

1

Cenni storici sulla parassitologia italiana e sui suoi artefici*

La parassitologia italiana è probabilmente quella che può vantare la più lunga tradizione storica. Nel 1971 il famoso malariologo inglese Percy Cyril Claude Garnham dichiarava:

«*Italy has the longest story in modern parasitology, based on the researches, first of Francesco Redi, the begetter of chemotherapy, Cestoni and Spallanzani, of Lancisi and Bassi and countless others*».

Fin dall'inizio, la **parassitologia** italiana può essere considerata una disciplina "unica", antesignana dell'odierna visione *one health*, dove le competenze di medici, veterinari e naturalisti si sono confrontate e integrate per raggiungere le conoscenze necessarie al controllo delle malattie dovute ai parassiti, che per lungo tempo (ma ancora oggi in certe aree del mondo) hanno causato gravi perdite nelle popolazioni umane e animali. Grazie a questa integrazione, anche il concetto di **zoonosi** (malattie trasmissibili dall'animale all'uomo) entrò nel bagaglio scientifico e culturale del medico e del veterinario italiano, a seguito dell'inclusione del termine nella nomenclatura medica e la definizione di Lanzilotti-Buonsanti nel suo *Dizionario dei Termini antichi e moderni delle scienze mediche e veterinarie*:

«*Zoonosi: Chiamò così Virchow quelle malattie contagiose da germe animale che dalle bestie si comunicano all'uomo, come la rabbia, la splenite gangrenosa, ecc.*»

Pochi anni dopo Galli-Valerio, docente di Patologia Generale alla Regia Scuola Superiore di Medicina Veterinaria di Milano e poi ordinario di Igiene e Parassitologia all'Università di Losanna, nel suo trattato *Zoonosi, malattie trasmissibili dall'animale all'uomo*, descrisse come malattie parassitarie non microbiche rogna, tenie e botriocefali, distomatosi e trichinosi.

1.1 L'antica Roma e il Medio Evo

Citazioni su parassiti, patologie da essi causate e su possibili rimedi sono presenti in numerosi scritti dei più importanti autori dell'antica Roma. **Marcus Por-**

cius Cato detto il Censore (234-149 a.C.), nel suo *De agricultura* (Capitolo 96, *Oves ne scabrae fiant*) raccomanda, dopo tosatura, l'applicazione di una mistura di morchia di olio di oliva, estratto di lupino, buon vino e risciacquo in acqua di mare o salata, per la prevenzione e il trattamento della rogna, aggiungendo che tale trattamento è efficace anche per prevenire le infestazioni da zecche.

Ugualmente, **Publius Vergilius Maro** (70-19 a.C.) nel suo libro *Georgiche* descrive come un insetto, chiamato *Oestrus* dai greci e *Asilus* dai romani, spingesse le mandrie di bovini terrorizzate a rifugiarsi nei boschi (Libro III, vv. 146-151). Nello stesso libro riporta il problema della rogna nelle pecore e il suo trattamento con catrame e grasso (Libro III, vv. 441-451).

Più tardi, **Celsus** (30 a.C.-50 d.C.), il più importante scrittore latino in campo medico, descrive in *De re medica* l'ascaride dell'uomo (*Lombricus longus*), la tenia (*Lombricus latus*), il pidocchio umano e le sue uova, seguendo la classificazione di Ippocrate. Ancora, dobbiamo a **Columella** (4 d.C.-70 d.C.) la descrizione della rogna nel cavallo, nel bovino, nella pecora e nel cane, delle pulci nel cane, degli ascaridi nel vitello e probabilmente di *Parascaris equorum* nel cavallo, del loro trattamento e dell'utilizzo dell'artemisia nel trattamento degli ascaridi nel bovino.

Durante il periodo medievale gli apporti alla parassitologia furono relativamente scarsi, sebbene la medicina umana e quella veterinaria fossero spesso praticate assieme e nonostante la diffusione e i danni derivati dalla scabbia e dalle rogne negli animali. Lo stesso **Dante Alighieri** nella *Divina Commedia* (*Inferno*, Canto XXIX, vv. 79-84) descrive i tormenti e i lamenti cui sono condannati gli alchimisti colpiti dalla scabbia.

1.2 Aldrovandi, Redi e la critica alla generazione spontanea dei microrganismi

Nel periodo rinascimentale numerosi medici e veterinari si interessarono a vari aspetti della parassitologia e delle malattie parassitarie, descrivendone i sintomi e i rimedi,

* Edoardo Pozio, Fabrizio Bruschi, Claudio Genchi

ma è **Ulisse Aldrovandi** (1522-1605; **Figura 1.1a**) che inizia a porre le basi della moderna parassitologia nel VII volume della sua *Storia Naturale (De animalibus insectis, libri septem cum singulorum iconibus ad vivum expressis)*, pubblicato a Bologna nel 1602. Sospettato di eresia da giovane, fu inviato a Roma, dove, fortunatamente, venne assolto. Dopo avere conseguito la laurea in Medicina e quella in Filosofia a Bologna, si dedicò per oltre 50 anni all'insegnamento della medicina. Fu il primo a descrivere gli insetti in maniera sistematica, ponendo le basi dell'entomologia quale disciplina a sé. Nel suo trattato dedicò un intero capitolo alle zecche (da lui intitolato *De Ricino*), che si attaccano sulla cute degli animali e ne succhiano il sangue. Descrisse varie specie di mosche e zanzare e i loro effetti sull'ospite, e dimostrò di conoscere gli ossiuri, che chiama *lumbriculi*.

