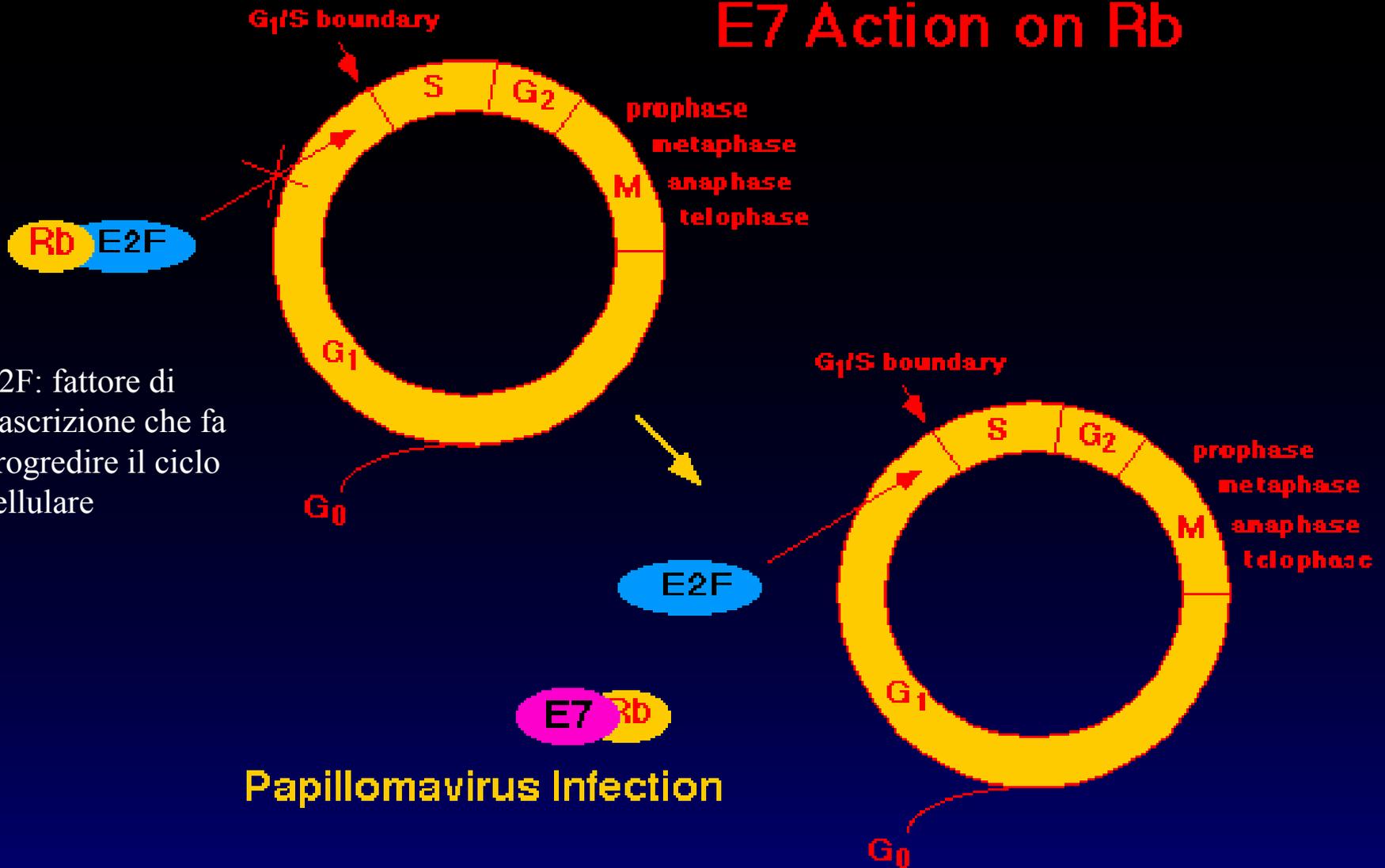
E1: 1 o 2 proteine coinvolte nella replicazione del DNA

