



Collana di Aggiornamenti

NUMERO **9**

LAVALLE G.
MIGLIACCIO C.

**DIAGNOSI
DELLE INFEZIONI
RIEMERGENTI
LEGATE AI
FLUSSI MIGRATORI**



Collana di Aggiornamenti

DIAGNOSI DELLE INFEZIONI RIEMERGENTI LEGATE AI FLUSSI MIGRATORI

LAVALLE GABRIELLA, MD

Laboratorio Analisi – Azienda Sanitaria RMF

MIGLIACCIO CLARA, MD

Laboratorio Analisi – Azienda Sanitaria RMF

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente

B. CONDORELLI

Vice-Presidenti

A. MORRONE, C. PARASCANI

Tesoriere

V. SCOTTO DI PALUMBO

Membro Comitato Esecutivo

U. RECINE

Consiglieri Elettivi e di Diritto

L. BENEDETTELLI, M. DI DIO, M. DI GIROLAMO,
A. GRASSI, R. MASSINI, M. MICELI, E. PARISI,
A. PERRONE, R. PICARDI, A. PLACIDO, G. VISCO

Revisori dei Conti

G. NERA, S. CONTI, M. AVIGO

Consulente Amministrativo

R. CONTI

COMITATO REDAZIONALE

Direttore Responsabile

B. CONDORELLI

Direttore Scientifico

G. VISCO

Redazione

L. BENEDETTELLI, A. GRASSI, R. MASSINI,
A. MORRONE, C. PARASCANI, R. PICARDI,
U. RECINE, V. SCOTTO DI PALUMBO,
G. VISCO

Coordinamento redazionale

P. COLLETTA

Stampa

NUOVA EDITRICE GRAFICA S.R.L.
neg@negeditrice.it

INDICE

LE MALATTIE RIEMERGENTI DAL “PASSATO”	4
LA TUBERCOLOSI	4
Diagnosi di TBC.....	5
LE MALATTIE A TRASMISSIONE SESSUALE.....	7
LA SIFILIDE	7
Diagnosi di sifilide.....	8
LA GONORREA	10
LE ANTROPOZOONOSI	11
LA MALARIA	11
IL DENGUE, LA CHIKUNGUNYA E LA FEBBRE GIALLA	13
LA SCABBIA E LA PEDICULOSI.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16

LE MALATTIE RIEMERGENTI DAL "PASSATO"

▶ LA TUBERCOLOSI

La TBC, detta anche tisi, è la più comune tra le infezioni micobatteriche contagiose. La sua esistenza si registra da circa 20.000 anni ed è generalmente accettato che il microrganismo che ne è la causa tragga origine da altri organismi più primitivi dello stesso genere di micobatteri. L'esistenza del *Mycobacterium tuberculosis*, agente eziologico della TBC, sarebbe stata nota solo a partire dal diciannovesimo secolo. La sua diffusione raggiunse il picco tra la fine del diciottesimo ed il diciannovesimo con un alto tasso di mortalità. Negli anni 70, la TBC era stata quasi del tutto debellata nel nostro paese con la conseguente chiusura dei Sanatori.

In quest'ultimo decennio, con l'intensificarsi dei flussi migratori e l'aumento delle sacche di povertà come effetti della globalizzazione, si è avuta la recrudescenza di numerose malattie infettive che si ritenevano desuete tra le quali la TBC.

Nove milioni di persone sviluppano nel mondo ogni anno la malattia tubercolare attiva e si ritiene che un terzo della popolazione presenti TBC latente.

I soggetti con TBC latente non presentano sintomi clinici e non sono infettanti, ma presentano un maggiore rischio di sviluppare la malattia attiva.

Ogni anno nel mondo circa due milioni di persone muoiono di TBC attiva nonostante l'esistenza di un trattamento efficace sia per l'infezione latente sia per la tubercolosi.

Un efficace controllo sulla diffusione della TBC è correlato alla capacità del SSN di diagnosticare tempestivamente la malattia sia nei pazienti italiani sia in quelli stranieri.

Uno studio recente ha evidenziato che nelle persone immigrate da altri paesi, specie se arrivate da poco, l'intervallo di tempo tra l'inizio dei sintomi e l'accesso ad una struttura sanitaria sia più lungo rispetto ai pazienti nati in Italia. Il rischio di presentare una TBC farmaco resistente, invece, non è maggiore negli immigrati rispetto agli italiani. Per controllare efficacemente la TBC negli immigrati il primo requisito è promuovere l'accesso ai servizi soprattutto a chi

presenta sintomi indicativi di malattia, ma anche ai soggetti a rischio. Il secondo requisito è l'adozione di pratiche costo-efficaci per la prevenzione ed il controllo della malattia.

La TBC è una malattia infettiva con notifica obbligatoria. La notifica va effettuata esclusivamente nei casi con diagnosi certa ed in tutti i nuovi casi nonché per le recidive di TBC attiva polmonare ed extrapolmonare. Ciò indipendentemente dalla contagiosità ed includendo i casi di complesso primario attivo (cioè non calcifico).

Le notifiche devono essere inviate al completamento dell'iter diagnostico quando sono disponibili i risultati batteriologici microscopici e colturali.

Le stesse devono essere inviate entro tre giorni all'autorità sanitaria competente, ovvero al servizio di igiene pubblica dell'ASL, al fine di consentire la tempestiva messa in atto delle misure di prevenzione e controllo. Il servizio di igiene pubblica dell'ASL in cui viene posta diagnosi è responsabile della compilazione ed invio della notifica alla struttura regionale competente la quale mensilmente invia copia agli organismi centrali: Ministero della Sanità, Istituto Superiore di Sanità e Istat.

Negli ultimi 25 anni il trend è stato stabile intorno ai 7 casi/100.000 abitanti. La classe mediana di età tra i cittadini italiani infettati è quella tra 55 e 64 anni mentre tra gli stranieri la classe mediana più colpita è quella tra 26 e 34 anni. Il trend decennale (1999-2008) per macroarea geografica mostra un leggero aumento al Nord Italia, in diminuzione al Sud e nelle Isole, stabile al Centro.

La condizione di immigrato predispone ad un rischio maggiore di sviluppo della TBC sia per i maggiori tassi di incidenza nei paesi di origine, sia per le particolari condizioni di fragilità socio-economica che influiscono sulla prevenzione, diagnosi e cura.

Secondo recenti linee guida internazionali, le principali attività necessarie per il controllo della TBC sono:

- 1) il trattamento farmacologico e la gestione degli ammalati con TBC attiva;

- 2) l'identificazione, la sorveglianza ed il trattamento preventivo dei gruppi ad alto rischio;
- 3) la sorveglianza epidemiologica e la valutazione di programmi di controllo.

L'agente eziologico della tubercolosi è il *Mycobacterium tuberculosis*, un batterio facente parte del *Mycobacterium tuberculosis complex* (MtbC) (TAB. 1), un gruppo di micobatteri patogeni per i mammiferi.

Il *Mycobacterium tuberculosis* è un batterio di forma bacillare che possiede una parete ricca di lipidi come acidi grassi e cere che gli conferiscono la caratteristica tintoriale della acido-alcool resistenza. Tale caratteristica consiste nella capacità dei micobatteri, una volta colorati con carbol-fucsina, di mantenere la colorazione rossa anche a seguito di trattamenti decoloranti energici come quello con acido cloridrico al 3% in alcool etilico.

Dal punto di vista clinico la TBC polmonare evolve in due fasi, una precoce che si manifesta con sintomi generici come febbre, sudorazione notturna e perdita di peso ed una tardiva in cui sono presenti sintomi organo specifici come tosse (inizialmente non produttiva, poi con essudato purulento), emottisi, dolore toracico e dispnea.

