

Dr. Gilberto Ruffini
Medico chirurgo
Specialista in Ematologia clinica e di laboratorio
Chimica generale

COMPENDIO

**PER LA COMPrensIONE E LA GUARIGIONE DI ALCUNE
MALATTIE SISTEMICHE E DELLA PELLE**

**con supporto tecnico - scientifico sulle specifiche patologie
trattate e con indicazioni pratiche d'applicazione**

Tomo I
2006

PREFAZIONE

Questo libro di pratica consultazione, nasce come memorandum utile al ricordo delle modalità concrete di guarigione di molte malattie ancora oggi incurabili o vagamente trattabili. Per ogni malattia citata, si descrive dapprima cosa è la malattia in oggetto, chiarendo scientificamente l'espressione patogena ed i problemi insiti di quella specifica patologia di modo che, non l'esperto ma l'interessato volenteroso e curioso, possa risalire alla comprensione dell'argomento specifico, infine, vengono riportate le modalità di trattamento minime verso il miglior risultato. Il lavoro vede la luce grazie all'aiuto di molti collaboratori che ringrazio, sia per la competenza che per la disinteressata gentilezza a fornirmi i più disparati aiuti all'uopo utili, nonché il mondo internet per la sua velocità a fornire dati altrimenti di difficile e lenta acquisizione, considerando l'oggettiva impossibilità materiale a raggiungere personalmente tutti i più prestigiosi siti consultati. Comunque, questo libro, nonostante la mole e la veste, vuole essere uno scritto di appunti ad uso privato, esclusivamente mio personale, non didattico e non editabile o cedibile commercialmente a chicchessia .

Ricollegandomi al testo dell'editoriale dal titolo " Conflitto di interessi in Medicina" presente nel Bollettino d'informazione sui farmaci del Ministero della Salute anno VIII numero 4 – 5 Luglio – Ottobre 2001 e pubblicato nel Febbraio 2002, intendo far conoscere una importante verità terapeutica capace di far migliorare la qualità della vita, di far risparmiare sofferenze e costi al singolo come più in generale a tutti e, personalmente, esprimo piena condivisione dei contenuti come necessari procedimenti ad un più sincero utilizzo del mezzo di divulgazione scientifica, senza condizionamenti, ipocrisie o silenzi vergognosi. Così, ipotizzando un'ampia approvazione a questi principi, esporrò sul tema un incontrovertibile e chiaro esempio di conflitto di interessi.

Una sostanza conosciuta in tutto il mondo non per uso terapeutico, utile per tutti sia sul piano strettamente sanitario che su quello economico dico che, l'uso, per la grande efficacia ed efficienza , il notevole beneficio fisico umano e animale, ed il risparmio economico conseguente del singolo prima e sociale poi, per tutti i popoli poveri e ricchi, dovrebbe porre il prodotto come insostituibile priorità d'utilizzo terapeutico per tanti frequenti disturbi, calcolati in milioni di casi all'anno e, con i suoi notevoli risvolti economici, potrebbe con gli altissimi risparmi ottenuti, liberare agevolmente risorse utili altrove. Una verità certamente scomoda a molti ma il Medico con scienza e conoscenza ha il dovere di curare il paziente, secondo il più efficace e rigoroso metodo di trattamento a totale beneficio del sofferente, assicurandogli professionalmente e moralmente nel possibile tecnico-scientifico, tutti i rimedi di guarigione senza condizionamenti di qualsivoglia altro terzo soggetto.

Il desiderio, il fine e la gioia del Medico è forse l'uso del mezzo diagnostico, partecipare all'uso di questo o quel farmaco ? Altro?O non piuttosto per intima scelta, prodigandosi al benessere esclusivo del suo simile con ogni mezzo disponibile ? Il Medico per definizione e istituzione è l'unico responsabile di ogni atto terapeutico alla persona ed è solo lui che può indirizzare, consigliare e procedere secondo la sua migliore decisione per il più utile trattamento verso il benessere del paziente.

Questi sono i miei principi morali, umani e professionali.

DESCRIZIONE

Una formula non costosa e utilizzata in tutto il Mondo per tanti motivi dello scibile operativo lavorativo, dove occupa col suo uso, i primi posti d'efficacia e di risparmio economico.

Senza perdere di vista le finalità originarie della ragione medica, affermo qui con forza che, per alcune patologie la guarigione è scontata ma ignorata, risolvere problemi comunissimi a milioni di persone facendoli vivere meglio senza costringerli alla disperazione economica è un obiettivo raggiungibile, il silenzio sulle opportunità di trattamento a costo vicino allo zero è utile e comprensibile ai soli interessi veniali ma nocivo alle persone che, ignorare di trattamenti diversi a basso costo, sicuri ed efficaci si dissanguano economicamente, recidivano e perpetuano all'infinito le loro sofferenze con rischi e conseguenze fisiche a volte inenarrabili gravi, invalidanti e mortali. L'utilizzo di una sostanza così utile al raggiungimento dello scopo primario, cioè per la guarigione di quelle patologie, dovrebbe essere prioritaria visto le caratteristiche e non un nulla inesistente, solo perché commercialmente povera e ininfluenza. Comunque, è una sostanza fantastica innocua e a tutt'oggi sicuramente unica al confronto di tante altre più vestite e dalle aureole inesistenti. Il supporto scientifico è abbondante, per nulla pubblicizzato a conferma di una risonanza conoscitiva a senso unico...

Con questo prodotto è possibile trattare tantissime patologie sistemiche non infettive e infettive cutanee e mucose, umane e animali.....quindi: dermatologiche, ginecologiche, urologiche, chirurgiche, oculari, odontoiatriche, otolaringoiatriche, tossiche, cosmetiche e alcune patologie infettive neurologiche, addominali (Mosca) o sistemiche.

CAPITOLO I

Herpes

Caratteri generali

Il Virus Herpes Simplex (VHS) appartiene alla famiglia *Herpesviridae*, composta da numerosi membri, oltre 100, capaci di infettare altrettanto numerosi animali a sangue caldo e freddo. Infatti si può affermare che, nell'ambito dei vertebrati, per ogni specie animale per la quale siano state condotte ricerche accurate è stato riscontrato almeno un virus herpes che ha compiuto la sua evoluzione congiuntamente al proprio ospite; inoltre per alcuni animali, come per l'uomo, è stato riscontrato che virus herpes specifici per quel dato ospite ed appartenenti a differenti sottofamiglie possono occupare in un singolo individuo nicchie ecologiche diverse infettando, in maniera non competitiva, tipi differenti di cellule. Come gli altri virus herpes umani anche VHS, una volta prodotta una prima infezione (infezione primaria), ha la capacità di rimanere indefinitamente, sotto forma di episoma, nel nucleo delle cellule che lo ospitano: i neuroni dei gangli dei nervi sensitivi, realizzando in questo modo infezioni latenti e persistenti. A seguito di riattivazione si possono verificare manifestazioni cliniche ricorrenti, la cui importanza emerge in tutta la sua drammaticità in determinate circostanze (infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita, immunosoppressione terapeutica per trapianti d'organo o conseguente a trattamenti antineoplastici), essendo frequentemente caratterizzate da una disseminazione dell'infezione, spesso con esito letale (Stewart, J.A. et al., 1995).

Herpesvirus umani

Nome ufficiale	Nome corrente	Sottofamiglia	Sito di latenza
Herpesvirus umano 1 nervi sensitivi	Virus herpes simplex tipo 1	alfa	Gangli
Herpesvirus umano 2 nervi sensitivi	Virus herpes simplex tipo 2	alfa	Gangli
Herpesvirus umano 3 sensitivi	Virus varicella-zoster	alfa	Gangli nervi
Herpesvirus umano 4 cellule epiteliali	Citomegalovirus	beta	Leucociti,
Herpesvirus umano 5 Linfociti B	Virus di Epstein-Bar	gamma	amma
Herpesvirus umano 6	-	beta	Linfociti T
Herpesvirus umano 7	-	?	?
Herpesvirus umano 8	-	?	?

HERPESVIRIDAE

Il genoma è costituito da DNA lineare a doppio filamento racchiuso in un capsidico proteico icosaedrico (\varnothing 100 nm) costituito da 162 capsomeri cavi. Materiale amorfo detto "tegumento" avvolge il capsidico, l'involucro esterno è costituito da glicoproteine e lipidi, pertanto i solventi organici distruggono l'infettività del virus. I virioni hanno forma sferoidale con un diametro tra 120 e 300 nm

Caratteristiche biologiche comuni :

1) la sintesi del DNA virale e l'assemblaggio del capsidico avvengono nel nucleo della cellula infetta, mentre l'involucro esterno si forma durante la maturazione nel passaggio attraverso la membrana cellulare.

Il DNA contiene geni che codificano enzimi specifici per la sintesi del DNA-polimerasi ed il clivaggio delle proteine virali

2) le cellule infette vengono sempre distrutte

3) tendenza a determinare una infezione latente per tutta la vita

Gli herpes virus dopo l'esaurimento della fase clinica dell'infezione primaria si mantengono allo stato latente per molti anni o per tutta la vita localizzandosi in organi o tessuti diversi, riattivandosi a seguito di stimoli quali febbre, traumi, immunodepressione o per una diminuita attività immunitaria cellulo mediata.

Riattivandosi danno origine ad un quadro sintomatologico identico dell'infezione primaria o totalmente diverso. I virus erpetici simplex e varicella-zoster sono neurotropi in quanto rimangono in una fase di latenza nei gangli sensitivi ma necessitano delle cellule epiteliali per la loro replicazione. Il virus di Epstein- Barr, il citomegalovirus e l'HHV 6 e 7 sono virus linfotropi. Al virus HHV 7 a tutt'oggi non è stata riconosciuta alcuna patogenicità, mentre il virus HHV 8 sembra essere la causa del sarcoma di Kaposi e di alcuni tipi di linfoma.

Classificazione dei virus erpetici:

Virus	tropismo	malattia
Herpes simplex 1	Mucosa orale Cute al di sopra dei diaframma Gangli trigeminali (latenza)	Gengivostomatite primaria Herpes ricorrente mucosa orale
Herpes simplex 2 ricorrente	Mucosa genitale Cute al di sotto dei diaframma Gangli sacrali (latenza)	 Herpes genitale primario Herpes genitale
Varicella-zoster 3	Cute Gangli sensitivi (latenza)	Infezione primaria: varicella Infezione ricorrente: zoster
Epstein-Barr 4	Linfociti B (latenza) Cheratinociti (replicazione)	Mononucleosi infettiva Leucoplachia capelluta Neoplasie: carcinoma Nasofaringeo e linfoma di Burkitt; altri linfomi
Citomegalovirus 5 Ghiandole salivari citomegaliche, nei pazienti HIV +	Cellule endoteliali	Forma di mononucleosi Malattia delle inclusioni Ulcere orali
Erpetico umano 6 (HHV 6)	Linfociti	Malattia esantematica dei bambini (sesta malattia); malattie linfoproliferative (?)
Erpetico umano 7 (HHV 7)	Linfociti	?
Erpetico umano 8 (HHV 8)	Linfociti, macrofagi Cellule muscolari lisce	Sarcoma di Kaposi Linfomi delle cavità corporee

DIFFUSIONE DEL VIRUS DAL SITO D` IMPIANTO

Durante l` infezione primaria l` HSV si moltiplica localmente e diffonde da cellula a cellula. Instaura una viremia di breve durata. Durante questa fase il virus entra nelle fibre sensitive locali. Si suppone che la diffusione centripeta del virus verso il nervo puo` avvenire lungo l`assone stesso, i linfatici perineurali o lo spazio endoneurale o le cellule di Shwans. Recentemente si dà una maggiore importanza alla teoria del trasporto passivo retrogrado assoplasmatico.