Nel 1626 fu pubblicato a Milano il *Trattato cinetico, ouero della caccia del Sig. Francesco Birago, Signor di Metono e di Siciano*, nobiluomo appassionato di cani da caccia che, oltre a illustrare i metodi per l'addestramento e il mantenimento dei cani, descrive alcune patologie e reperti parassitari, e tra questi, *Dioctophyma renale*:

«Patisce il cane un'altra infermità, la quale è incurabile che al cane se ingenerano nei i rognoni due vermi, li quali sono lunghi fino a mezzo braccio e grossi come un dito, rossi come fuoco...»

e per primo annotò la presenza di vermi nella cavità cardiaca del cane (*Dirofilaria immitis*).

Un nuovo impulso venne dato agli studi parassitologici grazie all'avvento del microscopio, inventato dall'olandese **Antoni van Leeuwenhoek** e al quale si interessò anche Galileo Galilei (1564-1642), fornendo di un esemplare i membri dell'Accademia dei

Lincei da poco fondata. Risalgono a quegli anni la descrizione di *Sarcoptes scabiei* da parte di **Giovanni Bonomo** (1663-1696), del ciclo delle pulci fatto da **Diacinto Cestoni** (1637-1718) in una corrispondenza con il Vallisneri, purtroppo ignorata dai ricercatori e dagli storici, e gli studi entomologici di **Filippo Bonanni** (1638-1725) che nel suo *Observationes circa viventia, quae in rebus non viventibus reperiuntur cum micrographia curiosa* (1691), descrisse tra gli altri i flebotomi, corredando le sue osservazioni con bellissime tavole ottenute con l'ausilio del microscopio.

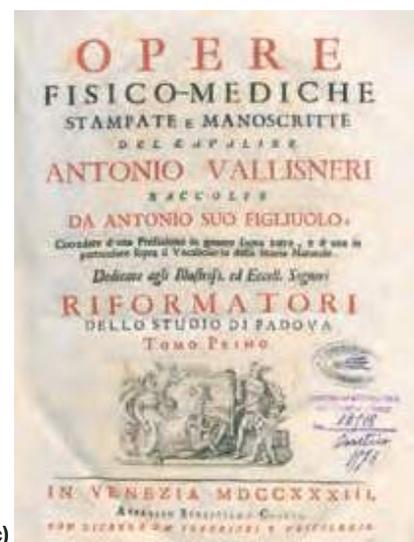
Il contributo più significativo lo dobbiamo però a **Francesco Redi** (1626-1697; **Figura 1.1b**), che confutò la teoria della generazione spontanea, dimostrando che le mosche nascevano dalle carni in putrefazione solo quando altre mosche vi deponevano le uova. Nel suo libro *Esperienze intorno alla generazione degl'insetti* (1668) scrisse che gli ectoparassiti hanno «*il lor natale dalle uova fatte dalle lor madri, fecondate mediante il coito*». Alcuni anni dopo pubblicò *Osservazioni intorno agli animali viventi che si trovano negli animali viventi* (1684), con oltre 100 figure di parassiti; in questo volume, differenziò il lombrico dall'ascaride dell'uomo e riportò i dati di alcuni esperimenti di chemioterapia *in vitro* (in tutto saggio 89 composti o miscele, un programma gigantesco per la metà del '600) e *in vivo*, utilizzando per primo un disegno sperimentale che comprendeva animali trattati e animali non trattati (controllo). In questi studi, tra l'altro, confutò l'attività della *Coralina officinalis*, farmaco utilizzato nella terapia delle infezioni da ossiuri e ascaridi fino all'inizio degli anni '60 del XX secolo, peraltro con scarsa efficacia, sotto



a)



b)



c)

Figura 1.1 a) Ulisse Aldrovandi; b) Francesco Redi; c) frontespizio del libro di raccolte delle opere di Antonio Vallisneri.

azione degli enzimi proteolitici sia in conseguenza a traumi, come nel caso della necrosi epatica causata dalle migrazioni nel parenchima del fegato del trematode *Fasciola hepatica*. Questo meccanismo è alla base dell'azione patogena di *E. histolytica* e in parte di *T. trichiura*. Alcuni protozoi endocellulari, per esempio, *Plasmodium* spp., *T. gondii*, *Leishmania* spp., *Trypanosoma cruzi*, si nutrono del protoplasma delle cellule parassitate fino a distruggerle (Figura 3.6).

Di grande importanza sono i **fenomeni tossici**, le **interferenze** di sostanze prodotte dal parassita sui meccanismi fisiologici dell'ospite e i **fenomeni immunologici e allergici**. Le zecche e altri ectoparassiti inoculano nell'organismo prodotti tossici e, in genere, anche i cataboliti degli endoparassiti sono spesso tossici. Le febbri malariche sono causate da sostanze ad azione pirogena che si riversano nel torrente sanguigno quando gli schizonti fuoriescono dai globuli rossi determinandone la lisi. Altri cataboliti dei plasmodi malarici danneggiano l'apparato enzimatico della cellula epatica e provocano necrosi centro-lobulare. *E. histolytica* attacca le cellule dell'ospite con porine che provocano la formazione di pori nella membrana che portano al collasso della cellula.