TABELLA 1

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX

M. hominis o BK	Tubercolosi umana
M. bovis	TBC bovina o TBC intestinale umana
M. africanum	Tubercolosi umana - Infezione opportunistica
M. canetti	Tubercolosi umana - Infezione opportunistica
M. microti	TBC degli uccelli ed occasionalmente infetta l'uomo
M. caprae	TBC delle capre ed occasionalmente infetta l'uomo

Diagnosi di TBC

La diagnosi di infezione primaria può essere molto difficoltosa nei soggetti paucisintomatici. Nei pazienti con manifestazioni cliniche di tubercolosi attiva il primo step diagnostico di laboratorio è la microscopia diretta del materiale purulento proveniente dalle basse vie respiratorie che consente una diagnosi presuntiva di infezione. Il reperto microscopico di bacilli acido alcool resistenti su preparati colorati con la metodica di Ziehl-Neelsen permette di evidenziare la presenza di un bacillo appartenente ai micobatteri ma non consente di diagnosticare infezione da *Mycobacterium tuberculosis*. In presenza di sospetto diagnostico di TBC, sia nel caso di un reperto microscopico positivo sia negativo, va effettuato l'esame colturale dell'espettorato che rappresenta il "gold standard" per la diagnostica di MB. Il CDC raccomanda l'effettuazione della coltura doppia su terreni liquidi e solidi per assicurare un'elevata sensibilità dell'esame colturale. Le colture su terreni liquidi possono essere effettuate con lettura manuale oppure con sistemi di rilevamento automatici o semiautomatici. Gli svantaggi di tali test sono gli elevati tempi di incubazione e di rilevamento delle eventuali positività.

Per ridurre i tempi di diagnosi dei MT e per l'identificazione di specie dei Micobatteri non appartenenti agli MT complex può essere effettuato l'isolamento mediante amplificazione degli acidi nucleici. Si tratta di un test che utilizza sonde molecolari marcate con indicatore fluorescente costituito da DNA a catena singola complementare di una sequenza nucleotidica del genoma batterico.

Le anomalie radiografiche rappresentano un ulteriore ausilio diagnostico; il sospetto iniziale di TB è spesso basato su anomalie radiografiche riguardanti i lobi superiori (infiltrati e caverne) in soggetti con sintomi respiratori.

Nei casi di infezione latente ed in assenza di sintomi clinici, alterazioni radiografiche e reperti batteriologici negativi, si rende necessario diagnosticare il precedente contatto con il MT. Attualmente sono in uso due tipologie di test diagnostici di TBC latente: l'intradermoreazione di Mantoux ed il QuantiFeron TB.

L'intradermoreazione di Mantoux è un test cutaneo che utilizza PPD ossia proteine purificate derivate della tubercolina che agiscono da antigeni. Si tratta

dell'unico test cutaneo attualmente validato che si effettua per inoculazione cutanea di 0,5 ml di 5UI di PPD. La lettura del risultato va effettuata a 48-72 ore dall'inoculazione e consiste nel verificare la comparsa di un infiltrato cutaneo e nella misurazione del suo diametro. Se non vi sono reazioni cutanee o se si verifica un semplice arrossamento il test risulta negativo. Qualora sia presente un'area di indurimento inferiore o uguale a 10 mm di diametro è consigliabile ripetere il test. Si considera positiva una reazione di Mantoux con un'area di indurimento di diametro superiore a 10 mm. In ogni caso, è sempre preferibile esprimere il risultato in mm e mai come positivo o negativo. Il principale svantaggio di tale test è la cross-reattività con i ceppi di *M. bovis*, utilizzati per la vaccinazione, e con i ceppi di micobatteri non tubercolari. Inoltre, la sensibilità del test è bassa nei soggetti immunocompromessi, in età pediatrica, nei soggetti con infezione tubercolare recente oppure nelle fasi avanzate della malattia in cui si può avere una depressione temporanea del sistema immunitario.

Per superare i limiti diagnostici dei test cutanei sono state studiate nuove tecniche che esaminano la risposta cellulare a specifici antigeni del micobatterio quali il test QuantiFERON-TB Gold. Tale test misura le risposte immuni cellulo-mediate (CMI) agli antigeni peptidici che simulano le proteine micobatteriche. Tali proteine -ESAT-6, CFP-10 e TB7.7 sono assenti in tutti i ceppi di BCG e nella maggior

parte dei micobatteri non tubercolari ad eccezione di *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*.

In genere, il sangue dei soggetti infetti da organismi del complesso *M. tuberculosis* contiene linfociti in grado di riconoscere questi ed altri antigeni micobatterici. Il processo di riconoscimento comporta la produzione di IFN- γ . La rilevazione e la misurazione tramite Elisa di IFN- γ costituisce il principio del test. Gli antigeni utilizzati nel QuantiFERON-TB Gold sono un cocktail peptidico che simula le proteine ESAT-6, CFP-10 e TB7.7.

Numerosi studi hanno dimostrato che tali antigeni peptidici stimolano la produzione di IFN- γ nelle cellule T di individui affetti da *M. tuberculosis* e che ciò non avviene in genere in soggetti non infetti, o vaccinati con BCG, che non presentano malattia tubercolare o che non sono a rischio di TBC latente. Tuttavia, trattamenti medici o condizioni che alterano la funzionalità immunitaria possono potenzialmente ridurre le risposte IFN- γ . Inoltre i pazienti affetti da altre infezioni micobatteriche possono reagire anche alle proteine ESAT-6, CFP-10 e TB7.7.

Altro test basato sul dosaggio dell'interferone gamma è il test T Spot-TB, un test immunoenzimatico che quantifica il numero di linfociti T antigene specifici presenti in un determinato campione. Il rilascio di IFN da parte di ciascun linfocita è identificato da uno spot colorato per cui ogni spot rappresenta un singolo linfocita specifico per quel determinato antigene.

LE MALATTIE A TRASMISSIONE SESSUALE

LA SIFILIDE

La sifilide è una malattia infettiva sistemica comparsa in Europa nel 1493 a seguito della scoperta dell'America, probabilmente diffusa dall'equipaggio di Cristoforo Colombo. Per molto tempo venne accomunata alle altre malattie a trasmissione sessuale (MTS) come la gonorrea ed indicata con il nome di "lues venereum". Solo a partire dal XVIII sec. fu riconosciuta come malattia a sè stante. Morirono di sifilide personaggi noti come C. Baudelaire, O. Wilde, F.M. Dostoevskij ed Enrico VIII. Con la rivoluzione industriale vi fu una diffusione di tutte le malattie a trasmissione sessuale tra cui la sifilide. Quest'ultima si diffuse soprattutto nella fascia di età sessualmente più attiva (15-35 anni). In Italia, l'incidenza della malattia è crollata rapidamente dal 1940 con la scoperta della penicillina. Tuttavia, la sifilide rimane una malattia comune in molte aree del pianeta per mancanza di screening e di condizioni socio economiche adeguate e si stima che nel mondo vi siano circa 12 milioni di nuovi casi l'anno. Le variazioni di incidenza di sifilide che si possono avere nei diversi paesi riflettono l'efficienza dei sistemi sanitari e le differenti abitudini comportamentali e sessuali delle popolazioni. Le epidemie di sifilide sono state e sono tuttora legate alle migrazioni da aree ad alta prevalenza e ad una società più cosmopolita. L'Europa occidentale rappresenta una zona a bassa endemia, interessata occasionalmente da epidemie sporadiche. Diversa è la situazione dell'Europa dell'Est dove la sifilide è aumentata negli ultimi dieci anni con epidemie diffuse.

Negli ultimi anni, in Italia, si è osservata una recrudescenza dovuta all'arrivo di popolazioni di età giovanile, quindi sessualmente attive, dai paesi in cui la sifilide è ancora diffusa. Inoltre, si osservano, seppure meno frequentemente, delle forme di sifilide "minore" endemica nei paesi tropicali.