HERPES SIMPLEX 1 – 2

Si distinguono due tipi di herpes simplex: HSV1 e HSV2 che possiedono strutture antigeniche in parti comuni e in parte distinte. Hanno glicoproteine ad attività diversa, differiscono nella neurovirulenza negli animali da laboratorio e per la differente sensibilità alle alte temperature. L'HSV1 è responsabile di manifestazioni cutanee localizzate nella parte superiore del corpo. L'HSV2 provoca lesioni nella parte inferiore, cute dei genitali maschili e femminili. La maggior parte delle persone si infettano con uno di questi virus durante le prime due o tre decadi di vita. Il contagio interumano è attraverso la saliva, bicchieri infetti. L'HSV2 si contrae tramite rapporti sessuali. Le infezioni primarie o iniziali si manifestano con segni clinici evidenti o del tutto asintomatici. Le lesioni cutanee hanno un aspetto vescicoloso, riunite in grappoli vanno incontro a rottura con erosioni che guariscono con esiti cicatriziali. (proliferazione e morte cellulare)

Trasmissione e sintomi

SINDROMI CLINICHE SPECIFICHE CAUSATE DALL' HSV 1 - 2

Gengivostomatite o stomatite aftosa

Si manifesta generalmente nei bambini fra gli 1 e 6 anni ed è caratterizzata da febbre, eruzioni vescicolari, ulcerative, delle gengive, della lingua, della mucosa della bocca, labbra, con linfadenopatia locale.

Eczema erpetico

Manifestazioni cutanee generalizzate, eruzioni vescicolari diffuse o in alcune aree del corpo. Si manifesta più frequentemente in persone con disturbi eczematosi con frequenti abrasioni cutanee.

Infezione erpetica delle dita (giradito)

È causata da HSV di entrambi i tipi. Le vie d'ingresso sono le zone cutanee con soluzione di continuità.

Herpes oftalmico

Fra i sintomi della malattia si riscontrano sensazioni di corpo estraneo, dolori, lacrimazioni, fotofobia., piccole vescicole o ulcere sulla cornea; il decorso è di 2 settimane. Per un processo di scivolamento delle cellule l'ulcera si ripara e dopo la cicatrizzazione non rimangono croste. Nei soggetti con ulcere ricorrenti si può avere una diminuzione visiva. L'ulcera protratta causa opacità corneale. Il virus dopo l'infezione mucocutanea labiale migra attraverso il nervo olfattivo, al lobo temporale, può causare

lesioni cerebrali, se non trattato e` letale e i pazienti sopravvissuti presentano deficit neurologici di notevole grado.

Herpes labiale

E` la piu` comune manifestazione clinica con eruzioni vescicolari raggruppate o singole a livello della giunzione mucocutanea delle labbra , dolorose e fastidiose.

Il virus dell' Herpes simplex si trasmette quando un soggetto portatore del virus entra in contatto con una persona suscettibile all'infezione: l'Herpes labialis si trasmette principalmente attraverso la saliva, le goccioline respiratorie e il contatto diretto con le lesioni labiali, mentre l'Herpes genitalis si trasmette attraverso i rapporti sessuali.

L'Herpes labialis è diffusissimo in natura: oltre l'80 per cento della popolazione possiede anticorpi specifici nel sangue a dimostrazione del fatto che ha avuto un contatto con il virus. Nella maggior parte dei casi, però, il primo contatto con l'herpes passa inosservato e le infezioni primarie sono asintomatiche. Solamente una piccola percentuale di individui che "incontra" il virus sviluppa poi, nel caso si tratti di Herpes labialis, un'infiammazione delle gengive con ulcerazioni spesso accompagnata da febbre e linfadenopatia cervicale e, nel caso si tratti di Herpes genitalis, dolorose e pruriginose vesciche e ulcere sopra e intorno ai genitali, spesso accompagnate da febbre e rigonfiamento delle ghiandole inguinali.

Una volta entrato nell'organismo, il virus dell' Herpes simplex non rimane nella sede di penetrazione, ma invade le terminazioni dei nervi locali per migrare poi nei gangli (trigeminali se si tratta di Herpes labialis e sacrali se si tratta di Herpes genitalis), dove rimane in uno stato di latenza (infezione latente) fino a quando vari fattori scatenanti (per esempio freddo eccessivo, intensa esposizione al sole, febbre, ciclo mestruale, stress psico-fisico, gravidanza, trattamenti farmacologici che indeboliscono il sistema immunitario, traumi) stimolano la sua riattivazione.

In questo caso il virus va incontro a una migrazione inversa lungo i nervi e in direzione della superficie corporea, localizzandosi poi nelle cellule epiteliali dove causa lo sviluppo delle lesioni erpetiche.

Il virus dell' herpes, una volta contratto, tende a rimanere nell'organismo, per riattivarsi quando si verificano particolari condizioni; il sistema immunitario, comunque, conserva la memoria del virus e di conseguenza le infezioni ricorrenti sono in genere meno estese, più brevi e di lieve intensità grazie alla presenza nel soggetto di un'immunità umorale e di un'immunità cellulare specifiche.

Manifestazioni

Bruciore e prurito precedono generalmente di qualche ora la comparsa della tipica lesione erpetica, che si manifesta inizialmente come una chiazza eritemato-edematosa di modeste dimensioni sulla quale poi compaiono vescicole ripiene di un liquido che inizialmente è limpido e poi si intorpidisce. Spesso queste vescicole confluiscono dando origine a delle formazioni a grappolo; dopo qualche giorno le vescicole si rompono, si formano delle croste e quindi le lesioni guariscono senza lasciare cicatrici.

Forme gravi di infezione da herpes, spesso a esito letale, sono le viremie neonatali che si verificano, per contagio, durante il tragitto nel canale del parto; in determinati casi il virus

dell' Herpes simplex può provocare meningiti, encefaliti oppure causare gravi infezioni a livello oculare.

Nei soggetti che presentano gravi insufficienze del sistema immunitario (per esempio le persone affette da AIDS oppure coloro che sono sottoposti a trattamenti antitumorali), l'herpes può causare infezioni particolarmente gravi con lesioni molto estese e persistenti.

L'herpes virus genitalis o herpes virus tipo II, è un'infezione a trasmissione sessuale molto somigliante a quella provocata dall' herpes virus labialis tipo I.

Il sintomo:

La prima volta che si contrae l'herpes genitalis, i sintomi sono in genere abbastanza importanti: alla presenza di bollicine bianche, in numero variabile da due fino a venti e più, si accompagna un senso di prurito e tensione fastidiosamente doloroso.

Ogni tentativo però di portarsi sollievo grattandosi è inibito dall'estremo dolore che provoca anche lo sfiorarsi.

A questi sintomi si unisce inoltre spesso febbre e rigonfiamento delle ghiandole inguinali e rossore generalizzato della parte interessata.

Herpes Varicella Zoster 3

Quando da bambini o adolescenti si viene in contatto, per la prima volta nella vita, con questo virus, ci si ammala di Varicella e, immediatamente, il sistema immunitario si mobilita per distruggerlo. Questo, consapevole che la reazione dell'organismo non gli lascerà via di scampo, preferisce battere in ritirata; abbandona la pelle e si trasferisce nelle cellule nervose, dove, protetto dalle guaine che rivestono i nervi, al cui interno gli anticorpi non possono entrare, rimane per anni in una forma che i medici chiamano "latente", in pratica vivo, ma incapace di moltiplicarsi, ospite del nostro corpo, ma come addormentato sino al giorno in cui, profittando di un temporaneo indebolimento delle difese immunitarie, si risveglia, spesso dopo decenni, e comincia a riprodursi, provocando non più la Varicella, ma l'Herpes Zoster. Per questo motivo, chi non ha mai avuto la Varicella, non potrà mai avere il fuoco di Sant'Antonio, mentre tutti quelli che hanno avuto la Varicella corrono il rischio, prima o poi, di svilupparlo. Lo Zoster insorge di frequente negli anziani ed in persone con malattie del sistema immunitario o sottoposte a cure, come la chemioterapia e la radioterapia, che danneggiano, anche se in modo passeggero, i nostri meccanismi di difesa contro le infezioni. Altre volte, invece, la malattia si manifesta in persone del tutto sane che per fatti banali, come strapazzi, freddo o scottature solari, si indeboliscono e diventano momentaneamente più suscettibili ad ammalare. Come avviene per gli altri herpesvirus anche il VZV dopo l'infezione primaria, stabilisce latenza nei nervi cranici o nelle radici dorsali dei nervi sensitivi. Da queste sedi il virus si riattiva migrando attraverso le fibre nervose fino a raggiungere la cute dove provoca un esantema vescicolare. Sono le persone anziane e i soggetti con deficit immunitari che manifestano complicanze nevralgiche post erpetiche con sindrome dolorosa che persiste per mesi ed anni. Il virus cresce esclusivamente in colture di fibroblasti umani e non si trasmette agli animali o embrioni. L'isolamento del VZV può essere effettuato da materiale prelevato dalle vescicole. Mediante i metodi IFA e i test ELISA si possono ricercare, per verificare la

situazione immunitaria dei soggetti o per documentare un'infezione attiva, gli anticorpi anti VZV. L'osservazione dell'IgM specifiche anti VZV possono attestare un'infezione primaria. E' disponibile attualmente un vaccino ricavato dalla particella zoster (OKA) che conferisce una buona protezione. Viene somministrato agli individui immunocompromessi.