Molti parassiti localizzati a stretto contatto con i tessuti possono provocare **reazioni iperplastiche**. La malaria e la leishmaniosi viscerale possono determinare splenomegalia e iperplasia a livello del midollo osseo e dei linfonodi. Alcune filariosi, come quelle causate da *Wuchereria bancrofti* e *Brugia malayi*, provocano lesioni infiammatorie e ostruttive del sistema linfatico, la cui complicanza è l'elefantiasi (► par. 45.1.1). *E. histolytica* provoca talvolta la formazione di granulomi amebici, detti amebomi, nell'intestino. *Paragonimus westermani* provoca metaplasia dell'epitelio dei bronchioli.

Altri parassiti svolgono un'**azione cancerogena**. I trematodi *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis* sono oggi considerati appartenenti al gruppo I di agenti cancerogeni e *Opisthorchis felinus* al gruppo III, in quanto nelle infezioni croniche inducono lo sviluppo del colangiocarcinoma. Queste cancerogenesi presentano spesso caratteristiche di eventi multistadio. Lo stimolo proliferativo esercitato dalle uova di *S. haematobium* sull'epitelio delle vie urinarie sembra scatenare l'azione cancerogena delle nitrosammine che, per azione di certi batteri, si formano nell'urina a partire dai nitrati eventualmente presenti nelle acque. L'infezione da cestode *Echinococcus multilocularis* porta alla produzione di masse spongiose nel fegato, invasive e molto difficili, talvolta impossibili, da trattare chirurgicamente (► par. 36.1.1). Le elmintiasi sono accompagnate spesso da eosinofilia, assai elevata anche nel caso di

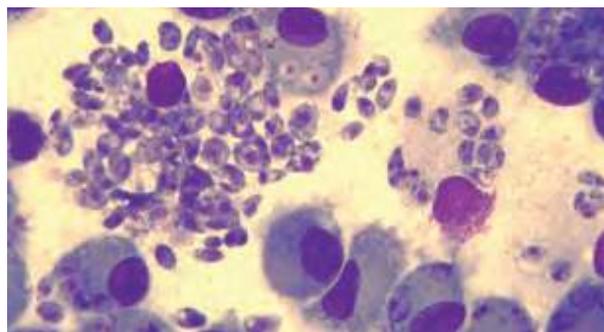


Figura 3.6 Amastigoti di *Leishmania infantum* in cellule dendritiche umane: si noti l'elevato numero di amastigoti e la rottura delle cellule parassitate. Immagine di Sara Epis e Ilaria Varotto-Boccazzi.

infezioni da filarie e da larve di nematodi migranti nei tessuti.

Epitopi antigenici presenti sia nel parassita sia nell'ospite potrebbero essere importanti nei **fenomeni patogenetici a base autoimmunitaria**, che si riscontrano per esempio nelle infezioni da *Trypanosoma cruzi*, agente responsabile della malattia di Chagas. La glomerulonefrite che compare nella leishmaniosi viscerale, nelle tripanosomiasi africane e nelle schistosomiasi è dovuta all'ispessimento della membrana basale del rene con depositi di immunocomplessi contenenti antigeni dei parassiti, immunoglobuline, properdina e il fattore C₃, componenti necessarie nell'attivazione della via alternativa del complemento. Questi grossi aggregati poco solubili si formano in presenza di un eccesso di antigeni e di anticorpi, e nelle leishmaniosi, infatti, si riscontra spesso uno stato di ipergammaglobulinemia. Le tripanosomiasi africane si presentano anche come malattie immunoproliferative, che al contempo esercitano un'azione immunodepressiva.

L'**azione spogliatrice** è particolarmente evidente in certe elmintiasi. Un esemplare di *S. mansoni* può metabolizzare in 5 ore una quantità di glucosio uguale al suo peso secco. L'anemia causata da *D. latus* è dovuta alla sottrazione specifica da parte del cestode di un fattore emopoietico alimentare, la vitamina B₁₂, e può condurre a un quadro clinico simile a quello dell'anemia perniziosa. Vari parassiti sottraggono direttamente all'organismo i fluidi organici. Gli anchilostomi incidono la mucosa del tenue più volte al giorno per nutrirsi, ma la perdita di sangue continua quando il nematode cambia posizione, a causa di una sostanza anticoagulante iniettata nelle ferite. Anche *S. stercoralis* causa malassorbimento e perdita di proteine del siero attraverso l'intestino. La carenza proteica che ne segue può compromettere la formazione di anticorpi con conseguente diminuzione delle difese immunitarie.



PROTOZOI

Protozoa e Chromista

16

Regni Protozoa e Chromista*

16.1 Introduzione

Con il termine informale di protozoi vengono indicati i rappresentanti più antichi dei parassiti eucarioti, che costituiscono anche gli immediati precursori evolutivi di animali, piante e funghi. La loro origine è datata a circa 1,5 miliardi di anni fa, come testimonia la presenza di gusci e altro materiale scheletrico di radiolari, foraminiferi e ciliati tintinnidi, nei depositi del primo Paleozoico.

I protozoi sono di norma organismi unicellulari, anche se alcune specie manifestano una capacità temporanea, in certi casi permanente, di aggregarsi o formare colonie. Le loro dimensioni sono estremamente variabili, da 1–3 μm , come in alcuni stadi di protozoi parassiti del gruppo degli sporozoi, fino a 1 cm, come per alcuni protozoi a vita libera, quali foraminiferi e sarcodini. In generale i protozoi parassiti tendono ad avere dimensioni inferiori, fino a un massimo di circa 80 μm (es. *Balantidium coli*, ► par. 26.1.1). La cellula di un protozoo è strutturalmente più complessa di una cellula di metazoo, in quanto è stata selezionata in un lungo processo evolutivo per interagire direttamente con l'ambiente e con altri esseri viventi, al pari di un animale pluricellulare. I più importanti aspetti della struttura cellulare dei protozoi si riscontrano a livello degli organelli citoplasmatici, che per la maggior parte sono comuni a tutte le cellule eucariote. Questi, assieme agli organelli di movimento, alla struttura del nucleo e alle modalità di riproduzione, costituiscono le basi per la classificazione sistematica di questi organismi (Figura 16.1).