L'agente eziologico della Sifilide è il *Treponema pallidum*, sottospecie *pallidum*, un batterio appartenente all'ordine Spirochetales, famiglia Spirochetales, genere *Treponema*, che è un batterio Gram negativo spirilliforme e dotato di elevata motilità. Il *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum*, si trasmette per via sessuale

e per via verticale dalla madre al feto durante la gravidanza oppure per contagio del neonato durante il passaggio nel canale del parto. Inoltre, può essere trasmesso anche mediante trasfusione di sangue infetto.

Nelle zone tropicali esistono altre sottospecie patogene per l'uomo come il *Treponema pallidum*, sottospecie *endemicum*, agente eziologico della Sifilide endemica o Bejel diffusa prevalentemente in Egitto, Medio Oriente e Australia che si trasmette per contatto diretto non necessariamente di tipo sessuale. La sottospecie *pertenue* del *Treponema pallidum* causa una forma blanda di sifilide detta frambesia o anche vaiolo dei tropici diffusa in alcune zone tropicali di Africa, India, America Meridionale, Indonesia ed Isole del Pacifico. Clinicamente simile alla sifilide, la frambesia si localizza a livello cutaneo e si trasmette per contatto non sessuale ed attraverso il morso di insetti.

Altra specie di *Treponema* diffuso è il *Treponema carateum*, agente eziologico del Mal del Pinto o carate, diffuso in America centrale e meridionale, trasmesso per contatto interumano non necessariamente sessuale. Clinicamente il carate è caratterizzato da lesioni cutanee papulose che cicatrizzano residuando discromie cutanee.

Le manifestazioni cliniche della sifilide propriamente detta evolvono in 4 stadi: sifilide primaria, sifilide secondaria, fase di latenza e sifilide terziaria.

Il contagio avviene di solito in corrispondenza delle mucose dell'apparato genitale dove il *Treponema* è in grado di penetrare attivamente anche in assenza di lesioni oppure passivamente attraverso lesioni di continuo mucose o cutanee. I *Treponema* possiedono elevata capacità invasiva dovuta sia alla produzione di ialuronidasi, un enzima che facilita la penetrazione tra le giunzioni intracellulari, sia alla presenza nello strato esterno della membrana cellulare di glicosaminoglicano e di acido ialuronico che inibiscono, rispettivamente, l'attivazione della via classica e della via alternativa del complemento.

Dopo la penetrazione del batterio inizia una fase detta *Sifilide primaria* in cui il batterio si replica nel sito di ingresso innescando, nell'arco di 10-20 giorni, un pro-

cesso infiammatorio con infiltrazione di plasmacellule, linfociti e monociti raccolti all'interno di una papula che si ulcera dando luogo al sifiloma, lesione con fondo duro, indolente ed accompagnata da tumefazione dei linfonodi satelliti. Il sifiloma è localizzato di solito in corrispondenza dei genitali, delle labbra, della mucosa del cavo orale, della regione anale e perineale. Si presenta come una lesione unica e solo raramente, soprattutto nei soggetti con concomitanti malattie immunodepressive, sono riscontrabili lesioni multiple. Durante la fase primaria si ha la massima contagiosità. Anche in assenza di terapia il sifiloma primario va incontro a cicatrizzazione spontanea.

Dopo 6-7 settimane dalla formazione del sifiloma compare una sindrome simil-influenzale (*Sifilide secondaria*) caratterizzata da malessere, febbre, mialgie ed accompagnata da un rash cutaneo diffuso che può estendersi anche alle regioni palmo-plantari. In questa fase le manifestazioni cliniche possono essere varie dovute alla disseminazione dei treponemi per via ematica. Tuttavia, l'interessamento cutaneo è presente nel 90% dei casi e le lesioni sono multiple, maculo-papulose o pustolose non pruriginose (sifilodermi). Anche in questa fase è presente il coinvolgimento del sistema linfonodale superficiale. Durante la disseminazione dei treponemi ogni organo ed apparato può essere sede di replicazione, tuttavia, gli organi maggiormente interessati sono il rene, con una glomerulonefrite da immunocomplessi, l'occhio con forme di uveite e l'apparato locomotore con sinoviti ed osteiti.

Il *Treponema* dopo il periodo secondario entra in una fase di *latenza* che può durare anche anni durante la quale il sistema immunitario opera un contenimento dell'infezione con assenza di una vera e propria sintomatologia pur risultando i test diagnostici positivi. In questa fase si evidenziano due forme: la sifilide latente precoce (< 2 anni) e la sifilide latente tardiva (> 2 anni). Durante la latenza, nonostante l'assenza di sintomatologia, può avvenire la trasmissione verticale dell'infezione.

Un terzo dei pazienti non trattati sviluppa la cosiddetta *sifilide terziaria*, fase in cui il paziente non è più infettivo ma presenta i danni causati dalla risposta immunitaria. Questa fase ha una lenta progressione e può interessare qualunque organo con quadri clinici assai diversi. Le forme cliniche principali di sifilide terziaria sono la neurosifilide, la sifilide cardiovascolare e la sifilide benigna tardiva, caratterizzata quest'ultima dalle gomme luetiche. La neurosifilide è una meningite cro-

nica che interessa il SNC. L'infezione, nella maggior parte dei casi, decorre in modo asintomatico pur essendo presenti alterazioni del liquor (iperprotidorrachia, iperlinforrachia e ipoglicorrachia) e VDRL positiva nel liquor. Le forme sintomatiche di neurosifilide presentano essenzialmente due quadri clinici: la sifilide meningovascolare e la sifilide parenchimatosa. La sifilide meningovascolare è l'espressione della tipica endoarterite obliterante che esita in aree multiple infartuali dall'estensione variabile responsabili di deficit neurologici come emiplegia, afasia ed epilessia. Nella forma parenchimatosa prevale, invece, la componente degenerativa su quella infiammatoria con demielinizzazione e distruzione nervosa a localizzazione primaria nel lobo frontale. I quadri clinici più frequenti sono la paralisi progressiva e la tabe dorsale. Nella tabe dorsale si associano sintomi neurologici come parestesia, dolori, atassia e manifestazioni psichiatriche come depressione, delirio, allucinazioni e deterioramento cognitivo.

La sifilide cardiovascolare è causata da una endoarterite obliterante che colpisce prevalentemente l'aorta e che è causa di un aneurisma fusiforme localizzato nella parte ascendente del vaso. La forma benigna è caratterizzata dalle gomme luetiche, oggi di raro riscontro; esse rappresentano dei focolai di infiammazione granulomatosa ricchi di cellule epitelioidee e di cellule giganti che vanno incontro a necrosi colliquativa con formazione di materiale di consistenza gommosa. Le gomme guariscono residuando delle cicatrici deformanti dovute alla perdita di tessuto. Si localizzano prevalentemente nelle strutture osteocartilaginee del volto come il setto nasale ed il palato.

Per quanto concerne le infezioni congenite, tra i neonati sopravvissuti alcuni sviluppano neurosifilide ed il 40% presenta segni permanenti di sifilide come gli incisivi a forma di cacciavite, i denti di Moon (primi molari con cuspidi soprannumerarie), la cheratite e la tibia a sciabola.

► **Diagnosi di sifilide**

La diagnosi di sifilide può essere fatta mediante *l'esame diretto* che mette in evidenza l'agente causale oppure mediante *l'indagine sierologica* che rileva gli anticorpi prodotti verso antigeni del *Treponema*.

Fanno parte degli esami diretti: *l'osservazione microscopica in campo oscuro*, *l'immunofluorescenza diretta* e la *PCR*.

1. Osservazione in campo oscuro. L'esame viene effettuato sul materiale sieroso prelevato dal sifiloma mediante spremitura. Può essere utilizzato unicamente su campioni prelevati da sifiloma genitale in quanto nelle lesioni del cavo orale sono presenti dei treponemi saprofiti. La ricerca microscopica dei treponemi evidenzia microrganismi avvolti a spirale con movimenti rotatori di attorcigliamento ed a fisarmonica. Tale esame ha una sensibilità diagnostica >97%.