E2: 2 o più proteine che regolano la trascrizione virale

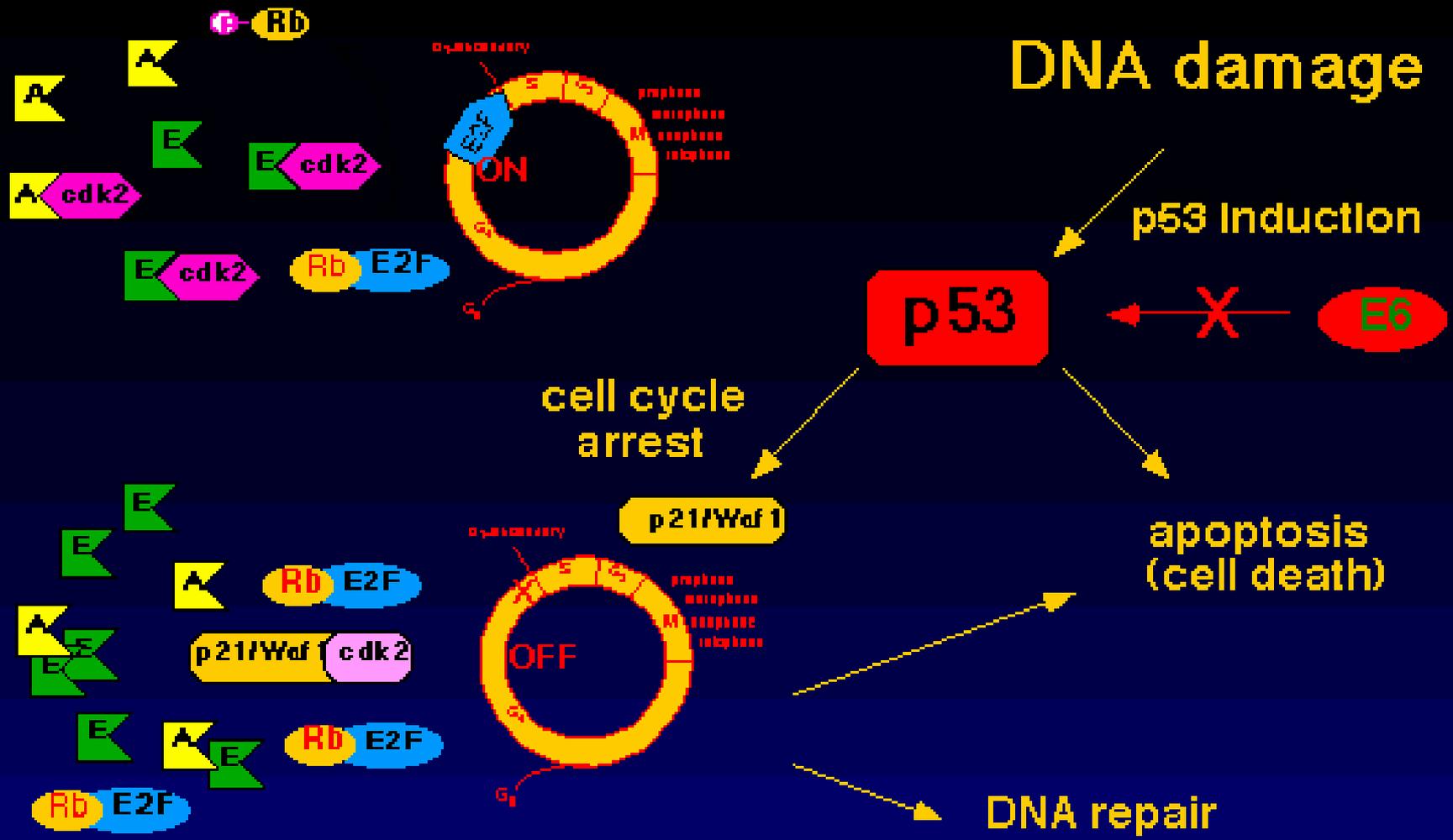
L1 ed L2: proteine del capside



E7 Action on Rb



p53 Mechanisms



Non esiste un trattamento efficace contro il virus del papilloma umano e l'infezione rimane teoricamente per tutta la vita.

Sistema immunitario è determinante per il controllo dell'infezione.

Vacino ?

FATTORI DI RISCHIO

- Attività sessuale precoce (< 20 years)
- Partners sessuali diversi
- Presenza di altre malattie a trasmissione sessuale
- Madri o sorelle con neoplasie cervicali
- Fumo
- Immunosoppressione
- HIV/AIDS
- Uso cronico di corticosteroidi (asma, lupus)

Vaccinazione pubblica contro il virus Hpv in Italia

Circa 280 mila ragazze in età prepubere (12 anni);

Una dose iniziale e due richiami entro i 6 mesi dalla prima.

Spesa prevista circa 75 milioni di euro l'anno.

Disponibile a pagamento in farmacia, previa prescrizione del medico. E' indicato per tutte le donne che non hanno ancora contratto l'infezione da Hpv.

Produrrà effetti sulla prevenzione tra alcuni decenni

Attivo contro il 70% dei virus associati al carcinoma uterino

Vaccino quadrivalente (Gardasil®), contro gli HPV 6,11,16, 18 (70% dei tumori della cervice).

Vaccino bivalente (HPV 16 e 18)

Il vaccino è stato testato in 11 000 donne (tra 9 26 anni) in diversi paesi.