16.2 Strutture citoplasmatiche e metabolismo

La **membrana plasmatica**, che delimita completamente il corpo cellulare, svolge un ruolo determinante in molte attività fisiologiche del protozoo. Essa è sempre dotata di un potenziale elettrico dovuto alla sua scarsa permeabilità a certi ioni e alla capacità di com-

piere un trasporto ionico attivo. La struttura base di circa 7,5 nm di spessore è costituita da un doppio strato fosfolipidico nel quale si inseriscono diverse molecole proteiche. Le proteine transmembrana possono agire come recettori, molecole di trasporto, enzimi o strutture legate al citoscheletro.

Lo strato esterno, di interfaccia con l'ambiente, è costituito da glicolipidi con gruppi glucidici che si estendono oltre la membrana stessa e prende il nome di **glicocalice**. Il glicocalice di numerosi organismi parassiti ha un ruolo fondamentale nell'interazione tra ospite e parassita intervenendo nelle risposte immunitarie e nel riconoscimento e ancoraggio a particolari strutture.

La **parete cistica**, che protegge vari protozoi parassiti nelle fasi di esposizione dell'organismo all'ambiente esterno, prende origine dal rafforzamento esterno della membrana plasmatica determinato dalla secrezione e organizzazione di varie classi di

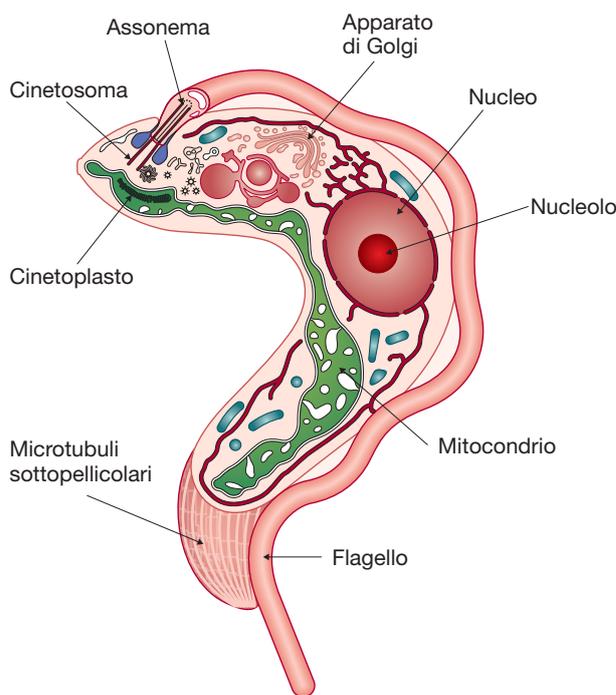
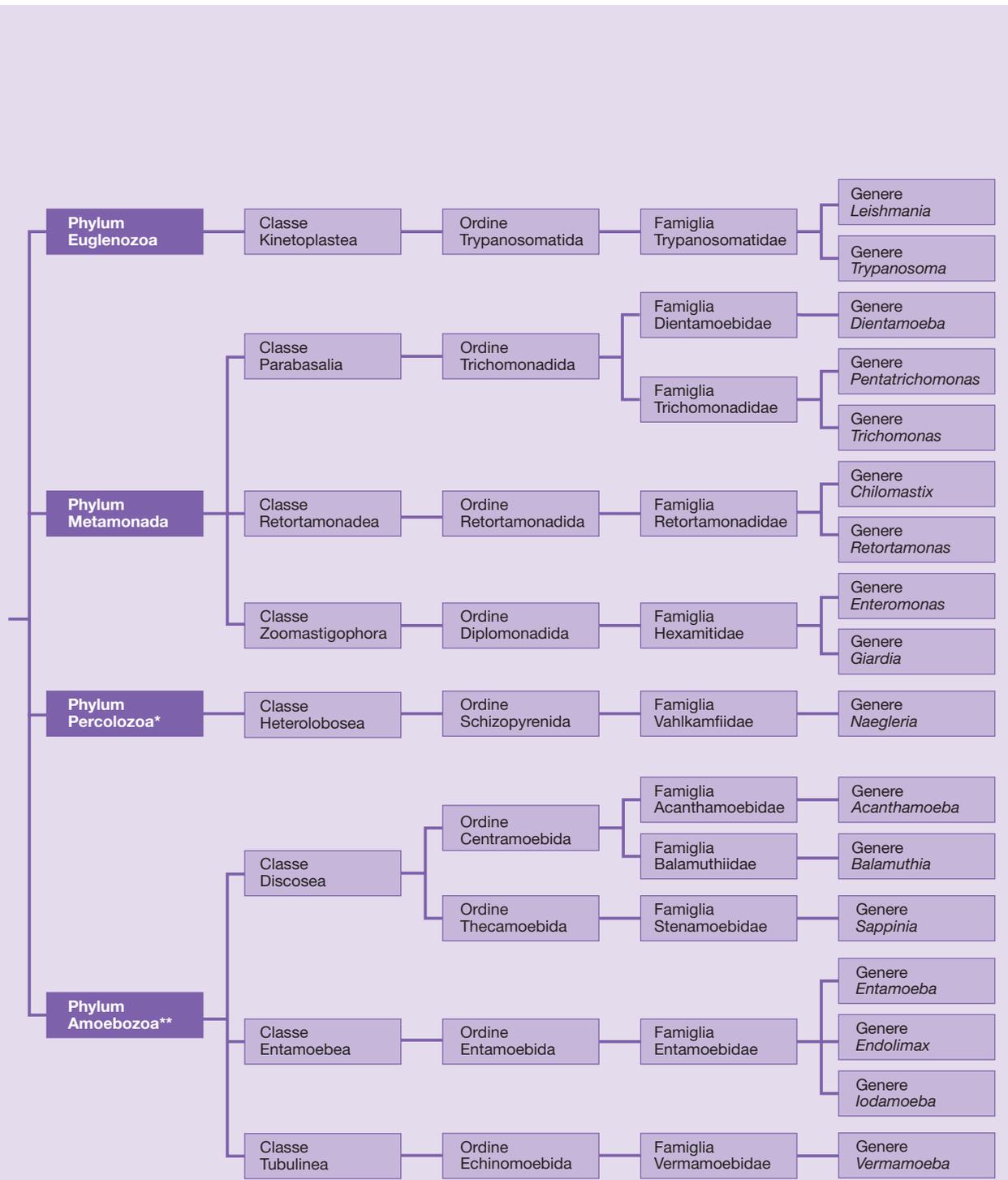