2. Immunofluorescenza diretta. Gli anticorpi fluorescenti sono utilizzati per mettere in evidenza i treponemi da materiale prelevato dalle lesioni sifilitiche e da aspirato linfonodale.

3. PCR. Mediante l'utilizzo di tecniche di amplificazione degli acidi nucleici è possibile evidenziare il *Treponema pallidum*; viene utilizzata per la ricerca in quanto non è stata validata clinicamente anche se studi recenti ne hanno dimostrato una buona sensibilità (>94%) e specificità (>98%) diagnostica.

Per quanto concerne la *diagnosi sierologia*, si tratta di una diagnosi indiretta in cui vengono messi in evidenza anticorpi specifici (reazioni sierologiche) verso antigeni treponemici. Tuttavia, è necessario considerare che in fase iniziale, tra l'acquisizione dell'infezione e le manifestazioni cliniche, esiste un periodo finestra della durata in media di 15-30 giorni in cui i test sierologici risultano negativi.

La diagnosi sierologica di infezione luetica in atto o pregressa si esegue con due tipi di test: **test treponemici**, che evidenziano anticorpi diretti contro antigeni specifici del *Treponema pallidum*; **test non treponemici**, che evidenziano anticorpi diretti contro antigeni lipoidi tessutali posseduti anche dal *Treponema pallidum*, ma non specifici.

I test treponemici sono:

- 1. TPHA** (*Treponema Pallidum Haemagglutination Assay*) e **TPPA** (*Treponema Pallidum Particle agglutination Assay*). Tali test si positivizzano 2-4 settimane dopo l'infezione ed hanno una sensibilità variabile dal 60 al 99% (bassa sensibilità solo all'esordio della malattia), ed una specificità >99%;
- 2. EIA** (test immunoenzimatico con antigeni ricombinanti) si positivizzano circa 3 settimane dopo l'infezione. Hanno una sensibilità > 98% ed una specificità >97%;
- 3. CLIA** o test in chemiluminescenza, si positivizzano anch'essi 3 settimane dopo l'infezione con una sensibilità e specificità rispettivamente > 98% e >97%;
- 4. FTA-ABS** test in immunofluorescenza con adsorbi-

mento, attualmente poco usato che consiste nel saggiare il campione di siero con l'antigene treponemico fissato su un vetrino. L'avvenuta reazione tra antigene ed anticorpo sarà svelata al microscopio a fluorescenza dopo l'aggiunta di un antisiero coniugato con isotiocianato di fluorescina. Il test utilizza come antigene il *Treponema pallidum* ceppo Nichols ottenuto dai testicoli del coniglio. La sua positivizzazione risulta molto precoce (terza settimana dal contagio);

5. Immunoblotting Test che consente di rilevare la produzione di anticorpi (IgG e IgM) verso i singoli antigeni del *Treponema pallidum*;

6. Test rapidi, test semplici da utilizzare ed interpretare che forniscono dei risultati in tempi molto brevi (< 30 minuti). Ad eccezione della RPR, che può essere considerato un test rapido non treponemico (fornisce risultati in meno di 10 minuti), i test rapidi sono essenzialmente dei test treponemici che possono essere effettuati su sangue intero, su plasma o su siero; hanno una sensibilità che varia dall'85 al 98% ed una specificità che varia dal 93 al 98%. I test rapidi vengono generalmente utilizzati per indagini di screening laddove esistono delle difficoltà di accesso alle strutture sanitarie. I test non treponemici sono:

1. RPR (*Rapid Plasma Reagin*), test di agglutinazione su vetrino che rileva reagine luetiche. Il test può essere qualitativo o semi quantitativo;

2. VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory test* – di flocculazione treponemica).

Tali test ricercano anticorpi di tipo IgG ed IgM che inducono flocculazione nel siero del paziente in presenza di cardiolipina. VDRL e RPR devono entrambe essere eseguite con metodiche quantitative poiché il titolo di positività del test è correlato con l'attività della malattia e con la risposta alla terapia.

Trattandosi di metodi diversi, i titoli anticorpali ottenuti con i due test non sono direttamente comparabili tra loro. Questi test sono utili per il monitoraggio della terapia antibiotica. Infatti, possono essere considerati test della fase acuta e dovendosi negativizzare entro un anno dalla terapia del sifiloma primario ed entro due anni dalla terapia della sifilide secondaria, un test RPR positivo in questa fase può indicare una reinfezione, una infezione persistente oppure una falsa positività.

Sono difatti possibili false positività sia dei test treponemici sia dei non treponemici specie in corso di infezioni batteriche o virali, di malattie autoimmuni oppure in corso di gravidanza. (TAB.2)

TABELLA 2

CAUSE DI FALSE POSITIVITÀ DEI TEST TREPONEMICI E NON TREPONEMICI

RPR- VDRL	Infezioni acute e croniche, malattie autoimmuni (lupus eritematoso, sindrome antifosfolipidica), gravidanza, vaccinazioni, neoplasie, età avanzata, treponematosi endemiche
TPHA-TPPA	Mononucleosi, malattie autoimmuni, treponematosi endemiche (framboesia, pinta)
IgG-IgM T. pallidum	Treponematosi endemiche (Bejel, framboesia, pinta)

LA GONORREA

La gonorrea o blenorragia, un tempo definita “scolo”, è una malattia infettiva nota fin dai tempi antichi. La stessa Bibbia, nell’antico Testamento, fa più volte riferimento ad episodi di contagio collettivo tra la popolazione di una malattia verosimilmente interpretabile come gonorrea. Ai tempi degli antichi romani, Celso fa menzione di una patologia definita dall’unione dei termini greci *yovos* (seme) e *πεω* (scorre) che alludono al processo secretorio di materiale purulento dall’uretra maschile. Nel medioevo la patologia era nota e poiché le malattie erano attribuite ad eventi soprannaturali, sono giunti a noi scritti che narrano di fantasiose terapie con sostanze naturali come il latte umano. Nel periodo successivo, con l’arrivo in Europa della sifilide le due malattie vennero spesso confuse fino alla fine del 1700 quando B. Bell definì la gonorrea come patologia locale e la distinse dalla sifilide. Nel 1879 A. Neisser scoprì l’agente eziologico *Neisseria Gonorrhoeae*.

Nei paesi industrializzati la sua incidenza sembra essere aumentata particolarmente tra i giovani.

La *Neisseria gonorrhoeae* è un patogeno esclusivo dell’uomo appartenente al genere *Neisseria* che insieme al genere *Branhamella*, *Moraxella* ed *Acinetobacter* fa parte della famiglia delle *Neisseriaceae*. Le neisserie appaiono all’osservazione microscopica come cocchi Gram negativi appaiati a diplococco ed immobili. Il gonococco possiede un particolare tropismo per l’epitelio colonnare di uretra, retto, orofaringe e congiuntiva in quanto utilizza come fattori di virulenza pili e fimbrie che favoriscono l’attecchimento e la penetrazione nelle cellule dell’epitelio colonnare e di transizione. Dopo un breve periodo di incubazione di circa

una settimana compaiono i sintomi di infezione primaria a localizzazione uretrale. Sia nell’uomo sia nella donna le infezioni acute sono caratterizzate da abbondante essudato meno frequente nelle forme croniche.

La diagnosi si basa sui dati clinici ed anamnestici (secrezioni uretrali, disuria, fattori di rischio per IST). Il laboratorio, nei pazienti sintomatici con secrezione visibile, può confermare la diagnosi con l’esame microscopico dopo colorazione di Gram su secreto uretrale raccolto tramite tampone oppure sul primo getto di urine della mattina.