Sintomi e manifestazioni

Il primo segno dello Zoster (fuoco di S. Antonio) è un formicolio, od un intorpidimento, in una ben circoscritta parte del corpo. Dopo alcuni giorni, in questa zona, che nel frattempo si è arrossata, compaiono grappoli di bollicine, che ricordano nell'aspetto quelle della Varicella e che si distribuiscono lungo il decorso del nervo o dei nervi in cui il virus era nascosto: più spesso sul torace, lungo le coste. Si viene, così, a formare una *mezza cintura* che ha dato il nome alla malattia. In greco antico, infatti, Zoster significa cintura, mentre gli inglesi chiamano la malattia "Shingles" che deriva dal latino "cingulum", appunto cintura. Lo Zoster insorge di frequente negli anziani ed in persone con malattie del sistema immunitario o sottoposte a cure, come la chemioterapia e la radioterapia, che danneggiano, anche se in modo passeggero, i nostri meccanismi di difesa contro le infezioni. Altre volte, invece, la malattia si manifesta in persone del tutto sane che per fatti banali, come strapazzi, freddo o scottature solari, si indeboliscono e diventano momentaneamente più suscettibili ad ammalare. L'Herpes Zoster è molto comune. Si ritiene, infatti, che un individuo su dieci lo avrà nel corso della vita, più che altro dopo i 50 anni ma, seppur di rado, si manifesta, anche nei giovani. Oltre l'eruzione può esserci malessere generale, febbre, brividi, mal di testa e di stomaco. Lo sfogo cutaneo non procura prurito, come nella Varicella, ma dolore o bruciore. Lo Zoster è, in realtà, un'infezione che danneggia i neuroni sensitivi, vale a dire quelle cellule del sistema nervoso specializzate nella trasmissione al cervello di tutto ciò che la pelle e gli organi di senso sono in grado di avvertire: caldo, freddo, dolore, sensazioni tattili, pressione e tante altre ancora. I neuroni, lesionati dal virus, in questo caso, inviano al cervello spiacevoli sensazioni dolorose. Il dolore può essere intenso, continuo, penoso e alle volte così forte che la parte interessata, anche solo sfiorata lievemente, scatena violenti attacchi con contrazioni muscolari. Il fuoco di Sant'Antonio alle volte interessa la testa e poiché ogni tipo di nervo può essere colpito, può interessare i nervi dell'occhio o quelli dell'udito. Nel primo caso, il malato oltre al dolore al volto, potrebbe avere disturbi visivi sino alla cecità temporanea, mentre se sono interessati i nervi dell'orecchio ci saranno disturbi dell'udito. Il virus si trasmette attraverso l'aria respirata e perciò per essere contagiati, è sufficiente soggiornare nella stessa stanza dove si trova il malato, anche se non si tocca direttamente.

Una guarigione molto dolorosa

Negli individui più anziani i sintomi, a volte, continuano a lungo, anche dopo la guarigione delle lesioni sulla pelle. Ci sono persone che lamentano persistenti mal di testa, paralisi dei muscoli della faccia o dolore dove un tempo c'erano le bollicine dello Zoster, anche molti mesi dopo la guarigione; in tutti questi casi i medici parlano di nevralgia post-erpetica. Si tratta di un disturbo che persiste a lungo e gli scienziati pensano che sia causato dal fatto che i danni provocati dal virus, in alcuni pazienti, persistono per mesi anche dopo che il virus è stato sconfitto. La nevralgia post-erpetica è uno dei dolori più

violenti che può affliggere l'uomo e provoca insonnia, perdita dell'appetito, dimagrimento, depressione ed uno stato d'ansia e sofferenza, tipico dei dolori che durano molto a lungo.

Citomegalovirus HCMV 4

Sono patogeni ubiquitari che si trovano in numerosi ospiti. Il fatto che il Citomegalovirus umano (HCMV) possa essere trovato in popolazioni nelle quali non si possono rilevare i virus del morbillo o dell'influenza, suggerisce che filogeneticamente sia tra i virus più vecchi. La lunga coevoluzione ha prodotto uno straordinario adattamento all'ospite naturale. Nella grande maggioranza dei casi, l'infezione rimane clinicamente asintomatica, e anche gli ospiti immunosoppressi solitamente presentano una buona tolleranza al virus. Nella cellula infettata, la replicazione del citomegalovirus provoca un caratteristico ingrossamento con inclusioni intranucleari. La storia dell'HCMV iniziò con queste osservazioni citopatogene. Nel 1904, l'anatomico Ribbert osservò strutture simili a protozoi negli epitelii renali di neonati nati morti. Fino al 1932 erano stati descritti solo 25 casi caratterizzati dalla tipica fitopatologia nelle cellule. Nel 1950, Wyatt propose la denominazione "Malattia da inclusione citomegalica" (CID) a causa dei cambiamenti morfologici osservati in questa forma di infezione congenita letale. Nel 1956/57, l'isolamento del virus venne ottenuto in modo indipendente in tre laboratori: Smith a St.Louis, Weller a Boston e Rowe a Bethesda. I ceppi di laboratorio AD 169 e Davis, ancora in uso oggi, risalgono a questi isolamenti iniziali. Weller isolò il virus da un paziente con CID e lo chiamò citomegalovirus al fine di descrivere i cambiamenti cellulari caratteristici osservati provocati dal virus, che vennero osservati anche in colture cellulari. La morfologia del virus al microscopio elettronico e l'identificazione del genoma come DNA a doppia catena ha portato alla loro classificazione nella famiglia degli herpesvirus.

Morfologia

Non vi sono differenze nella morfologia degli herpesvirus. I singoli virus umani non possono essere distinti l'uno dall'altro al microscopio elettronico. All'interno delle particelle virali, si trova il core del virus una matrice proteica fibrinosa che è associata al DNA lineare a doppia catena del genoma virale. Il core è circondato da un capsido icosaedrico composto da 162 capsomeri. Il diametro del capsido è di circa 100 nm. Il bordo esterno è formato dall'involucro virale composto da un doppio strato lipidico che ha origine dalla cellula e da proteine di membrana incluse specifiche del virus. Il numero di proteine dell'involucro dell'HCMV non è noto. Sono state identificate almeno undici differenti glicoproteine per il virus dell'herpes simplex. Le proteine dell'involucro sono importanti partner d'interazione tra il virus e la cellula target e giocano un ruolo nell'assorbimento e nella penetrazione. Tra l'involucro e il capsido vi è una struttura denominata matrice o tegumento. Essa contiene una serie di proteine che hanno importanti funzioni regolatorie per il ciclo di replicazione. Il diametro complessivo degli herpesvirus è di 150-200 nm. Nel caso dell'HCMV, circa 30-45 proteine strutturali sono coinvolte nella formazione virale: il numero esatto non è noto.

Genoma

UHCMV ha il genoma più complesso di tutti i virus patogeni umani fino ad ora conosciuti. La sequenza nucleotidica del ceppo di laboratorio AD169 è stata determinata e comprende 229.354 coppie di basi. Secondo dati più recenti, gli isolati clinici hanno sequenze di DNA aggiuntive nell'ambito di 15.000 coppie di basi, quindi la lunghezza totale del genoma dell'HCMV può arrivare a quasi 250.000 coppie di basi. La capacità di codifica è sufficiente per almeno 200 prodotti genici. Le informazioni sulla sequenza disponibili da differenti isolati di HCMV mostrano che le omologie ammontano a >90%. Tuttavia, con il metodo relativamente grossolano dell'analisi mediante enzimi di restrizione del DNA virale, non è possibile trovare due isolati che mostrano un pattern di restrizione identico. Il significato delle variazioni del ceppo nel corso dell'infezione non è chiaro.

Tuttavia, alcuni studi hanno suggerito che vi potrebbe essere una relazione tra l'isolato virale e l'andamento clinico dell'infezione. La problematica della misura in cui una risposta immunitaria specifica per il ceppo consente la reinfezione con un isolato di HCMV geneticamente differente è completamente aperta.

Replicazione

L'interazione iniziale dell'HCMV con la cellula target è il contatto delle proteine dell'involucro virale con le strutture di eparitin solfato sulla superficie delle cellule. Sul lato virale, sono coinvolte la glicoproteina B (gB) e il complesso glicoproteico gCII. Segue l'assorbimento a livello della superficie cellulare, mediato da specifici recettori non ancora identificati, e l'involucro virale con la membrana cellulare si fondono. Il capsido passa quindi con il tegumento nel citoplasma dove si accumula nei microtubuli della cellula e viene trasportato ai pori nucleari. Il genoma e determinate proteine, che iniziano il trasporto nucleare cellulare, vengono portati nel nucleo dove il genoma virale lineare può diffondersi, e viene trasformato in un episoma. Non ha luogo un'integrazione del genoma virale con quello della cellula. L'espressione dei geni virali avviene in tre fasi separate. Questo ciclo di replicazione a tre fasi è una caratteristica generale degli herpesvirus. Le fasi sono definite dal punto di vista operativo. Nella fase precocissima (immediate early - IE), i geni HCMV vengono trascritti in presenza di inibitori della biosintesi proteica. L'espressione del gene precoce (early - E) ha luogo in presenza di inibitori della sintesi del DNA virale. L'espressione genica tardiva (late - L) può essere dimostrata dopo la sintesi del DNA virale. I prodotti genici espressi nelle differenti fasi hanno funzioni differenti nel ciclo di replicazione virale. Le proteine IE sono soprattutto molecole regolatorie che agiscono sull'espressione genica precoce del virus. La maggior parte dei prodotti genici precoci sono responsabili della preparazione ed esecuzione della replicazione del DNA virale, mentre le proteine tardive sono coinvolte soprattutto nella costruzione della struttura virale. La replicazione virale provoca solitamente la lisi della cellula infettata.

Latenza

Dopo un'infezione primaria, il virus persiste per tutta la vita nell'organismo, una caratteristica degli herpesvirus. Durante questo tempo, è probabile che il virus rimanga

generalmente allo stadio latente, cioè, non può essere dimostrata alcuna produzione virale. Il virus può riattivarsi dalla latenza in qualsiasi momento e sono possibili anche reinfezioni con altri ceppi di HCMV. Le cellule in cui persiste il virus non sono state definite accuratamente. In anni recenti, un certo numero di reperti ha suggerito che le cellule del sistema ematopoietico potrebbero giocare un ruolo centrale. Tuttavia, si deve ipotizzare che la latenza virale abbia luogo anche negli organi. Le cellule coinvolte in questo caso non sono conosciute. Nella popolazione generale, sembra che vi siano dei periodi di tempo in cui ha luogo l'infezione: 1) nella prima infanzia fino al 5° o 6° anno. Di conseguenza, ad esempio, negli USA sono state trovate quote di sieropositività dal 14% al 31% nei bambini fino al quarto anno di vita. In questo caso la trasmissione è soprattutto da madre a figlio (prenatale, perinatale, postnatale) o attraverso contatto con altri bambini che secernono il virus. 2) all'inizio dell'età adulta (16-30 anni). È a questo punto che si raggiungono le quote di sieropositività finali in un gruppo di popolazione. La trasmissione, in questo caso, è soprattutto per via sessuale (omosessuale, eterosessuale). Le quote d'infezione endemiche mostrano una chiara variazione in differenti regioni geografiche. Mentre, ad esempio, le quote d'infezione endemiche in America del nord ed Europa sono mediamente intorno al 50% (40-80%), in Giappone e in alcune parti dell'America del sud o dell'Africa sono vicine al 100%. I meccanismi responsabili di queste differenze non sono stati definiti chiaramente. Uno stretto contatto sociale sembra essere un fattore importante. Vi sono variazioni nelle quote di sieropositività in differenti gruppi di popolazione della stessa regione geografica. Negli adulti degli strati socioeconomici superiori nei paesi industrializzati (USA, Europa centrale) si trovano quote di sieropositività del 40-50%. Al contrario, possono arrivare fino al 100% nei gruppi di popolazione con condizione socioeconomica inferiore.