Figura 16.1 Schema dell'ultrastruttura del protozoo flagellato *Trypanosoma brucei*. Disegno di Duccio Mannucci.

* Luigi Gradoni

REGNO PROTOZOA

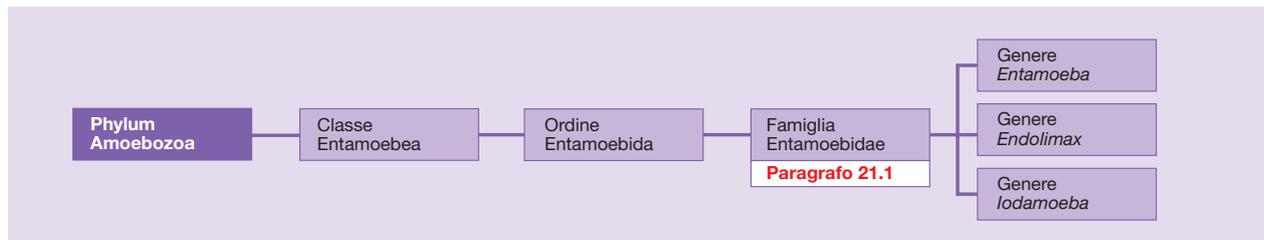


* o Supergruppo Excavata

** o Supergruppo Amoebozoa

21

Amebiasi intestinale e invasiva*



21.1 Famiglia Entamoebidae

21.1.1 Generi *Entamoeba*, *Endolimax* e *Iodamoeba*

Tra le specie di amebe in grado di colonizzare l'intestino umano la sola *Entamoeba histolytica* è dotata di **potere patogeno**. Per quanto riguarda invece *Entamoeba dispar*, *Entamoeba moshkovskii* ed *Entamoeba hartmanni*, le prime due del tutto identiche morfologicamente a *E. histolytica*, la terza differenziabile per le dimensioni medie inferiori della forma sia vegetativa (trofozoite) sia cistica, sono specie esclusivamente commensali. Ugualmente non patogene, ma con caratteristiche morfologiche e dimensionali che permettono un loro più agevole riconoscimento microscopico, rispetto al complesso *E. histolytica/E. dispar/E. moshkovskii* (*Eh/Ed/Em*), sono *Entamoeba gingivalis*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba polecki*, *Endolimax nana* e *Iodamoeba bütschlii*. A eccezione di *E. gingivalis*, che si localizza nell'orofaringe ed è dotata della sola forma vegetativa (dimensioni medie 12–15 µm), tutte le altre specie sono prettamente intestinali e possiedono una forma cistica, rotondeggiante/ovalare, che si differenzia per le dimensioni e per il numero e le caratteristiche del/dei nucleo/i e del nucleolo (cariosoma).

I trofozoiti di *E. histolytica* presentano dimensioni molto variabili, da 14–16 µm a un massimo di 50–60 µm (Figura 21.1). Il movimento è conseguente all'emissione direzionale di pseudopodi ialini ectoplasmatici, che conferiscono al parassita il cosiddetto aspetto "a siluro". La formazione temporanea di pseudopodi permette la motilità delle forme vegetative di

tutte le amebe, ma le specie non patogene hanno una traslazione più lenta e disordinata, a eccezione di *E. dispar*, che, come detto, non è differenziabile a livello di microscopia ottica da *E. histolytica*. Anche *E. hartmanni* ha un aspetto molto simile al complesso *Eh/Ed/Em*, ma le dimensioni dei trofozoiti non superano mai i 12 µm. *E. coli*, al contrario, è la specie che mediamente presenta trofozoiti di maggiori dimensioni (18–50 µm), ma è facilmente differenziabile in preparati a fresco da *Eh/Ed/Em* per l'emissione contemporanea di grossi pseudopodi che la obbligano a non assumere una costante e rapida direzionalità. Di poco più piccola e simile a *E. coli*, ma di assai raro riscontro nell'uomo, è *E. polecki*. Entrambe queste specie possiedono un nucleolo puntiforme, decentrato rispetto alla cromatina perinucleare, la quale è disposta in grosse zolle, mentre in *Eh/Ed/Em* è caratteristica la posizione centronucleare del nucleolo e una corona



Figura 21.1 Trofozoite di *Entamoeba histolytica* in vitro. La freccia indica il nucleo con nucleolo centrale e cromatina distribuita perifericamente. Barra 10 µm. Immagine di Sankri Ankri.