La raccolta del primo getto urinario costituisce un valido campione alternativo al tampone uretrale ed è generalmente meglio accettata in quanto rappresenta un metodo non invasivo e non richiede la presenza di personale sanitario.

Il tampone uretrale deve essere eseguito almeno due ore dopo l’ultima minzione, anche se sarebbe preferibile effettuarlo al mattino prima della minzione.

L’esame microscopico dopo colorazione di Gram ha alta specificità (>99%) e sensibilità (>90%) e permette di porre diagnosi in oltre il 90% delle uretriti maschili. La positività deve sempre essere confermata dall’esame colturale. Sono disponibili in commercio kit per la ricerca mediante amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) che si rivelano particolarmente utili nei casi in cui il trasporto e la conservazione del campione non possono garantire la vitalità del gonococco. Una positività di questi test, non confermata dall’esame colturale e/o dal Gram, deve essere valutata con molta cautela in quanto sono possibili cross-reazioni con altre *Neisserie* spp. L’esame colturale resta comunque il metodo di riferimento e consente inoltre di valutare la resistenza agli antimicrobici.

I test diagnostici per *N. gonorrhoeae* effettuabili su secreto uretrale o su urina sono:

- l'osservazione microscopica di preparati con colorazione di Gram (Fig.1);
- l'esame colturale (agar sangue, agar cioccolato, Thayer Martin);
- test biochimici (ossidasi +/- catalasi +);
- fermentazione dei carboidrati (la *N. gonorrhoeae* fermenta il glucosio ma non il maltosio);
- agglutinazione in lattice;
- ibridazione diretta con Dna Probe;
- amplificazione genica.

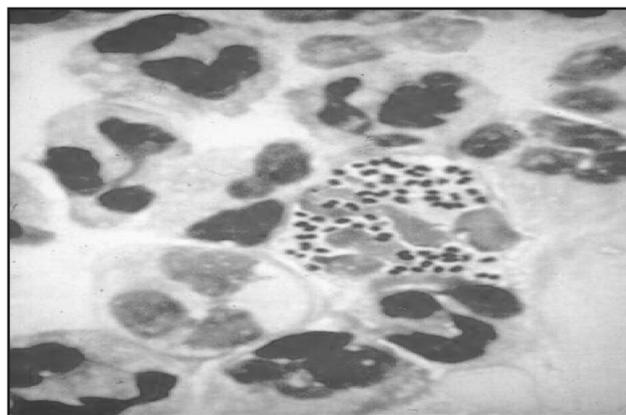


FIGURA 1

LE ANTROPOZOONOSI

Le antropozoonosi sono patologie animali trasmissibili all'uomo che rappresenta un ospite occasionale. Il loro contagio può essere diretto dall'animale malato all'uomo, come ad esempio la malattia da graffio di gatto, oppure indiretto attraverso artropodi che fungono da vettori di microrganismi patogeni come nel caso della malaria. Tali patologie seguono la distribuzione e gli spostamenti dei vettori.

LA MALARIA

La malaria è una antropozoonosi causata da sporozoi ematici del genere *Plasmodium* trasmessi dalla zanzara femmina del tipo *Anopheles*. La malaria è endemica nella maggior parte delle aree tropicali e subtropicali dei continenti africano, asiatico e sud-americano. Colpisce 500 milioni di soggetti ogni anno nel mondo con oltre 750 mila decessi di cui l'85% è rappresentato da bambini di età inferiore a 5 anni. La maggior parte di questi decessi (78%) sono stati registrati nella regione africana seguita dal Sud Est Asiatico con il 15% e dal Mediterraneo orientale (5%). Rappresenta tuttora uno dei problemi sanitari prioritari nei programmi dell'OMS. In Europa occidentale si registrano circa 10.000 casi di malaria l'anno con un sensibile incremento negli ultimi anni dovuto all'aumento sia dei viaggi internazionali sia dei fenomeni migratori.

Tra le patologie di importazione, la malaria rappresenta una vera urgenza in quanto per garantire una

guarigione dalla malattia è necessaria una diagnosi ed una presa in carico terapeutica più rapide possibili.

In Italia si è osservata negli ultimi dieci anni una progressiva riduzione dei casi totali di malaria notificati (-37%). Di questi, la proporzione di casi di malaria negli stranieri immigrati risulta aumentata, tanto che nel 2010 rappresenta l'85% del totale. Principalmente (79%) si tratta di casi di malaria di importazione dovuta agli immigrati stranieri che rientrano nel loro paese di origine per visitare familiari ed amici e, sottovalutando il fatto di aver perso l'immunità transitoria nei confronti della malaria, presentano un rischio maggiore di ammalarsi senza utilizzare mezzi di protezione adeguati o profilassi farmacologica. In una percentuale di casi (11%), i soggetti originari da zone endemiche manifestano la malaria durante il viaggio di immigrazione o subito dopo il loro arrivo in Italia.

Il 95,5% dei casi diagnosticati in Italia è stato contratto nei paesi dell'Africa occidentale come Ghana, Costa d'Avorio, Camerun, Nigeria e Burkina Faso. La classe di età maggiormente colpita è quella tra 30 e 40 anni, ossia quella che comprende giovani adulti immigrati per motivi di lavoro in Italia.

Attualmente sono stati identificati cinque plasmodi responsabili di varie forme di malaria nell'uomo: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*. Tuttavia, le forme più gravi di malaria, responsabili del 95% di mortalità, sono determinate da *P. falciparum*. L'83,1% dei casi diagnosticati in Italia riguarda infe-

zioni sostenute da *P. falciparum*, seguite dall'8,4% del *P. vivax*, il 6,5% del *P. ovale* e l'1,6% del *P. malariae*. Nessun caso è stato registrato in Italia di infezione da *P. knowlesi* che sembra confinata ai paesi malesi.

Il ciclo biologico dei Plasmodi comprende una fase asessuata o schizogonica che avviene nell'uomo ed una fase sessuata o sporogonica che si realizza nella zanzara femmina del genere *Anopheles*. La zanzara infetta, pungendo l'uomo per nutrirsi di sangue, inocula gli sporozoiti contenuti nelle ghiandole salivari. Gli sporozoiti, che rappresentano la forma infettante per l'uomo, arrivano attraverso il circolo ematico al fegato dove compiono la prima moltiplicazione asessuata detta ciclo schizogonico esoeritrocitario. Durante questa fase i parassiti si moltiplicano all'interno degli epatociti dando luogo a delle forme multinucleate definite schizonti epatici dalle quali si formano i merozoiti, capaci di riversarsi nel circolo ematico ed infettare gli eritrociti. Nelle infezioni da *P. vivax* ed *ovale* il ciclo schizogonico può entrare in una fase di "standby" con la creazione di forme quiescenti intraepatocitarie dette ipnozoiti le quali determinano delle fasi di latenza epatica clinicamente silenti fino alla loro riattivazione che può avvenire anche a distanza di mesi o anni. Nelle emazie si compie la seconda moltiplicazione asessuata dei parassiti in modo analogo a quello che avviene nel fegato. Nel ciclo schizogonico eritrocitario il merozoita origina una forma lo schizonte eritrocitario che occupa quasi tutta l'emazia e che dà luogo alla formazione di numerosi merozoiti. I merozoiti, prodotti in numero diverso a seconda delle specie, rompono le emazie e si riversano insieme ad alcuni cataboliti con attività pirogena nel torrente circolatorio. Mentre una parte di merozoiti viene distrutta dagli organi del sistema reticoloendoteliale, un'altra penetra nuovamente in nuovi eritrociti dando luogo ad altri cicli schizogonici. Ogni ciclo ha una durata di 48 ore ad eccezione di quello del *P. malariae* che ha una durata di 72 ore. Dopo alcuni cicli, alcuni merozoiti, invece di proseguire nella riproduzione asessuata, virano verso quella sessuata differenziandosi in micro e macrogametociti, rispettivamente le forme sessuate maschili e femminili del parassita che rappresentano le uniche forme infettanti i vettori. Quando la zanzara succhia il sangue infetto contenente emazie con all'interno i gametociti, si compie il ciclo sporogonico del plasmodio con la maturazione e l'unione dei gametociti portando alla formazione di oocisti da cui fuorie-

scono migliaia di sporozoiti i quali raggiungono le ghiandole salivari dove si accumulano in attesa della successiva puntura. A seconda delle condizioni ambientali e climatiche il ciclo può essere più o meno rapido. Infatti, le condizioni favorevoli dei tropici, con temperature costantemente superiori a 25°C, accorciano il ciclo biologico del parassita (11-12 giorni rispetto ai 40 giorni delle zone più fredde) rendendolo compatibile con la vita media di una zanzara e facilitando la diffusione del parassita. La durata del ciclo schizogonico che si verifica nell'uomo caratterizza i diversi tipi di malaria dal punto di vista clinico.