Epidemiologia nei gruppi ad alto rischio

Neonati

A causa del grande interesse nella trasmissione intrauterina dell'HCMV sono stati condotti numerosi studi su donne in gravidanza. Un'infezione primaria è stata dimostrata mediamente in circa il 2% (0,7-4%) delle donne in gravidanza. La quota di infezioni primarie è maggiore nei gruppi di popolazione con condizione socioeconomica inferiore. I neonati e i bambini che soffrono di infezioni ad andamento subclinico sembrano essere la principale fonte di infezione in questo caso. I nidi d'infanzia o istituzioni similari, dove le donne sono a stretto contatto con bambini piccoli, sono a rischio maggiore per un'infezione primaria. L'infezione postnatale durante i primi anni di vita è un fattore importante per l'epidemiologia dell'HCMV. Si possono distinguere tre pattern differenti:

- a) elevata frequenza di infezione nelle nazioni in via di sviluppo (44-55%);
- b) elevata frequenza in alcune nazioni sviluppate come Giappone e Finlandia (35- 56%),
- c) una bassa frequenza in altre nazioni sviluppate come Inghilterra e USA (8-13%).

La trasmissione attraverso l'allattamento sembra essere un fattore importante in questo caso. Dopo la pubertà, la trasmissione sessuale è probabilmente la modalità più importante di trasmissione orizzontale. Il virus viene escreto sia nell'apparato genitale maschile che in quello femminile con quote del 3-35%. Tuttavia, questi studi sono stati condotti su volontari con patologie trasmesse per via sessuale, quindi probabilmente non sono rappresentativi. Una serie di risultanze supporta la tesi che il virus sia trasmesso per via sessuale. Il virus può essere trasmesso attraverso contatti omosessuali. Questo è dimostrato dalla quota quasi del 100% di sieropositività tra i maschi omosessuali sessualmente attivi in differenti regioni geografiche. Poiché il virus infettivo può essere dimostrato nel seme, questo sembra essere il meccanismo di trasmissione.

Pazienti trapiantati

I pazienti sono esposti ad un alto rischio di infezione da HCMV dopo il trapianto (TX) di organi solidi o midollo osseo/cellule staminali. Studi prospettici hanno dimostrato che nel 38-96% di questi pazienti, un'infezione da HCMV attiva si verifica dopo il trapianto. Questa può essere un'infezione primaria, una riattivazione endogena o una reinfezione. Nel caso di infezione primaria, il trapianto di un organo da un donatore sieropositivo per l'HCMV a un ricevente HCMV-negativo è di gran lunga la causa più frequente di infezione. Questo può essere dimostrato mediante epidemiologia su basi sierologiche e biologico-molecolari. Pertanto differenti riceventi di organi dallo stesso donatore spesso secernono lo stesso virus. Le incidenze di infezioni primarie dopo trapianto di midollo osseo (BMT) sono simili a quelle di organi solidi. Le fonti di infezione nei pazienti trapiantati non sono completamente chiare. Poiché le cellule endoteliali sono spesso infettate dall'HCMV, queste cellule potrebbero giocare un ruolo importante nell'infezione in occasione del trapianto di organi solidi. Numerose cellule del sistema ematopoietico, come le cellule stromatiche, sono certamente fattori importanti nella trasmissione nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo.

Persone infettate dall' HIV

L'HCMV è uno dei patogeni opportunistici più importanti nei pazienti affetti da AIDS. Gli esami post mortem mostrano un'infezione da HCMV attiva in circa il 90% dei pazienti. Fino al 40% dei pazienti sviluppa infezioni da HCMV da sintomatiche a pericolose per la vita negli ultimi stadi dell'infezione da HIV. Dal punto di vista epidemiologico, tre fattori principali contribuiscono a questo quadro clinico:

- 1) la sieropositività quasi del 100% nelle persone infettate da HIV
- 2) il rischio elevato di reinfezione
- 3) il miglior controllo di altri patogeni infettivi mediante chemioterapia e quindi una sopravvivenza prolungata in condizioni di forte immunosoppressione per l' HIV.

Riceventi di donazioni di sangue

Da quasi 30 anni è noto che l'HCMV può essere trasmesso mediante le trasfusioni di sangue. Il rischio d'infezione è intorno allo 0,4-2,4% per unità di sangue trasfuso. Non è

chiaro se questo sia un risultato di riattivazioni endogene del virus o di reinfezioni in riceventi HCMV sieropositivi. La maggior parte delle infezioni assume un andamento asintomatico. Tuttavia, i bambini nati prematuri rappresentano un gruppo particolarmente a rischio, poiché in questo caso possono verificarsi manifestazioni gravi con polmonite, epatite, trombocitopenia, insufficienza renale e morte. I leucociti sembrano essere la principale causa di infezione, perché dopo deplezione di queste cellule il rischio di trasmissione si riduce drasticamente.

Patologia e patogenesi

Patologia organo-specifica

Di regola, nelle persone immunocompetenti l'andamento dell'infezione da HCMV è clinicamente asintomatico. In casi rari compare un quadro simile a quello della mononucleosi, che non può essere clinicamente distinto dalla mononucleosi associata al virus di Epstein-Barr. Circa 10% di tutte le mononucleosi sono causate dall'HCMV. Complicazioni rare sono epatite, polmonite, meningite asettica e modificazioni immunologiche. Recentemente, un crescente ruolo patogenetico è stato attribuito all'HCMV per la comparsa di patologie vascolari infiammatorie/proliferative. Di conseguenza, in indagini da parte di diversi gruppi di studio, sono stati rilevati DNA e antigene virale nelle cellule della muscolatura liscia delle arterie, ed è stata osservata una correlazione tra HCMV rilevato, proliferazione della cellula muscolare e infiltrati linfocitari. L'osservazione aggiuntiva che in caso di restenosi dopo angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) l'HCMV-DNA viene trovato in un'elevata percentuale di casi sembra essere di interesse ed è in discussione una correlazione causale. Nei pazienti immunosoppressi, quasi ogni organo può essere interessato da un'infezione. Una descrizione dettagliata è riportata in uno studio di Ho et al. I sistemi organici più importanti verranno qui menzionati.

Reni

La viruria, ovvero l'escrezione del virus nell'urina, è un reperto caratteristico nelle persone infettate di tutti i gruppi di età. È la conseguenza della replicazione virale nell'area dell'apparato urinario e degli organi genitali. Nel rene, il virus si trova primariamente nei tubuli prossimali vicino alla corteccia, nell'ansa di Henle e nei tubuli di raccolta, ma raramente nei glomeruli. Parimenti, sono stati osservati infiltrati interstiziali che contengono l'antigene HCMV. Nelle persone sane, un'infezione del rene non provoca solitamente una disfunzione dell'organo. Nel caso dei pazienti con trapianto renale, è in discussione una correlazione tra infezione da HCMV e rigetto (cronico acuto).

Fegato

Durante un'infezione subclinica, infiltrati mononucleari senza le tipiche cellule citomegaliche si trovano particolarmente nel fegato nell'area delle triadi portalì. Nel fegato

di neonati con CID, le cellule citomegaliche si trovano solitamente nell'epitelio dei dotti biliari, meno frequentemente nell'endotelio capillare e molto raramente nelle cellule parenchimali. Similmente, negli adulti sono stati rilevati epatociti infettati.

Organi respiratori

Gli organi respiratori, comprese le mucose dell' apparato respiratorio superiore, sono spesso infetti in pazienti dopo trapianto di midollo osseo o trapianti di cuore e polmone. Nel polmone, le cellule infettate si trovano soprattutto nell'epitelio alveolare e bronchiolare. Allo stesso tempo, viene osservata primariamente l'infiltrazione delle cellule mononucleari. Anche se il parenchima polmonare può essere interessato, nella maggior parte dei casi non vengono osservate cellule tipicamente infettate. La frequente compromissione funzionale dei polmoni nei pazienti con bassa carica e replicazione virale è un fattore interessante. Non è stato chiarito se in questo caso svolgano un ruolo i meccanismi immunopatologici.

Sistema nervoso centrale (SNC)

Con l'eccezione della CID, le infezioni del SNC sono state osservate raramente nel passato. Nei pazienti con AIDS, questo quadro clinico si incontra ora più frequentemente. Con i neonati, si osservano danni generalizzati e focali alle strutture cerebrali, mentre nei pazienti con AIDS sono più probabili encefalopatie diffuse. In entrambi i casi, vengono infettate glia e cellule neuronali. Le cellule con inclusioni all'interno degli endoteli capillari suggeriscono un'infiltrazione ematogena da parte del virus.

Apparato gastrointestinale

Nei pazienti infettati da HIV si osserva frequentemente l'infezione dell'apparato gastrointestinale. Essa tende ad essere rara con altre forme di immunosoppressione. Sono colpite tutte le sezioni; più spesso il colon, seguito dall'esofago, dal retto e dall'intestino tenue.

Infezione congenita

L'infezione da HCMV è l'infezione congenita più comune. Negli USA, l'incidenza è intorno a 0,2-2% di tutti i nati vivi. Questo significa che nei soli USA nascono ogni anno circa 30.000-40.000 bambini infettati. Il costo annuale per il trattamento dei bambini infettati ammonta a circa 2 miliardi di dollari solo negli USA. Nonostante che in Europa non siano stati condotti studi paragonabili, si deve ipotizzare che la situazione sia simile. Tuttavia, abbastanza sorprendentemente, le conseguenze dell'infezione intrauterina sono un problema generalmente poco conosciuto. L'infezione dei neonati può verificarsi in tempi diversi, e cioè: nella fase intrauterina (prenatale) durante il parto (perinatale) dopo la nascita (postnatale). Le infezioni pre e perinatali sono spesso chiamate infezione congenita. Le conseguenze cliniche di un'infezione congenita dipendono dalla natura della infezione della madre. In linea di principio, un'infezione primaria provoca la trasmissione del virus al feto nel 35-50% dei casi. Al contrario, la frequenza di trasmissione per le infezioni non primarie è solo pari a 0,2 -2,0%. Da questo si può dedurre che l'immunità

della madre rappresenta una protezione sostanziale dalla trasmissione, anche se questa protezione non è completa. Tuttavia, non è chiaro quale sia il reale meccanismo protettivo, titolo anticorpale, esposizione virale o virulenza del ceppo virale potrebbero giocare un ruolo importante. L'immunità della madre non solo limita la trasmissione, ma anche l'andamento dell'infezione nel feto. Mentre i bambini nati da madri con un'immunità esistente raramente hanno sintomi clinici, un'infezione clinicamente manifesta si verifica nell'8-10% dei bambini da madri con infezione primaria. I sintomi variano da infezioni lievi (epatosplenomegalia fino a trombocitopenia, petecchie, microcefalia, retinite ed epatite) a infezioni generalizzate con danno grave/molto grave e quote di mortalità pari a 11-20%. La patogenesi dell'infezione fatale virulenta non è stata chiarita poiché non sono possibili studi diretti sull'uomo. Analisi epidemiologiche suggeriscono che le infezioni in uno stadio precoce durante la gravidanza rappresentano un fattore di rischio. È opportuno sottolineare che un danno tardivo può verificarsi nei bambini che erano sani alla nascita. Di conseguenza, anche dopo diversi anni, ad esempio, nel 5-15% dei bambini può verificarsi una perdita dell'udito in misura variabile.