* Simona Gatti, Massimo Scaglia, Serge Ankri, Edoardo Pozio



Figura 21.2 Forma cistica matura tetranucleata di *Entamoeba histolytica*/*E. dispar*/*E. moshkovskii* in sedimento fecale; colorazione Lugol; 1000 \times . Barra 20 μ m. Immagine di Simona Gatti e Massimo Scaglia.

periferica di cromatina, organizzata in piccoli granuli regolari. All'esame microscopico delle forme vegetative di *E. nana* e *I. bütschlii*, il carattere morfologico più importante è la presenza di un grosso cariosoma, che occupa gran parte dello spazio endonucleare; le dimensioni sono rispettivamente di 5–12 μ m e di 8–18 μ m. Le forme cistiche mature sono tipicamente tetranucleate, salvo che in *E. polecki* e *I. bütschlii* in cui si osserva un solo nucleo (in particolare in *I. bütschlii* il nucleo appare decentrato per la presenza di un grosso vacuolo con proprietà iodofile). In *Eh/Ed/Em* ed *E. hartmanni*, le cisti hanno forma sferica, con un diametro massimo rispettivamente di 16–20 μ m e 10 μ m (**Figura 21.2**). In *E. coli* si possono osservare invece da un minimo di 8 fino a 10–16 nuclei e dimensioni medie maggiori (22–24 μ m).

Biologia

Le forme cistiche costituiscono sia la fase infettante sia la fase di resistenza nell'ambiente. In particolare, in *Eh/Ed/Em* la parete esterna, costituita in parte da chitina, rappresenta una valida barriera protettiva per la cellula parassita; grazie a essa la cisti entra in una fase di quiescenza metabolica, che le permette di rimanere vitale per diversi giorni nell'ambiente esterno, e, qualora vada a contaminare acqua o vegetali, purché matura, potrà infettare l'uomo. La maturazione prevede il passaggio da uno stadio mono/binucleato a uno finale tetranucleato, che si può completare a livello intestinale o nell'ambiente esterno, in presenza di opportune condizioni di temperatura, pH e umidità. Le forme vegetative (trofozoiti) rappresentano invece lo stadio biologico responsabile delle lesioni anatomiche a carico della mucosa intestinale indotte esclusi-

vamente da *E. histolytica*. Le lesioni sono osservabili nelle forme invasive di malattia e possono complicarsi con localizzazioni extraintestinali.

I trofozoiti di *Entamoeba* spp., privi di mitocondri e apparato di Golgi, presentano dimensioni diverse nella specie *E. histolytica* a seconda delle condizioni biopatologiche: si riconosce così una **fase vegetativa commensale** di 12–25 μ m di diametro, corrispondente alla vecchia definizione di forma minuta e osservabile nei portatori asintomatici, oltre che nelle forme non invasive di infezione, a cui si contrappone una **forma patogena**, un tempo indicata con il termine di forma magna, che può raggiungere i 50–60 μ m, a tipica potenzialità invasiva e con spiccate attitudini fagocitiche, in particolare eritrofagocitiche.

Il ciclo biologico vitale di *Eh/Ed/Em* inizia con l'assunzione accidentale di cisti contaminanti cibi e bevande. Nello stomaco la parete cistica viene parzialmente digerita dai succhi gastrici, evento che comunque non impedisce il passaggio dei protozoi vitali nel piccolo intestino. Qui avviene la fuoriuscita dei **trofozoiti metacistici**, che subiscono una rapida e multipla divisione nucleare, seguita dalla formazione di 8 **amebule mononucleate**. La localizzazione elettiva è nel cieco e nel colon ascendente, dove i trofozoiti assumono la loro morfologia tipica, si moltiplicano ripetutamente e inducono le tipiche alterazioni anatomiche di tipo ulcerativo. Proseguendo con i loro movimenti spontanei e con la peristalsi, i mutamenti del microambiente intestinale non più idonei inducono nei trofozoiti un progressivo rallentamento, l'arrotondamento e l'incistamento, che si completa nell'ultima parte del colon discendente e nel sigma, fino all'eliminazione di cisti mature e immature con le feci. In caso di forme diarroiche o dissenteriche è la regola il riscontro fecale anche di forme vegetative spesso eritrofagocitiche.