Il *P. falciparum* è l'agente eziologico della "terzana maligna", così definita in quanto il ciclo schizogonico ematico si completa in 48 ore e gli accessi febbrili si manifestano ogni terzo giorno in concomitanza del picco parassitemico. L'infezione viene definita "maligna" in quanto nei soggetti non immuni può avere un decorso grave con una prognosi infausta. La sintomatologia nei soggetti immunizzati, ossia che hanno avuto precedenti contatti con i plasmodi, è meno impegnativa e consiste in febbre elevata (39-41°C), mialgie, cefalea e vomito che tendono a regredire nell'arco di 15 giorni. Nei soggetti senza precedenti contatti, soprattutto bambini al di sotto dei 5 anni di età, nelle donne in gravidanza e nei soggetti immunocompromessi, la malaria può provocare il cosiddetto "accesso pernicioso" caratterizzato da un'accentuazione dei classici sintomi febbrili aggravati da fenomeni atossici, dovuti all'ostruzione del microcircolo da parte di eritrociti parassitari, come ipotensione marcata, disidratazione, shock ipovolemico e turbe neurologiche. Le infezioni sostenute dagli altri Plasmodi non sono quasi mai a decorso letale ed hanno una sintomatologia più lieve. I plasmodi *vivax* ed *ovale* sono agenti causali di una febbre detta "terzana benigna" che si manifesta ogni tre giorni e si risolve spontaneamente in breve tempo. Possono esserci delle recrudescenze, anche a distanza di tempo, da "terzana benigna" dovute alla riattivazione di ipnozoiti epatici quiescenti in concomitanza di transitorie riduzioni di funzionalità del sistema immunitario. La "malaria quartana" dovuta ad infezione da *P. malariae* è caratterizzata da parossismi febbrili che si ripetono ogni quarto giorno con sintomi abbastanza modesti. Possono essere presenti segni di coinvolgimento renale come ascite, edemi ed insufficienza causate dalla deposizione di immunocomplessi a livello glomerulare. Pur non for-

mandosi ipnozoiti epatici, questa forma di malaria può residuare una bassa parassitemia e manifestarsi con accessi febbrili lievi anche a distanza di molti anni dall'infezione primaria. Quinta forma di malaria umana recentemente scoperta in Malesia è quella causata da *P. knowlesi*, uno sporozoo noto da molti anni come parassita infettante le scimmie. In realtà, si pensa che in passato il *P. knowlesi* sia stato scambiato all'esame microscopico con il *P. malariae* con cui presenta numerose affinità. La patologia sembra essere confinata in Malesia pur essendo stati diagnosticati casi d'importazione in Finlandia e Svezia.

La diagnosi nasce dal sospetto clinico in pazienti con accessi febbrili e provenienti da paesi endemici per malaria. Gli esami di laboratorio generici che sono d'aiuto alla diagnosi sono:

- l'esame emocromocitometrico che evidenzia una piastrinopenia, segno precoce che precede l'anemia ed anemia emolitica;
- la bilirubinemia aumentata in conseguenza dell'emolisi;
- transaminasi elevate causate dalla rottura degli epatociti.

Nelle infezioni da *P. malariae* è presente, inoltre, proteinuria precoce ed aumento della creatinemia. Gli esami di laboratorio specifici per confermare i sospetti clinici possono essere distinti in metodi tradizionali o diretti, che mettono in evidenza le varie forme di parassita nel sangue, e metodi alternativi di nuova concezione.

I metodi tradizionali, basati sull'*emoscopia*, sono quelli tuttora più usati nel mondo essendo esami più semplici e a più basso costo.

L'esame emoscopico consiste nell'osservazione microscopica di preparati ematici con lo scopo di diagnosticare la presenza del parassita, di identificare la specie e di quantificare il parassita (indice parassitario).

Gli esami emoscopici andrebbero ripetuti ogni 4-6 ore in prossimità del picco febbrile per più giorni consecutivi ed in assenza di terapia. Il prelievo ematico può essere effettuato tramite prelievo capillare sul polpastrello evitando contaminazione da disinfettanti alcolici. Le metodiche utilizzate per l'emoscopia sono il metodo della *goccia spessa*, che consente di esaminare quantità maggiori di sangue e che risulta vantaggioso in presenza di bassa parassitemia e lo *striscio sottile* di sangue periferico, in cui la conservazione morfologica delle emazie e dei parassiti per-

mette di identificare la specie parassitaria. Poiché forniscono indicazioni diverse, in caso di sospetto di malaria devono essere eseguiti entrambi. Le colorazioni utilizzate nel metodo della goccia spessa e dello striscio sono rispettivamente quella di Giemsa e di May-Grunwald-Giemsa.

L'osservazione microscopica va ripetuta su 200-300 campi a 100X prima di considerare un campione negativo. Se il campione risulta positivo all'osservazione va effettuata la valutazione quantitativa della parassitemia (numero di emazie parassitate) utile per stabilire la prognosi e la terapia della malattia. Lo svantaggio principale di questi test è che risentono dell'esperienza del medico di laboratorio. Conseguentemente sono possibili, soprattutto nelle zone non endemiche, delle false negatività.

Un altro metodo alternativo a quelli tradizionali è la microscopia con l'utilizzo di preparati colorati con coloranti fluorescenti.

Altri metodi sono:

- il dosaggio di antigeni con metodi immunocromatografici come le Dipstick, test rapidi che non richiedono eccessiva esperienza dell'operatore e possono essere utilizzati anche al di fuori delle strutture sanitarie;
- metodi automatizzati (analizzatori di cellule ematiche);
- metodi biomolecolari di amplificazione del DNA.

Per l'identificazione del *P. knowlesi*, data la somiglianza all'osservazione microscopica con il *P. malariae*, sono state messe a punto metodiche di nested PCR e di PCR real time.

► IL DENGUE, LA CHIKUNGUNYA E LA FEBBRE GIALLA

Il *Dengue* è una malattia acuta febbrile, dall'esordio improvviso, causata da un virus trasmesso dalla puntura di zanzare della famiglia *Aedes*. L'incidenza del *Dengue* segue la distribuzione del vettore e pertanto risulta endemico nei paesi tropicali e subtropicali dove rappresenta un'emergenza medica e potenzialmente endemico in tutte le zone temperate dove sono presenti zanzare della famiglia *Aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*).

Nelle aree ad alta endemia il *Dengue* viene trasmesso principalmente da *Aedes aegypti* che, a differenza del-

l'Anopheles, punge durante le ore diurne e si riproduce in raccolta di acqua minime. In Asia il Dengue colpisce soprattutto i bambini e rappresenta una delle principali cause di mortalità infantile. In Europa occidentale nell'ultimo decennio i casi di Dengue osservati sono in crescita a causa sia dei fenomeni migratori sia dell'aumento dei viaggi internazionali nelle zone endemiche. L'infezione, essendo trasmessa da vettori molto comuni anche nelle zone temperate, può essere ubiquitaria ed il rischio di trasmissione nei paesi europei è legato essenzialmente a due fattori: rischio di presenza di una persona recentemente infettata da Dengue che soggiorna nel territorio per turismo o immigrazione; rischio di trasmissione autoctona del virus attraverso insetti come le zanzare tigre (*Aedes albopictus*).