Generalmente, l'infezione dei bambini è nella maggior parte dei casi cronica e l'escrezione virale in grandi quantità può verificarsi per un periodo di anni. Nella maggioranza dei casi questo non ha conseguenze cliniche, ma rappresenta una fonte non trascurabile di infezione.

Pazienti trapiantati

L'HCMV continua ad essere un problema grave in medicina dei trapianti. Il grado di immunosoppressione nel ricevente è strettamente collegato con la probabilità di infezione sintomatica. Per i riceventi HCMV-sieronegativi di organi solidi da donatori HCMV-sieropositivi, sussiste il rischio di un'infezione primaria e di conseguenza di un aumento della probabilità di disturbi clinicamente manifesti e gravi da HCMV. Al contrario dei riceventi di trapianto di organi solidi, nei pazienti che hanno subito un trapianto di midollo osseo (BMT) l'infezione del midollo trapiantato da un donatore HCMV sieronegativo da parte di un ricevente HCMV sieropositivo è considerata come un'infezione primaria poiché queste cellule trapiantate arrivano dal donatore. Come nel caso delle donne in gravidanza, un'immunità esistente sembra provocare una modulazione dell'infezione.

Trapianto di organi solidi

I pazienti sviluppano un ampio spettro di sintomi come febbre, leucopenia, trombocitopenia e aumenti delle transaminasi e, quasi ogni sistema organico può essere interessato dall'infezione. Condizioni pericolose per la vita possono verificarsi come conseguenza di infezioni gravi dell'apparato gastrointestinale e del sistema polmonare. Inoltre, dopo infezioni da HCMV, possono comparire più frequentemente superinfezioni da funghi, protozoi o batteri che sono indirettamente collegate con la precedente infezione da HCMV, poiché l'HCMV ha un effetto immunosoppressivo. In aggiunta alle infezioni acute che possono comparire fino al giorno 100 dopo il trapianto, l'HCMV è stato recentemente associato in misura crescente a cambiamenti vascolari cronici nei pazienti trapiantati. Si suppone che l'infezione contribuisca fortemente alla comparsa di un'arteriosclerosi accelerata dal trapianto dopo un impianto cardiaco. Questo è confermato anche da

risultanze sperimentali usando un modello di CMV di ratto. Anche il rigetto vascolare dei trapianti di rene viene ora preso in considerazione in relazione all'HCMV.

Trapianti di midollo osseo (BMT)

Le patologie associate all'HCMV sono uno dei pericoli più seri per i pazienti dopo trapianti allogenici di midollo (BMT). Il quadro clinico associato all'infezione virale spesso corrisponde a quelli descritti per gli organi solidi. Tuttavia, la diagnosi clinica è difficile a causa del verificarsi della malattia del trapianto contro l'ospite. Le infezioni sintomatiche dell'apparato gastrointestinale sono relativamente frequenti. La complicazione più grave è la polmonite interstiziale con un'incidenza del 10-15%. La chemioterapia ha ridotto l'incidenza della polmonite ma, tuttavia, circa l'80-90% dei pazienti sofferenti di polmonite interstiziale indotta dall'HCMV non sopravvive. Prima che fosse disponibile la chemioterapia, la mortalità provocata dall'HCMV ammontava al 10-15% in questo gruppo di pazienti.

Pazienti con AIDS

I sintomi clinici associati all'infezione da HCMV nei pazienti con AIDS possono interessare quasi ogni organo. I polmoni, il SNC e l'apparato gastrointestinale sono i più colpiti. Le polmoniti, come manifestazione dell'infezione da HCMV potenzialmente pericolosa per la vita, si sviluppano più lentamente nei pazienti con AIDS rispetto che, ad esempio, nei riceventi di midollo osseo. rinfazione del SNC negli adulti si riscontra quasi esclusivamente in questo gruppo di pazienti e mostra similitudini con i sintomi osservati nei neonati. La retinite è la manifestazione clinica più comune dell'infezione del SNC. Circa il 20-25% dei soggetti con AIDS a lunga sopravvivenza sviluppa prima o poi sintomi di retinite provocata dall'HCMV. Se non trattata, quest'ultima provoca senza eccezioni la cecità dell'occhio colpito. Nel 2-13% dei pazienti con HIV si possono rilevare problemi gastrointestinali come esofagite, gastrite ed enterite.

Diagnosi : a causa delle diverse manifestazioni presentate dai disturbi associati all'HCMV, una diagnosi basata solo sul quadro clinico solitamente non è possibile. Sono necessari test specifici per il rilevamento dell'infezione da HCMV

In linea di principio, sono disponibili i seguenti metodi:

- 1) rilevamento del virus infettivo
- 2) rilevamento degli antigeni virali
- 3) rilevamento dell'acido nucleico virale
- 4) rilevamento degli anticorpi specifici.

Per decidere quando e quale test fornirà le informazioni desiderate, si devono considerare i vantaggi e gli svantaggi dei singoli metodi. Di conseguenza, di seguito si tenterà di fornire una breve panoramica delle differenti procedure diagnostiche e quindi di discutere il loro valore in diverse situazioni cliniche.

Rilevamento del virus infettivo

Il virus può essere isolato da urina, sangue, saliva, latte materno, liquido seminale e campioni fecali. È possibile anche la coltura da materiale proveniente da biopsia o autopsia. Come cellule adatte all'isolamento entrano in questione solo i fibroblasti umani

primari. Essi rappresentano l'unico sistema di coltura cellulare realmente praticabile per gli isolati clinici primari. Un effetto citopatogeno (CPE) normalmente si sviluppa dopo circa 5-7 giorni, anche se 2-6 settimane non sono rare. Il tempo prima della comparsa del CPE è probabilmente dipendente dalla concentrazione virale nell'inoculo. Poiché i fibroblasti in vivo non sono le cellule target principali dell'HCMV, è anche immaginabile che effetti di adattamento in coltura cellulare giochino un ruolo nello sviluppo del CPE. Il CPE è solitamente caratterizzato da cellule ingrossate e arrotondate, che generalmente contengono corpi di inclusione. Dal punto di vista morfologico, il CPE provocato dall'HCMV si distingue chiaramente dal CPE del virus dell' herpes simplex o dal virus della varicella zoster. Per accelerare il processo delle cellule infettate, l'inoculo può essere centrifugato sulle cellule ("Shell vial assay"). Inoltre, è possibile un rilevamento immunologico delle cellule infettate mediante immunofluorescenza indiretta con anticorpi diretti contro le proteine precocissime o precoci dell'HCMV. In questo caso la durata dell'analisi può essere spesso ridotta a 24-48 ore. La sensibilità raggiunge il 70-95% e la specificità il 100%, perché vengono utilizzati anticorpi monoclonali specifici per l'HCMV. Tuttavia, sembra esserci un vantaggio nel lavorare con miscele di anticorpi differenti, perché i singoli anticorpi non riconoscono determinati ceppi virali in determinate circostanze. Il significato prognostico di un isolamento positivo del virus per lo sviluppo di un'infezione sintomatica dipende dal campione studiato. Mentre i bambini o i pazienti immunosoppressi spesso secernono il virus nella saliva o nell'urina senza mai sviluppare sintomi, il rilevamento del virus nel materiale biotico e nel lavaggio broncoalveolare (BAL) è ben correlato con un'infezione d'organo che necessita di trattamento.

Rilevamento degli antigeni virali

Nel 1988, The et al. hanno descritto per la prima volta il rilevamento dell'antigene dell'HCMV nei leucociti di pazienti con un'infezione attiva chiamandolo "test dell'antigenemia". Da quell'epoca, il test si è saldamente affermato nel repertorio diagnostico di molti laboratori. È basato sull'identificazione della proteina virale specifica pp65 nei granulociti. Allo scopo, i leucociti ottenuti da sangue periferico mediante citocentrifugazione sono posti su vetrini e fissati. Dopo la permeabilizzazione delle cellule, l'antigene virale può essere dimostrato nei granulociti con l'aiuto di anticorpi monoclonali mediante colorazione con perossidasi indiretta o mediante immunofluorescenza.

IgG

L'identificazione delle IgG HCMV-specifiche è un indicatore positivo per l'avvenuto contatto con il virus. Questa affermazione è importante per una serie di situazioni:

- 1) donne in età feconda
- 2) donatori e riceventi di trapianti
- 3) screening dei donatori di sangue e degli emoderivati
- 4) studi epidemiologici
- 5) selezione dei donatori per la produzione di preparazioni a base di immunoglobuline.

Di conseguenza, i requisiti da soddisfare da parte dei test variano notevolmente. Mentre, ad esempio, i risultati falsamente negativi dovrebbero essere minimizzati per i donatori di sangue, l'esclusione affidabile di risultati falsamente positivi è importante per le donne in

gravidanza. D'altra parte, per la produzione di preparazioni a base di immunoglobuline, è necessaria l'identificazione dei donatori con titoli alti di anticorpi neutralizzanti.

IgM

In generale, la produzione di IgM rappresenta una risposta più precoce del sistema immunitario umorale a un'infezione, rispetto alla sintesi di IgG. Di conseguenza, la determinazione sensibile e specifica delle IgM dovrebbe essere un metodo affidabile per la determinazione di un'infezione primaria da HCMV. In alcuni studi, è stato dimostrato che IgM HCMV specifiche vengono formate durante un'infezione primaria. Tuttavia, è stato possibile rilevare le IgM solo in una frazione di pazienti in cui un'infezione primaria è stata successivamente confermata, probabilmente a causa di una sensibilità inadeguata dei test utilizzati. Il metodo per l'identificazione più frequentemente usato per le IgM HCMV-specifiche è l'ELISA, e sul mercato sono disponibili diverse tipologie. Tuttavia, la comparabilità dei risultati tra i diversi kit è limitata. Questo è anche il motivo perché in questo contesto si tenterà di identificare antigeni adatti che, con l'aiuto della tecnologia ricombinante, possano essere usati in sierologia. Per le donne, sarebbe opportuna l'identificazione della situazione sierologica dell'HCMV all'inizio della gravidanza. Grazie a questo sarebbe possibile, nel caso di sintomi clinici e/o identificazione di un'infezione attiva durante la gravidanza, decidere chiaramente se si tratta di infezione primaria o di una riattivazione/reinfezione. Lo scopo di questa analisi sarebbe l'esclusione affidabile di un'infezione primaria, perché si potrebbero allora evitare metodi diagnostici invasivi. Tuttavia, fino a quando non esisteranno programmi di screening di massa, si devono compiere degli sforzi con i test disponibili per fare una diagnosi il più possibile affidabile. In futuro, la determinazione separata di anticorpi contro glicoproteine HCMV-specifiche potrà rivelarsi interessante, poiché è stato dimostrato che durante un'infezione primaria la sintesi di anticorpi specifici per le glicoproteine ha luogo in modo chiaramente ritardato. L'infezione dei neonati può essere dimostrata in modo più affidabile con la PCR o la coltivazione del virus dall'urina.