E' un vaccino sicuro.

100% di efficacia.

Non ha efficacia nelle donne che hanno già l'infezione.

Vaccino nei maschi?

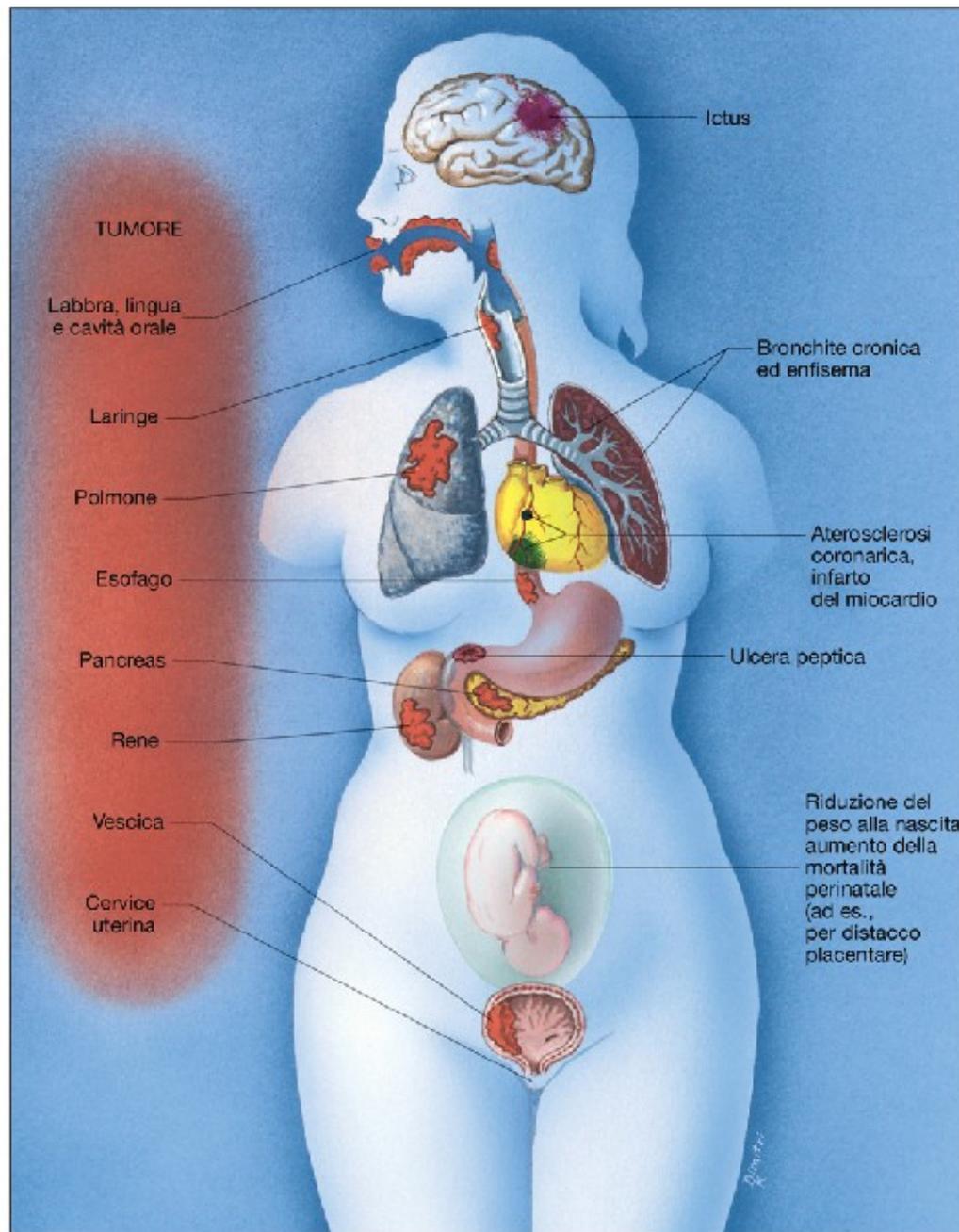
Durata del vacino?