Dal 2000 al 2010 sono stati registrati diversi casi di Dengue nell'Italia settentrionale dovuti ai fenomeni migratori.

L'agente eziologico è un virus che appartiene al genere Flavivirus con 4 sierotipi patogeni Den 1,2,3,4. È un piccolo virus che viene trasmesso con la saliva della zanzara emessa nel sito di puntura. Il virus si replica inizialmente all'interno di macrofagi e nei linfonodi regionali adiacenti al sito di penetrazione. Dopo un periodo di incubazione di circa una settimana, la malattia esordisce all'improvviso con tossicità generale, febbre elevata fino a 40°C, cefalea e caratteristici dolori osteomuscolari molto marcati e localizzati principalmente agli arti inferiori (il termine "Dengue" deriva da "Dinga" che significa crampo). Inoltre, sussiste un interessamento del sistema linfonodale superficiale ed un ingrossamento della milza. Questo stato febbrile dura per circa 24-48h seguito da un abbassamento rapido della temperatura. Fa seguito una seconda fase febbrile con temperature inferiori alla fase precedente accompagnata da un esantema maculo papulare simil morbilloforme che può diffondersi a tutto il corpo risparmiando il volto. La triade sintomatologica di febbre, cefalea ed esantema è tipica della febbre Dengue. La forma più lieve di questa infezione presenta una mortalità relativamente bassa. Tuttavia, in alcuni casi, si può avere la cosiddetta febbre emorragica Dengue con esordio e sintomatologia sovrapponibile a quella della febbre Dengue ma associata a sanguinamenti mucosi e cutanei (petecchie, ecchimosi, epistassi e melena). La febbre emorragica se non trattata dopo 3-4 giorni degenera in uno stato di shock cardiocircolatorio con ipotensione, epatomegalia e diatesi emorragica. Il 90% dei casi di febbre emorra-

gica si verifica nei bambini con infezioni multiple da virus Dengue anche da sierotipi virali diversi.

La diagnosi di febbre Dengue oltre ad essere clinica è supportata, dove possibile, dagli esami di laboratorio. Innanzitutto, l'emocromo presenta un'alterazione dei GB che sono <2000-4000/ul con 20-40% di granulociti. Può essere, inoltre, presente una modica albuminuria e la presenza di ematuria microscopica. Per fare diagnosi di febbre emorragica Dengue sono necessari 4 criteri diagnostici:

- febbre recente;
- manifestazioni emorragiche;
- bassa conta piastrinica (<100.000/mm³);
- evidenza di aumentata permeabilità capillare (ematocrito elevato, bassa albumina).

Esistono inoltre esami di laboratorio specifici per la diagnosi di infezione Dengue: i *test sierologici*, che dosano gli anticorpi specifici prodotti in risposta all'infezione e rivolti verso un sierotipo specifico virale, i *test molecolari* come la real time PCR e la nested PCR e l'*isolamento virale*.

Tra i metodi sierologici standardizzati si annoverano i test immunoenzimatici e gli IFA che consentono di rilevare anticorpi di tipo IgM anti Denv nel siero.

La *Chikungunya* è una malattia virale causata da un virus della famiglia delle Togaviridae, trasmessa tramite la puntura di zanzara del genere *Aedes* come *Aedes aegypti* ed *Aedes albopictus*. Bacino endemico della malattia sono diverse zone tropicali dell'Asia e dell'Africa. Nel 2007 sono stati notificati casi di Chikungunya autoctona in alcune località dell'Italia settentrionale tramessi dalla zanzara tigre. I primi due casi diagnosticati in Italia di Chikungunya sono stati nella regione Emilia Romagna nel 2006 e sono riferibili ad immigrazione dalle Isole Mauritius e dall'India. Altri tre casi sono stati diagnosticati nel 2006 tutti in soggetti provenienti dall'India. Sembra siano stati proprio questi soggetti infetti ad essere la causa di un'altra infezione autoctona verificatasi nell'anno successivo.

La malattia è caratterizzata clinicamente da sintomi simil-influenzali come febbre, cefalea, astenia, dolori articolari diffusi che talvolta costringono il paziente ad assumere una posizione ricurva a scopo antalgico ("chikungunya" significa infatti "che contorce"). Questo quadro clinico è spesso associato ad una sintomatologia cutanea caratterizzata da un esantema maculo-papulare pruriginoso che a volte assume le caratteristiche di microemorragie tanto che spesso viene con-

fuso con il Dengue. I sintomi regrediscono nell'arco di pochi giorni ma i dolori articolari persistono anche per mesi. Le complicanze più gravi sono rappresentate dalla meningoencefalite e dallo shock settico da coagulazione intravascolare disseminata. La Chikungunya ha in genere un decorso benigno eccetto nei casi di soggetti defedati ed immunocompromessi.

La diagnosi può risultare spesso difficile per la somiglianza dei sintomi con il Dengue e per la diffusione nelle stesse aree geografiche.

Il Ministero della Salute ha recentemente stilato un protocollo di sorveglianza delle malattie trasmesse da vettori con particolare riferimento sia all'infezione da virus Dengue sia a quella da Chikungunya identificando, sulla base di criteri diagnostici clinici, epidemiologici e di laboratorio, tre tipologie di casi d'infezione:

- caso possibile, che presenta la sintomatologia specifica;
- caso probabile, che presenta la sintomatologia clinica e soddisfa il criterio epidemiologico, ossia che abbia soggiornato nei 15 giorni precedenti la comparsa di sintomi in paesi in cui la malattia è endemica o, in caso di focolai autotoni, venga evidenziata una correlazione epidemiologica con altri casi della stessa malattia;
- caso confermato dagli esami di laboratorio.

I pazienti che rientrano negli ultimi due casi vanno segnalati all'autorità competente.

La *febbre gialla*, così come il Dengue, è una malattia virale causata da un Flavivirus (YF) trasmesso all'uomo dalla zanzara *Aedes* spp. Esistono due modalità di trasmissione:

- silvestre, in cui la malattia circola tra le scimmie e l'uomo contrae occasionalmente l'infezione recandosi nelle foreste; tale evenienza è comune in America Latina dove l'infezione si propaga nei bacini dei fiumi Rio delle Amazzoni, Orinoco e Magdalena;
- urbana in cui l'infezione si propaga da uomo a uomo attraverso la puntura dell'*Aedes aegypti*.

Esistono, inoltre, delle forme intermedie di propagazione tipiche delle zone umide dell'Africa dove ogni anno si contano numerose epidemie e circa 200.000 casi di malattia. Il virus si replica nelle cellule del sistema reticoloendoteliale di molti organi. La malattia si manifesta nel 60% dei casi in modo asintomatico ovvero con manifestazioni febbrili lievi e di breve durata. Solo in una piccola percentuale di casi il decorso è grave e la malattia si manifesta con una sintomatologia generale da in-

teressamento precoce di fegato e rene. In tali casi la fase febbrile regredisce spontaneamente entro 5 giorni dall'esordio per poi ricomparire associata ad ittero marcato, dolore epigastrico ed emorragie cutanee ed interne. Nelle forme più gravi il decesso si verifica nei primi giorni di malattia per insufficienza epatica o renale.