Epidemiologia

Si stima che il 10% di tutti gli esseri umani sia infetto da specie del genere *Entamoeba*. Nel 2015 sono stati riportati 67 000 casi fatali di amebiasi (o amebosi) a livello mondiale. Secondo uno studio del 2007, *E. histolytica* è implicata nel 2,8% dei focolai di malattie parassitarie trasmesse dall'acqua. Nei Paesi a basso tenore economico, l'amebiasi è al secondo posto, dopo la malaria, come causa di morte per parassiti. *E. dispar* è decisamente più diffusa di *E. histolytica*. Nella grande maggioranza dei casi l'acquisizione dell'infezione avviene mediante la classica via oro-fecale indiretta, mentre è ormai appurato che una trasmissione mediante pratiche sessuali, in particolare oro-anali, è prevalente se non esclusiva di omosessuali dei Pae-

si industrializzati occidentali (Europa, Stati Uniti) e orientali (Giappone). La casistica italiana, pur riflettendo la situazione epidemiologica mondiale di netta prevalenza di infezioni asintomatiche da *E. dispar* e più rare infezioni da *E. moshkovskii*, ha registrato casi sporadici di amebiasi da *E. histolytica* in soggetti che, per turismo e lavoro, hanno acquisito l'infezione in zone endemiche tropicali (India, Africa, Centro-Sud America). Nel passato sono state documentate sporadiche epidemie in disabili psichici istituzionalizzati, legate a comportamenti a rischio che spesso attuano questi pazienti (geofagia, coprofagia, pratiche omosessuali). *E. histolytica* non è un protozoo opportunista e quindi la sua prevalenza non aumenta negli HIV-positivi o in soggetti con altre forme d'immunodepressione.

Patogenesi

Quando le cisti amebiche entrano nel lume intestinale dell'ospite danno origine alle forme vegetative (trofozoiti) che, nelle specie invasive, possono invadere le cellule epiteliali intestinali. Nell'intestino, lo strato di muco protegge l'epitelio sottostante da sollecitazioni meccaniche e fornisce una barriera protettiva contro agenti patogeni, ma costituisce anche una fonte importante di carboidrati. Prima di arrivare alle cellule epiteliali, le forme vegetative di *E. histolytica* devono attraversare questa barriera di muco. La **mucina 2 (MUC2)** è il componente principale di questo strato, si tratta di una proteina fortemente glicosilata, legata principalmente a glicani mediante legami O-glicosilici con i residui di serina e treonina. Diversi studi hanno identificato in lisati e prodotti secretori di *E. histolytica* la presenza di enzimi con attività di glicosidasi, come sialidasi, glucosidasi e N-acetil-esosamminidasi, e di proteasi, come le cistein proteasi, tra cui la **proteasi 5 (EhCP5)**, che si trova sulla superficie del trofozoita, capace di rompere il dominio C-terminale, ricco in cisteina, di MUC2. La EhCP5 ha attirato l'attenzione a causa dell'assenza di un omologo funzionalmente attivo nella specie non patogena *E. dispar*. Una volta che i trofozoiti passano lo strato di mucina, aderiscono alle cellule epiteliali intestinali con una lectina presente nella superficie del protozoo, la **Gal/GalNAc lectina**, che si lega ai carboidrati presenti nella membrana cellulare, principalmente al galattosio e/o alla N-acetil-D-galattosammina. Contestualmente, i trofozoiti riescono a degradare le molecole di giunzione intercellulare, mediante altre cistein proteasi, in particolare la **EhCP112**, riducendo così la resistenza transepiteliale. L'attività di lisi cellulare viene integrata da un'elevatissima capacità di fagocitosi, attuata sulle cellule mediante la formazione estemporanea degli amebostomi. La **trogocitosi amebica**, cioè l'inge-

Tabella 21.1 Quadri di infezione correlati a *Entamoeba histolytica*.

Forme subcliniche asintomatiche (diagnosi differenziale con infezione da <i>E. dispar</i> / <i>E. moshkovskii</i>)
Colite amebica non invasiva
Colite amebica invasiva o rettocolite acuta dissenterica
Colite amebica fulminante
Ameboma
Amebiasi extraintestinale (sempre secondaria a colite amebica invasiva):
<ul style="list-style-type: none"> • epatica • pleuro-polmonare • splenica • cardiaca • cerebrale • renale • cutanea

stione di piccoli frammenti di cellule da parte dei trofozoiti, contribuisce alla morte cellulare e probabilmente collabora alla patogenesi *in vivo*. Il tutto è completato da fenomeni di apoptosi indotta dai protozoi, mediante l'attivazione di caspasi è integrata dall'azione di endonucleasi che frammentano il DNA delle cellule bersaglio.

Clinica

Oltre a semplici forme d'infezione che, come tali, risultano del tutto asintomatiche e sono la regola nel caso di *E. dispar*, è noto che, anche quando è in gioco *E. histolytica*, una percentuale minoritaria di soggetti può svolgere il ruolo di cosiddetto portatore asintomatico. In questi casi, invece della semplice diagnosi microscopica, è necessario ricorrere a tecniche più sofisticate di indagine che possono essere effettuate solo da laboratori di riferimento. Le forme cliniche conclamate sono classificabili di norma in (**Tabella 21.1**):

- amebiasi intestinale acuta, dissenterica e non;
- colite amebica fulminante;
- colite amebica cronica;
- ameboma;
- amebiasi extraintestinale.