PATOLOGIA AMBIENTALE

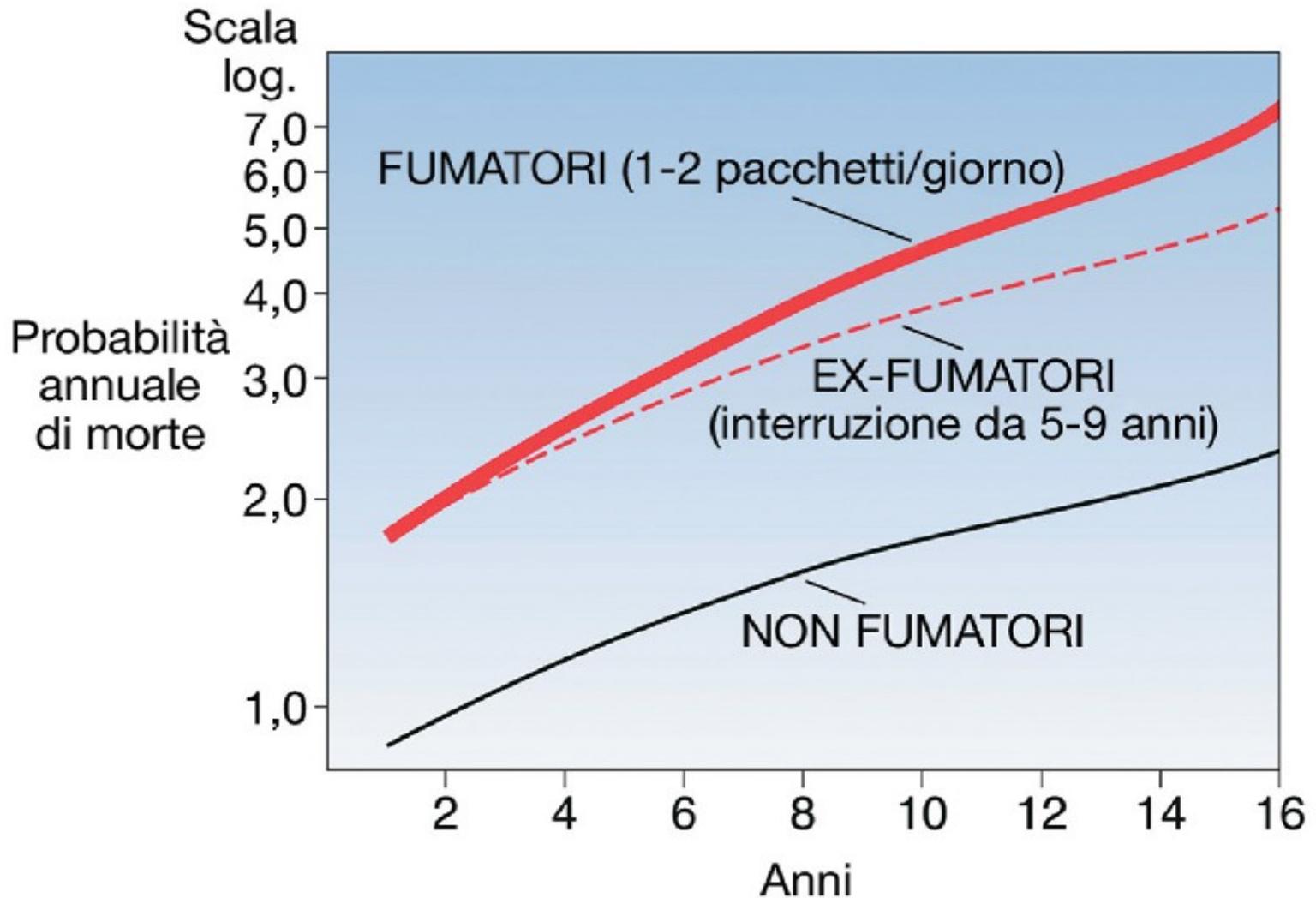
- **Disciplina che si occupa delle malattie causate dall'esposizione ad agenti esterni o dalla carenza di sostanze essenziali per la sopravvivenza**
- **Comprende tutte le cause chimiche, fisiche, infettive e nutrizionali di malattia**

FUMO DI SIGARETTA

- Principale causa di morte in Europa e negli Stati Uniti
- Responsabile di circa il 20 % delle morti per tumori
- Responsabile di circa il 25 % delle morti per patologie cardiovascolari
- Responsabile di circa il 30 % delle morti per malattie polmonari
- Responsabile di circa il 25 % dell'incidenza di neonati sottopeso



Patologie associate al fumo di sigaretta: tumori (a sinistra) e patologie non neoplastiche (a destra)



L'aspettativa di vita è accorciata e la mortalità complessiva è proporzionata alla quantità di sigarette fumate e alla durata dell'abitudine al fumo

- A parità di abitudine al fumo, i tassi di mortalità maschile e femminile sono quasi sovrapponibili
- L'aumento del rischio di morte legato al fumo diminuisce dopo l'interruzione
- Dopo 15 anni la mortalità per gli ex-fumatori è sovrapponibile a quella dei non fumatori
- La mortalità complessiva nei fumatori di pipa e sigaro è solo di poco superiore a quella dei non fumatori