Pazienti trapiantati

Nella medicina dei trapianti, è di fondamentale importanza determinare la condizione infettiva del donatore e del ricevente. La situazione sierologica IgG è sufficiente allo scopo.

Donatori di sangue

La sierologia convenzionale è sufficiente per la determinazione dello stato infettivo dell'HCMV. Gli unici problemi in questo caso potrebbero verificarsi nei casi di infezioni attive prima che la risposta immunitaria si evidenzi con titoli anticorpali sufficienti. Tuttavia, le basse quote d'infezione con riceventi di sangue sieronegativo suggeriscono che questa situazione tende ad essere riscontrata raramente.

Virus Epstein-Barr 5

E' stato osservato per la prima volta in biopsie di un linfoma di Burkitt, è coinvolto in altre manifestazioni cliniche come il linfoma a cellule B in pazienti con immunodeficienza acquisita. Il virus provoca la mononucleosi infettiva malattia tipica dell'età giovanile. Dopo un periodo di incubazione i primi sintomi che si manifestano sono: febbre, cefalea, anoressia, faringiti, linfo e splenomegalia, rash cutanei, una forma leggera di epatite.

Anche l'EBV può rimanere latente e riattivarsi in individui immunodepressi; l'eliminazione con la saliva di virus in pazienti asintomatici con la saliva richiede un'adeguata protezione con maschere, guanti, occhiali per prevenire il rischio dell'esposizione agli odontoiatri in corso di trattamento con pazienti affetti. Nel corso dell'infezione produttiva il virus dà origine alla produzione di numerose proteine virali antigene EA-VCA-MA. Si ritiene che l'infezione avviene nei linfociti B del tessuto linfonodale dell'anello del Waldayer e nelle cellule epiteliali del rinofaringe e ghiandole salivari. Da questi siti le cellule infettate dal virus EBV vengono disseminate nel corpo attraverso il sangue; tuttavia l'azione dei linfociti T limita la proliferazione dei linfociti B e quindi della malattia. Questo processo infettivo stimola l'immunità umorale e l'immunità cellulomediata così, prima dei sintomi si possono trovare anticorpi, possiamo avere ricadute dopo 6-12 mesi successivi alla prima infezione. Le complicanze sono: meningiti, encefaliti, danno epatico cellulare, rottura della milza, l'edema delle tonsille, adenoidi e ugola e può provocare cianosi.

Herpesvirus 6

L'infezione primaria da herpesvirus-6 è generalmente sintomatica nell'infanzia. Studi hanno indicato che l'herpesvirus-6 (HHV-6) umano infetta il 90% dei bambini di 2 anni di età. Tuttavia ci sono poche conoscenze riguardo a come venga acquisita l'infezione da HHV-6, al decorso virologico e alle manifestazioni cliniche.

Il picco di acquisizione dell'infezione si è presentato tra i 9 ed i 21 mesi.

L'esantema si presenta solo in una minoranza di pazienti.

Le convulsioni febbrili sono scarsamente associate all'infezione primaria da HHV-6.

I fratelli maggiori sembrano essere la fonte di trasmissione dell'herpesvirus 6

Zerr DM et al, N Engl J Med, 2005; 352: 768-776

Herpesvirus 7

Di questo virus non si conosce nulla oltre la sua identificazione

Herpesvirus 8

L'Herpesvirus umano 8 (HHV-8), il virus che causa il sarcoma di Kaposi, è trasmesso sessualmente tra gli uomini omosessuali, ma invece è poco nota la trasmissione nelle donne. I principali fattori di rischio per l'infezione da HHV-8 in 1295 donne sono risultati essere il comportamento sessuale e l'abuso di droghe. Inoltre l'infezione da HHV-8 è risultata associata alla razza nera, all'etnia ispanica, ad un basso livello di istruzione, all'infezione da *treponema pallidum* o da virus dell'immunodeficienza (HIV) o dell'epatite B (HBV) o virus dell'epatite C (HCV). Il rischio di sieropositività per l' HHV-8 è risultato accresciuto con l'aumentata frequenza nell' uso delle droghe. Le donne che facevano uso di droghe con cadenza giornaliera avevano un rischio di infezione di HHV-8 tre volte maggiore rispetto alle donne che non ne facevano uso. L'incidenza di sieropositività all' 'HHV-8 era zero tra le donne che non avevano mai assunto droghe e 36% tra quelle che avevano assunto droghe per via iniettiva. Tuttavia l'uso di droghe per via iniettiva era meno strettamente legato all'infezione da HHV-8, che non l'infezione da HBV o HCV.

In un'analisi multivariata i predittori indipendenti di sieropositività per HHV-8, includeva l'infezione HIV (OD: 1,6), l'infezione da *treponema pallidum* (OD: 1,8) e l'uso di droghe per via iniettiva (OD: 3,2). Ruolo dell'infezione HHV-8 nell'ipertensione polmonare primaria. Ricercatori della University of Colorado Health Sciences Center a Denver negli Usa hanno esaminato campioni di tessuto polmonare di pazienti con ipertensione polmonare con l'obiettivo di verificare l'associazione con l'herpes virus umano 8 (HHV-8). L' HHV-8 è un virus con tropismo vascolare. La presenza dell' herpesvirus 8 associato al sarcoma di Kaposi (KSHV) predice l'insorgenza del sarcoma di Kaposi nei pazienti con AIDS. L'obiettivo dello studio è stato quello di identificare i predittori immunologici del sarcoma di Kaposi associato all' AIDS. Lo studio ha interessato 132 omosessuali maschi americani. In questa coorte 31 persone hanno sviluppato il sarcoma di Kaposi (incidenza 3,1 per 100 persone/anno). L'incidenza del sarcoma di Kaposi è risultata più elevata tra i soggetti con sieropositività nei confronti della proteina K8.1 dell' herpes virus 8 (KSHV), con bassa conta di cellule CD4, o con alti livelli di HIV RNA. La viremia KSHV è risultata associata ad un aumento del rischio di sarcoma di Kaposi.

Engels EA et al, AIDS 2003; 17:1847-1851

Scomparsa su cute e mucose o oculari corneali, dopo 30" di bruciore in unica applicazione e lasciando asciugare senza nessun trattamento aggiuntivo o ripetuto, guarigione assicurata con scomparsa immediata del prurito erpetico pre eruzione e, ovviamente, anche il seccarsi delle vescicole già emerse. Naturalmente via via riapplicando ad ogni futura locale e diversa (nel luogo) riemersione nel tempo, si ottiene la scomparsa definitiva dell'uscita erpetica, già non più recidivante sul precedente luogo d'emersione perché, come noto, l'Herpes 1 e 2 ripercorrendo le vie sensitive a partenza da gangli retro auricolari o peri vertebrali ed emergendo per cause di riduzione immunologiche da motivi diversi (stagionali, febbrili, ormonali, stress, immunologici) venendo sciolto, il virus non esistendo più, risulta impossibile la ripartenza fisica di un viaggio a ritroso riposizionandosi (l'Herpes) nel ganglio. Con questo meccanismo di blocco si vincono le recidive dimenticandosi via via nel tempo l'emersioni erpetiche sia dell' **1** che del **2**, anzi ancor più importante sono i lavaggi nel canale del parto, assicurando finalmente un parto sicuro e incontaminato da Herpes o da altri patogeni presenti prima del parto a tutto vantaggio della salute del bambino. Si tiene a precisare che quanto detto sopra si avvale di una esperienza professionale lunga 15 anni con trattamenti buccali, oculari, labiali, facciali, anali, genitali maschili e femminili. Applicazione da 0,1 a 5 ml per i topici, viceversa anche per gli altri in via parenterale secondo calcoli di massa corporea

CAPITOLO II

HPV - HIV – HCV

HPV

L' HPV (Human Papilloma Virus) è responsabile di varie lesioni, comunemente note sotto il nome di verruche,condilomi, cancro della cervice che si possono riscontrare a livello dell' apparato genitale femminile (perineo, vulva, vagina e collo dell' utero) , nonché a livello genitale maschile. Gli Human Papilloma Virus sono correlati con vari tipi di patologie, di queste la correlazione più pericolosa è quella con il cancro del collo dell'utero.

Patologia

Sottotipi di virus

Verruche comuni	1, 2, 3, 4
Verruche plantari	1, 4
Verruche piane	3, 10
Verruche dei macellai	3, 7
Epidermodisplasia verruciforme	3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19-25, 28, 29
Respiratorie compresi i tumori delle corde vocali e polmonari	6, 11, 30 e altri
Genitali compresi i tumori del collo dell'utero	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68

HPV a basso rischio 6, 11, 42, 43, 44

HPV ad alto rischio 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

sottotipi denominati 18, 31 e 33 incrementano il rischio di contrarre il tumore di 50 volte. Le donne infettate dal sottotipo 16 moltiplicano questa probabilità di ben 100 volte.