Amebiasi intestinale acuta. È la forma clinica più tipica e frequente, inizia a manifestarsi dopo un'incubazione di durata variabile, a seconda della virulenza del ceppo e comunque non inferiore ai 10–20 giorni. La gravità del quadro sintomatologico è in parte correlata allo stato immunitario dell'ospite nei confronti del parassita, nel senso che i soggetti a maggior rischio di sviluppare questa forma di malattia sono bambini, specie se malnutriti, turisti e lavoratori senza precedenti soggiorni in zone endemiche e donne in gravidanza. Nei soggetti che hanno sviluppato una parziale immunità, è stato recentemente enfatizzato il ruolo protettivo delle IgA secretorie, piuttosto che degli an-

ticorpi di classe IgG-IgM. Come già detto in relazione alle forme osservate nelle persone affette da AIDS non sembra tuttavia che si possa parlare di quadri clinici di tipo opportunistico. L'esordio e il successivo decorso sono caratterizzati da: dolori addominali crampiformi, che spesso sono accentuati alla palpazione in zona ileo-cecale e lungo il decorso del colon; tenesmo e fremiti che si accompagnano o precedono evacuazioni diarroidiche caratterizzate dalla presenza di muco, microscopicamente, da scarsa o nulla componente

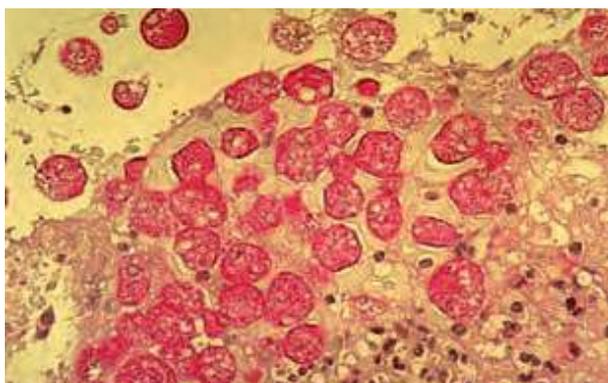


Figura 21.3 Trofozoiti di *Entamoeba histolytica* nella mucosa intestinale; colorazione PAS su preparato istologico di biopsia del colon; 1000x. Fonte: Brandonisio *et al.*, De Carneri Parassitologia medica, 2013.

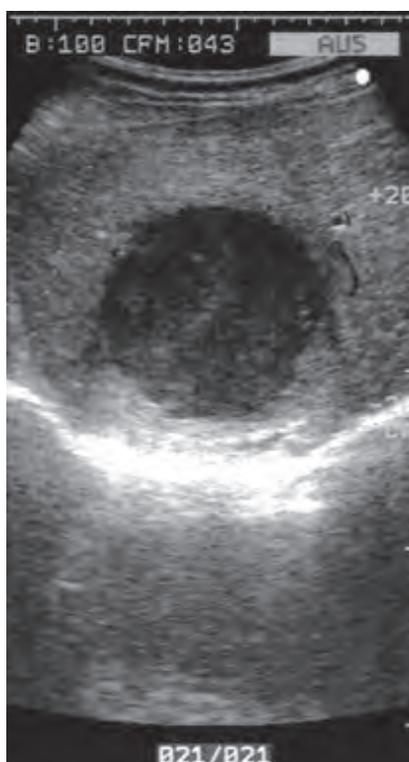


Figura 21.4 Ecografia epatica che evidenzia una grossa lacuna pseudoascessuale da *Entamoeba histolytica*. Immagine di E. Brunetti.

leucocitaria (diarrea persistente non flogistica). Il paziente può accusare disappetenza, ma manca il vomito e molto spesso la febbre, a differenza delle enteriti a eziologia virale e di molte di natura batterica. Con il passare dei giorni o delle settimane, sempre che una diagnosi corretta non sia stata effettuata, le evacuazioni divengono mucoematiche (dissenteria amebica). Queste rappresentano il segno dell'azione invasiva del protozoo a livello della mucosa che con tecniche endoscopiche si evidenzia con la presenza di ulcere più o meno numerose a livello retto-sigmoidale, del colon (soprattutto ascendente) e del cieco (**Figura 21.3**).

Colite amebica fulminante. Spesso fatale, ma fortunatamente non frequente, colpisce soprattutto in ambito pediatrico. Vi è dissenteria profusa con rapida disidratazione, febbre, stato tossiemico che si complica spesso con peritonite e, soprattutto, megacolon tossico che porta in tempi brevi all'*exitus*.

Colite amebica cronica. Di difficile differenziazione, dal punto di vista clinico, da altre malattie infiammatorie del colon, come la rettocolite ulcerosa e il morbo di Crohn, è caratterizzata da modesta flogosi intestinale e si manifesta con episodi ricorrenti di diarrea ematica, che possono protrarsi per anni. È pertanto fondamentale giungere a una precisa diagnosi eziologica, per non incorrere in errori terapeutici, in particolare la somministrazione di cortisonici, che porterebbero a un aggravamento.

Ameboma. Rara forma (1–2% dei casi totali) di malattia *tumor-like*. Si presenta radiologicamente e/o endoscopicamente come spazio-invasiva all'interno del lume intestinale, con localizzazione preferenziale al cieco e colon ascendente. Conseguenza di un decorso cronico, istologicamente è caratterizzata da un aspetto granulomatoso, con la presenza di trofozoiti amebici, che escludono un eventuale sospetto di neoformazione tumorale.

Amebiasi extraintestinale. Sempre secondaria a una forma intestinale invasiva, è tipicamente sequenziale a una diagnosi errata o troppo dilazionata nel tempo e dovuta alla disseminazione ematogena dei trofozoiti, che permette loro di localizzarsi in vari distretti organici. Per evidenti ragioni anatomiche, l'amebiasi epatica è la forma nettamente più frequente, con il lobo destro più spesso colpito rispetto al sinistro (**Figura 21.4**). I danni macroscopici si obiettivano ecograficamente con la presenza di una o più formazioni pseudoascessuali, sprovviste di parete limitante e suscettibili in tempi più o meno brevi di ampliare la loro estensione per il tropismo centrifugo dei trofozoiti amebici, inteso a ricercare ulteriore parenchima sano

ELMINTI

Platyhelminthes e Nematoda