La diagnosi di febbre gialla può risultare difficile nei casi isolati ed al di fuori delle zone endemiche. Nelle zone ad alta endemia la malattia viene diagnosticata clinicamente con il riconoscimento della caratteristica triade sintomatologica: ittero, albuminuria marcata e dolore epigastrico. L'albuminuria è presente nel 90% dei pazienti e nei casi gravi può raggiungere valori > 20g/l. All'esame emocromocitometrico si riscontra una conta dei GB generalmente bassa con valori < 1500-2500/mm³ ed una trombocitopenia, responsabile insieme alla ridotta sintesi epatica dei fattori della coagulazione delle manifestazioni emorragiche. Inoltre gli esami sierici evidenziano:

- Allungamento del tempo di protrombina (da ridotta sintesi)
- Aumento degli indici di necrosi epatica
- Iperbilirubinemia

Test diagnostici specifici per la diagnosi di febbre gialla sono:

- Dosaggio con metodo ELISA degli anticorpi IgM che compaiono nel siero dopo circa 5 giorni dall'infezione;
- Test diretti come l'isolamento virale su colture cellulari, la PCR e la ricerca degli antigeni virali con tecniche ELISA nel siero oppure su tessuto epatico (biopsia).

LA SCABBIA E LA PEDICULOSI

La *scabbia* è una delle più antiche malattie parassitarie essendosi trovate tracce del parassita nelle mummie egiziane. La scoperta dell'agente causale, l'acaro, risale al 1687 ad opera del naturalista italiano Giacinto Cestoni che in uno scritto descriveva accuratamente i parassiti della scabbia nella forma e nelle dimensioni. L'agente responsabile della scabbia è un acaro chiamato *Sarcoptes scabiei hominis*, appartenente all'ordine degli Artropodi. Il *S. scabiei* è un parassita obbligato, invisibile ad occhio nudo (0,2-0,3 mm), di forma ovalare, concavo centralmente convesso sul dorso. La femmina è dotata di 4 paia di arti, due paia anteriori e due paia posteriori termi-

nanti con lunghe setole. Il *S. scabiei* si trasmette di persona in persona per contatto diretto oppure attraverso indumenti o biancheria. La sua diffusione è ubiquitaria ed è facilitata dalle condizioni socio economiche precarie e dagli stili di vita.

Il ciclo biologico dura circa 4 settimane. La femmina fecondata rimane sulla cute per tutto il ciclo vitale mentre il maschio muore dopo l'accoppiamento. La femmina scava un cunicolo nello strato corneo della cute dove depone le uova. Lo scavo è parallelo alla cute e la femmina rimane nel suo cunicolo per il resto della vita. Il sito in cui staziona è detta "vescicola perlacea" ed è situata all'estremità opposta al foro di entrata. Per lo scavo del cunicolo la femmina impiega circa un'ora. Dopo poche ore depone le uova (2-3 al giorno) per un periodo di 2 mesi, dopodiché muore. La lesione caratteristica della scabbia è il cunicolo, non sempre evidente, che si localizza a livello degli spazi interdigitali e sulle superfici volari degli arti. Il sintomo principale è il prurito intenso con acme durante la notte.

Il sospetto diagnostico si basa sui dati clinici ed anamnestici mentre la conferma viene dagli esami di laboratorio. L'esame microscopico di frammenti di tessuto corneo prelevato con bisturi nella zona sospetta permette di mettere in evidenza il parassita, le uova prodotte ed il materiale fecale rilasciato nel cunicolo.

La *pediculosi* è una parassitosi obbligata in cui l'uomo rappresenta l'unico habitat idoneo alla sopravvivenza e riproduzione dell'ospite. È causata da ectoparassiti ematofagi appartenenti a specie diverse: *Pediculus humanus humanus* (pidocchio dei vestiti), *Pediculus humanus capitis* (pidocchio del capello) e *Phthirus pubis* (pidocchio del pube). Sono insetti a metamorfosi incompleta, ossia dalle uova fuoriescono larve morfologicamente simili agli adulti. Necessitano per la loro sopravvivenza di temperatura costante quindi non sopravvivono a lungo nell'ambiente. *P. humanus* utilizza come habitat l'interfaccia tra la cute e gli indumenti ed è diffuso soprattutto nelle persone che vivono in condizioni disagiate come quelle che si verificano in occasione di periodi bellici e calamità naturali e nelle popolazioni migranti dai paesi più poveri. Dal punto di vista patogenetico, oltre ad essere responsabile di fastidi legati a tutte le pediculosi come dermatiti, *P. humanus* può essere vettore di infezioni come la febbre ricorrente epidemica ed il tifo esantematico.

La diffusione di *P. capitis*, responsabile della pediculosi del capo, non sembra essere legata alle scarse

condizioni igieniche ma è favorita dalla vita nelle comunità (asili, scuole, caserme, carceri). La femmina di *P. capitis* è il più importante vettore dell'infezione in quanto vive oltre 30 giorni e dopo la fecondazione depone 8-10 uova al giorno. Si trasmette per contatto diretto oppure veicolato da oggetti di uso comune come spazzole e cappelli. Morfologicamente *P. capitis* ha un corpo allungato ed appiattito, dorso ventralmente di circa 3mm leggermente inferiore a quello di *P. humanus*; non possiede ali ma zampe munite di uncini che facilitano l'abbarbicamento sul fusto del capello.

Phthirus pubis, detto anche piattola per il suo aspetto appiattito, è responsabile di una infezione localizzata ai peli pubici e quindi può essere considerato l'agente eziologico di una malattia sessualmente trasmessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Babady NE, Sloan IM, Rosenblatt JE, Pritt BS. Detection of *Plasmodium knowlesi* by real time polymerase chain reaction. *AmJ Trop Med Hyg.* 2009; 81: 516-518.
2. Boccalini D, Romi R, D'Amato S, Pompa MG, Majori G. (2007) Lineamenti epidemiologici della malaria d'importazione in Italia (2002-2006). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 20 (12):3-7.
3. Cancrini G. *Parassitologia Medica Illustrata* 1996.
4. Danis K, Baka A, et al. Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece, 2011. *Euro Surveillance.* 2011; 16(42).
5. Koneman WE. *Testo Atlantedi Microbiologia Diagnostica* 1995.
6. Menzies D, Pai M, Comstok G. New test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of uncertainty and Recommendation for Research. *Meta-analysis.* *Ann Intern Med* 2007; Mar 6; 146 (5): 340-354.
7. Miltgen J, Morillon M, Koeck JL, Varnerot A et al. Two cases of pulmonary Tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* subsp *canetti*. *EIG journal* vol 8 n. 11, novembre 2002.
8. Ministero della salute. *Manuale tecnico per la diagnosi microbiologica della tubercolosi.*
9. Ministero della salute, CCM, ISS. *Tubercolosi e immigrazione: strategie di controllo.* *Atti del seminario* 12 maggio 2006.
10. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G et al. Chikungunya virus in North-Eastern Italy: A seroprevalence Survey, *Am J trop Med Hyg.* 82 (3), 2010, 508-511.
11. Pacifici LE, Riccardo F, Russo G, Miccoli GA, Vullo V. Screening for tuberculosis among asylum seekers: experience from an immigration centre in Central Italy and literature review. *Giornale Italiano Med Trop*, vol.15, n.1-4, gennaio-dicembre 2010: 24-27.
12. Romi R, Boccolini D, D'Amato S, Cenci C, Pompa MG, Majori G. *Malaria surveillance in Italy: the 2000-2008 national pattern of imported cases.* *Giornale Italiano Med Trop*, vol.15, n.1-4, gennaio-dicembre 2010: 35-38.
13. Singh B, Daneashvar C. *Plasmodium Knowlesi* Malaria in Malaysia. *Med J Malaysia*, vol 65 n. 3 Sept 2010: 224-229.
14. Shinnick TM, Good RC. *Mycobacterial taxonomy*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994; 13: 884-901.
15. WHO Global Malaria Programme. *World Malaria Report* 2010.
16. WHO. *Dengue fact sheet.*