HIV

Il virus dell' Immunodeficienza umana (HIV, human Immunodeficiency Virus), attualmente considerato il responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome), è un Retrovirus del genere Lentivirus. In base alle conoscenze attuali, HIV è suddiviso in due ceppi: HIV-1 ed HIV-2. Dati diffusi dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2004 rivelano un aumento della pandemia da HIV così come un aumento delle persone decedute per AIDS. In generale si ritiene che circa 5 milioni di persone siano state infettate da HIV nel solo anno 2003 e che esse vadano così ad aggiungersi ai restanti sieropositivi per un totale complessivo di 40 milioni di esseri umani. Probabilmente HIV nel 2003 è stato responsabile della morte di più di 3 milioni di individui. Si calcola che dal 1981 nel mondo siano decedute più di 20 milioni di persone per AIDS. Nei paesi dell' Africa Sub Sahariana vi sono circa 25-28 milioni di persone infette da HIV, nelle nazioni dell'Asia Centrale, con circa 1 milione di nuovi casi di infezione, si stima che al momento vi siano 7,4 milioni di sieropositivi. In America latina e nell'area caraibica, nello scorso anno, vi sono state circa 2.000 infezioni che hanno portato il numero di sieropositivi a circa 2 milioni. Con i suoi 100.000 morti tale area è quella che è stata più colpita dopo l'Africa Sub Sahariana. In medio oriente ed in Nord Africa, ad eccezione del Sudan, tutta l'area presenta una prevalenza di HIV bassa. Attualmente vi sono circa 600.000 infetti dal virus (compresi i 55.000 che si sono aggiunti lo scorso anno) e nel 2003 l'AIDS ha ucciso circa 45.000 persone. Nei paesi dell' Europa dell'Est e dell'Asia Centrale l'epidemia è in espansione con 1,3 milioni di persone. Nei paesi ad alto tenore di vita, grazie alla disponibilità della terapia antiretrovirale, la mortalità per AIDS continua a scendere (nel 2003 sono morte per essa 18.000 persone). Attualmente 1.6 milioni di persone convivono con il virus

HIV, morfologia

Il virione di HIV ha un diametro di circa 100 nm e presenta un capsido con forma icosaedrica ed un envelope che ospita le proteine di membrana virali gp120 e gp41. Il materiale genetico del virione è costituito da due copie di RNA a polarità positiva, le quali sono legate a due proteine basiche del peso, rispettivamente, di 7 e 9 Kd (denominate p7 e p9). Tale complesso, insieme alla trascrittasi inversa (una DNA polimerasi RNA-dipendente), alla proteasi ed all'integrasi è contenuto in una sezione

centrale della particella virale denominata core. Esso presenta una struttura cilindro/conica ed è costituito completamente da una sola proteina (p24).

Tra il core e l'involucro lipoproteico si trova uno strato di materiale elettrondenso costituito completamente dalla proteina virale p17 miristilata. Si noti che la miristilazione è un fenomeno importante per la successiva interazione della p17 con la membrana cellulare al fine di dare avvio alla gemmazione.

Il genoma

Come tutti i retrovirus HIV possiede i tre geni fondamentali per la sua replicazione: Gag, Pol ed Env. Gag codifica per le proteine del core del virione: p24, p17, p9, p7. Da Pol derivano la trascrittasi inversa, la proteasi e l'integrasi mentre Env codifica per le proteine dell'involucro esterno. Sia Gag che Pol sono trascritti in un mRNA che viene poi tradotto in una proteina di 180 Kd (p180) che viene poi clivata tramite proteolisi. La sua scissione determina la formazione della proteasi (p10), della trascrittasi inversa (p51/p66), della integrasi e di una proteina di 55 Kd (p55). Dalla p55, sempre per proteolisi, derivano la p17, la p24 e la p15. La p15 è il progenitore della p9 e della p7, anch'esse ottenute tramite l'intervento della proteasi. Env viene tradotto in una proteina di 88 Kd che viene successivamente glicosilata ed a seguito di ciò il suo peso molecolare aumenta fino a 160 Kd (p160). Essa viene scissa a formare le due glicoproteine legate alla membrana esterna: la gp120 e la gp41. La gp41 è una proteina transmembrana con l'estremo NH₂ localizzato all'interno del virione mentre la parte COOH è esterna e serve come punto di legame per la gp120. Oltre a questi geni, HIV ne contiene altri sette geni accessori che hanno funzioni regolatorie del ciclo virale e della sintesi proteica: Tat, Rev, Nef, Vpr, Vif, Vpu (quest'ultimo nel genoma di HIV-2 non esiste e ve n'è un altro chiamato Vpx). Agli estremi si trovano due sequenze (dette long terminal repeats, LTR) contenenti elementi regolatori dell'espressione genica. In esse infatti si rinvengono regioni di legame per fattori sia di origine virale che cellulare i quali possono così aumentare od inibire il livello di trascrizione del genoma. Nei LTR si ritrovano siti di poliadenilazione, per il legame di fattori di trascrizione come SP1 e NF- κ B, la sequenza regolatrice TATA, la sequenza di transattivazione, dove si va a legare la proteina Tat, ed anche zone con elementi regolatori inibenti (RN, regolazione negativa). Il gene Tat, composto di due esoni, codifica per una proteina di 14.15 Kd con funzione di transattivatore che, in collaborazione con un fattore cellulare, è in grado di intensificare l'espressione dei geni virali. La sua azione si esplica tramite il legame ad una regione dei LTR definita TAR (trans-active region). Si ritiene che con la sua azione sia in grado di aumentare la trascrizione dei geni virali di circa 1000 volte. Rev è essenziale per la trascrizione dei geni Gag, Pol ed Env. Sembra, infatti, che essa sia in grado di agire su Env a livello post-trascrizionale legandosi ad una metà del gene

sbolccando così la traduzione precedentemente inibita da fattori cellulari legatisi. Probabilmente l'azione a livello di Pol e Gag è simile. Sembrerebbe pure che sia in grado di inibire lo splicing del gene Env. Il gene Nef codifica per una proteina di 27 Kd capace di legare il GTP, dotata di attività GTP-asi, suscettibile di miristilazione e fosforilazione. Essa esplica un'azione inibitrice della trascrizione legandosi alla regione RN dei LTR. Vpr codifica per una proteina di 15 Kd (p15) che si ritrova associata al virione. Si sospetta che essa sia coinvolta nella riattivazione del virus in corso di infezione latente. Altri dati, inoltre, fanno supporre una sua possibile partecipazione nell'infezione di cellule a bassa proliferazione (come i macrofagi) e nel blocco del ciclo cellulare nella fase G2 al fine di favorire l'attività dei LTR. Per quanto riguarda i geni rimanenti sembrerebbe che: Vif sia importante per l'infettività del virione. Si è visto, inoltre, che vif interagisce con una citidina deaminasi cellulare prevenendone la sua inclusione all'interno del virione in formazione ed evitando che essa possa danneggiarne il materiale genetico. Vpu intervenga nella maturazione e liberazione del virus. La funzione del gene Tef è ancora ignota. Il genoma di HIV è ricco di zone di sovrapposizione. Ciò avviene non solo tra geni codificanti ma anche tra questi ultimi e varie regioni regolatorie. I genomi di HIV-1 e HIV-2 differiscono, come espresso precedentemente, nei geni Vpu e Vpx. In HIV-2, infatti, il primo manca e viene sostituito dal secondo. Quest'alta presenza di embricature nel genoma fa sì che ogni proteina possa venir sintetizzata solamente a seguito di complessi fenomeni di splicing alternativo. Di HIV-1 è nota la sua estrema variabilità. Esso viene diviso in due gruppi. Il primo, definito M, viene ulteriormente suddiviso in otto sottotipi i quali differiscono nei geni env per il 30% e gag per il 14%. Il secondo gruppo, indicato con O, è raro e si ritrova in Camerun. In generale in Europa e in America è più diffuso il ceppo di tipo B. In Africa si ritrovano più spesso i sottotipi A, C, D ed in Asia si ritrovano quelli di tipo E, C e B.

Il ciclo virale

Sia HIV-1 che HIV-2 sono in grado di infettare le cellule che presentano sulla loro membrana il recettore CD4. Ai fini dell'ingresso nella cellula CD4 da solo è insufficiente ed il virus si deve legare ad un altro recettore. Queste ultime sono molecole appartenenti alla famiglia dei recettori con sette domini transmembrana accoppiati con la proteina G (seven transmembrane domain G-protein-coupled receptor). Come corecettori HIV utilizza principalmente CXCR4 (usati dai ceppi con tropismo per i linfociti T) e CCR5 (tipici del ceppo avente tropismo per i macrofagi). È la proteina gp120 a legarsi ai recettori virali. Essa è in grado di legarsi a CD4 formando un complesso la cui costante di dissociazione si aggira intorno a 4×10^{-9} . Il legame con CD4 coinvolge tre regioni non contigue ed altamente conservate di gp120 separate da altre zone, invece, estremamente variabili. Dopo che è avvenuto il legame si avviano i fenomeni che

danno luogo alla fusione tra la membrana virale e quella della cellula. Si è dimostrato, sulla base di studi mutazionali, che per il processo di fusione è importante il contributo della gp41, in particolare della sua parte N terminale e che questo processo avvenga in seguito a cambiamenti conformazionali scatenati dal legame con CD4 e, probabilmente, anche grazie all'attacco dell'ansa V3 di gp120 da parte di alcune proteasi cellulari. Queste modifiche permettono, poi, l'inserimento della sequenza N-terminale di gp41, formata da aminoacidi apolari, all'interno della membrana cellulare. Comunque sia, il processo di fusione non avviene senza il legame di gp120 ai suoi corecettori che, come accennato precedentemente, sono molecole appartenenti ai recettori per le chemochine: CXCR4 e CCR5. CCR5 è il recettore utilizzato dalle β - chemochine RANTES, MIP - α , MIP - β , LD78 α ed LD78 β mentre CXCR4 ha come ligando naturale la chemochina SDF-1 (Stromal Derived Factor 1). Il legame del virus ad uno od all'altro di questi recettori permette di dividere i ceppi di HIV in *R5-using* e *X4-using* i quali utilizzano, rispettivamente il CCR5 e il CXCR4 per entrare nella cellula . Il legame di gp120 ai suoi corecettori sembra che avvenga cronologicamente dopo quello al CD4. Si è visto che HIV è in grado di infettare produttivamente i seguenti tipi cellulari: linfociti, macrofagi, cellule della microglia e cellule dendritiche. Da alcuni esperimenti si è avanzata l'ipotesi che esso possa infettare anche i timociti ed i precursori midollari forse appartenenti alla linea mieloide-monocitica. Anche gli astrociti subiscono l'infezione da parte di HIV sebbene essa non sia produttiva. Al momento non è dimostrato che anche i neuroni possano venir infettati dal virus.

Dopo che il virus è penetrato nella cellula il suo RNA viene trascritto come DNA ad opera della trascrittasi inversa e successivamente viene integrato nel genoma della cellula ospite dall'integrasi virale. Una volta che il genoma virale si è integrato in quello dell'ospite può rimanere inattivo dal punto di vista trascrizionale per un periodo di tempo compreso tra mesi od anni. L'input che dà l'avvio alla trascrizione del genoma virale si suppone sia costituito dall'insieme di stimoli che possono attivare la cellula infetta: antigeni, citochine o anche infezioni da parte di altri virus. Ciò avviene in quanto la trascrizione dei geni di HIV è strettamente dipendente da quella dei linfociti infetti. Ciò è stato confermato da vari esperimenti nei quali si è visto che la stimolazione di linfociti o macrofagi infetti con diversi tipi di citochine è in grado di favorire la trascrizione dei geni virali nonché quelli della cellula ospite. Ciò probabilmente avviene attraverso la mediazione di fattori di trascrizione dei quali uno dei più coinvolti sembra essere NF- κ B. In effetti citochine quali IL-6 e TNF - α sono in grado di stimolare i fenomeni di trascrizione genica ed anche di attivare ed aumentare la quota di tale fattore. L'espressione dei geni virali viene divisa in due fasi: precoce e tardiva. Nella prima vengono espressi i geni regolatori mentre nella seconda quelli strutturali. I geni regolatori, di cui i più noti sono Tat, Nef e Rev e la cui sintesi avviene nel citoplasma grazie ad eventi di splicing molteplici, consentono l'amplificazione della trascrizione

genica ad opera della RNA polimerasi cellulare di tipo II e la stabilizzazione degli RNA messaggeri creati successivamente. Nella fase tardiva avviene la sintesi dei geni strutturali i cui trascritti vengono portati nel citoplasma e lì sottoposti ad un solo splicing ed infine tradotti in proteine. E' a questo livello che interviene la proteina rev che, come espresso precedentemente, si lega ai trascritti e ne facilita il trasporto nel citoplasma. Quando la sintesi viene completata le varie proteine strutturali si assemblano tra di loro determinando la formazione delle particelle virali che vengono poi rivestite da un envelope lipoproteico.

Patogenesi

Ciò che l'infezione virale provoca è la comparsa di uno stato infiammatorio cronico che si risolve in un deficit funzionale e quantitativo del sistema immunitario. Sebbene una risposta immune particolarmente forte può essere utile per controllare la replicazione virale, il mantenimento di un tale stato nel corso del tempo può portare ad un progressivo esaurimento e deplezione cellulare. Evento centrale nella patogenesi dell'infezione da HIV è l'interessamento della linea linfocitaria. Effettivamente oltre alla riduzione numerica si notano anche vari fenomeni imputabili alla riduzione funzionale dei linfociti T: riduzione della risposta proliferativa alla stimolazione antigenica. Sbilanciamento della risposta Th1 a favore di quella Th2. Ciò determina una riduzione dell'immunità cellulare a tutto vantaggio di quella umorale. Mancanza o riduzione della risposta T ad opera di antigeni cui si era precedentemente suscettibili. Si ipotizza che ciò possa essere dovuto ad una precoce deplezione dei linfociti CD4 di memoria probabilmente a causa della loro alta espressione del recettore CCR5. Attualmente si ritiene che tutti questi fenomeni non abbiano una base univoca ma multifattoriale: è noto che HIV sia in grado di uccidere direttamente la cellula per lisi (effetto citopatico). Ciò potrebbe avvenire per accumulo eccessivo di particelle o materiale genetico o proteico di natura virale. Si pensa che a ciò si possa aggiungere un'inibizione eccedente dell'espressione proteica della cellula ospite, HIV è in grado di generare sincizi per la fusione delle membrane cellulari di cellule infette tra loro oppure con cellule sane a causa del legame che si può formare tra gp120 e CD4. A seguito della fusione si determina un forte rigonfiamento e morte cellulare in poche ore. Sembrerebbe che la capacità di formare sincizi sia limitata solo ai ceppi T - tropici di HIV-1. La formazione di anticorpi contro proteine dell'envelope virale può essere responsabile della lisi di cellule esprimenti questi antigeni sulla loro superficie. Possono intervenire diversi fenomeni in quest'evento: la lisi mediata da linfociti T specifici o ad opera di cellule citotossiche (NK, granulociti, fagociti mononucleati), apoptosi linfocitaria. Questo fenomeno coinvolgerebbe sia i linfociti T CD4+ che quelli CD8+. Per i primi si sospetta il coinvolgimento del legame CD4-gp120 nella genesi del fenomeno

cui si aggiunge l'attivazione linfocitaria per stimolazione del recettore per l'antigene (TCR) con conseguente aggregazione dei CD4 e scatenamento del fenomeno apoptotico. Nella genesi di questo fenomeno, tuttavia, sono coinvolti altri fattori. Varie proteine virali, env, vpr, nef, vpu e tat hanno dimostrato di indurre apoptosi in linfociti T non infetti sebbene tra essa si ritenga che in vivo l'azione più importante venga svolta da env. Anche l'attivazione del recettore CXCR4 riveste una certa importanza in quanto esso è in grado di indurre una cascata molecolare apoptotica indipendente da Fas. Altri studi, inoltre, hanno dimostrato che l'attivazione di CXCR4 è un evento importante nello sviluppo dell'apoptosi sia dei linfociti CD4+ che CD8+. Perdita dei precursori delle cellule immunitarie. Si ritiene che ciò possa avvenire o per infezione diretta delle o di cellule progenitrici situate nel timo o di cellule accessorie capaci di secernere citochine e fattori necessari al processo di differenziazione. Si è notato un certo grado di omologia tra gp120, gp41 e gli antigeni HLA-DR e HLA-DQ. Ciò ha portato ad ipotizzare che eventuali anticorpi contro le proteine virali possano cross-reagire con le proteine HLA espresse su linfociti specifici determinando, così, un blocco del legame di quest'ultimi con il recettore CD4 delle cellule infette cui segue un'inibizione di tipo funzionale, sembrerebbe che il legame di gp120 o gp41 sul CD4 sia in grado di inibire la funzione dei linfociti T helper rendendoli incapaci di rispondere alla stimolazione mediata da CD3, possibile legame di superantigeni di origine virale alla catena b del TCR con conseguente anergia linfocitaria. In corso di infezione da HIV vengono a crearsi due compartimenti virologici distinti ma comunicanti: un compartimento attivo costituito dal virus libero nel sangue e da quello contenuto all'interno di linfociti caratterizzato da una replicazione virale elevata, un compartimento di latenza costituito da linee cellulari e zone anatomiche dell'organismo dove il virus resta in uno stato latente e che fungono, perciò, da serbatoi (*reservoir*). Se il compartimento attivo gioca un ruolo importante nel danneggiare il sistema immunitario, quello di latenza è il principale responsabile della mancata eradicazione del virus dall'organismo. I *reservoir* di HIV vengono suddivisi in cellulari ed anatomici. Quelli cellulari sono costituiti dalle cellule follicolari-dendritiche, dai linfociti CD4+ quiescenti e dai monociti-macrofagi. Dei *reservoir* anatomici fanno parte, invece, il sistema nervoso centrale ed i testicoli (sebbene altri compartimenti dell'organismo siano sospettati di avere una funzione simile).

Le cellule follicolari dendritiche sembrano avere un ruolo importante, almeno nelle prime fasi dell'infezione, a causa della loro funzione di presentazione dell'antigene, nel portare il virus a contatto con gli organi linfoidei o i linfociti CD4+. Oltre a ciò si è visto che sono capaci di trattenere sulla loro superficie un elevato quantitativo di virioni. Tuttavia in corso di terapia antiretrovirale tale numero si riduce drasticamente a tal punto che qualche autore sostiene che esse, in corso di terapia antiretrovirale efficace, perdano la loro funzione di *reservoir* o, al massimo, che diventi di secondo piano. E' da

notare, tuttavia, che tale conclusione non è unanimemente condivisa. I linfociti CD4+ quiescenti possono essere infettati da HIV anche se le modalità di questo fenomeno non sono ancora chiare. I linfociti quiescenti vengono sottoposti a maturazione nel timo e da lì emergono rimanendo in uno stato latente fino all'incontro con l'antigene. Si ritiene che l'infezione col virus possa avvenire o nello stadio immaturo all'interno del timo (organo nel quale il virus è stato rintracciato) o nello stadio di quiescenza una volta completata la maturazione. In tal caso si ritiene che a causa dello stato di quiete della cellula il genoma virale si trovi nella forma non integrata. Un'altra ipotesi sostiene che il virus infetti linfociti attivi i quali, una volta concluso il loro stato di attività, possono andare incontro ad uno stato di latenza, ammesso che siano riusciti a sopravvivere. In tal caso il genoma virale si trova nella forma integrata anche se non si ha produzione di virioni. I monociti/macrofagi sono un compartimento sottoposto ad un'infezione cronica e produttiva da parte di HIV, essendo poco sensibili agli effetti citopatici del virus. La continua produzione virale e la capacità dei monociti di veicolare il virus in quasi tutto l'organismo rendono tale compartimento il più importante nel mantenimento dell'infezione. E' noto, inoltre che, i monociti/macrofagi sono la principale fonte di virus in caso di interruzione o fallimento della terapia antiretrovirale. E' noto che HIV si può ritrovare nel sistema nervoso centrale di individui infetti. Da alcuni dati si ipotizza che la penetrazione del virus possa avvenire in tempi molto precoci dopo l'ingresso nell'organismo. Nel sistema nervoso centrale l'infezione virale è limitata ai macrofagi ed alle cellule della microglia mentre gli altri tipi cellulari non sembrano essere coinvolti (tranne gli astrociti la cui infezione, come si è affermato precedentemente, non è produttiva). L'assoluta particolarità del sistema nervoso centrale quale elemento di riserva di HIV la si evince anche dal fatto che il virus in esso presente è genotipicamente e fenotipicamente differente rispetto a quello plasmatico ed è tendenzialmente *R5-using*. Per quanto riguarda l'apparato genitale maschile è noto che nel liquido seminale il virus si può rintracciare. sebbene non sia chiaro da quale cellule possa venir trasmesso. Da questo punto di vista è interessante notare che, in alcuni esperimenti, HIV-2, ma non HIV-1, abbia dimostrato di infettare le cellule di Leydig. Un altro studio ha dimostrato che i macrofagi testicolari esprimono CCR5, CXCR4, CD4 e CD45 suggerendo che essi siano i principali distributori del virus a quel livello. Anche nel caso dell'apparato genitale il virus rintracciabile presenta mutazioni differenti rispetto a quello plasmatico. Il virus presenta diverse modalità di trasmissione. La più diffusa è quella per via sessuale seguita dal contatto con sangue od emoderivati infetti. Nei paesi in via di sviluppo particolarmente importante è la trasmissione durante il parto o nell'allattamento. Vanno infine ricordati i rischi derivanti dal contatto del personale sanitario o di laboratorio con campioni infetti. La trasmissione sessuale è attualmente la modalità più diffusa di infezione. Agli inizi dell'epidemia gli omosessuali erano la categoria esposta ma attualmente l'infezione è prevalente tra gli eterosessuali che in

molti paesi costituiscono gli individui più a rischio. Il virus si isola dal fluido seminale o come particella libera od all'interno delle cellule mononucleate. Si è visto che esso aumenta nel caso di stati infiammatori coinvolgenti i genitali a seguito del richiamo di elementi del sistema immunitario. HIV si identifica inoltre nello striscio cervicale e nel fluido vaginale. Tra le modalità di rapporti sessuali, quello anale viene considerato più a rischio di infezione. Ciò perché la funzione di barriera dell'intestino nella zona anale è piuttosto bassa, essendo quest'ultimo costituito da una membrana piuttosto sottile. A seguito di ciò è molto più facile traumatizzare l'epitelio anale durante un rapporto creando così delle lacerazioni più o meno grandi che facilitano l'inoculazione del virus. Non è neppure escluso che si possano infettare direttamente le cellule di Langherans della mucosa od altri elementi suscettibili (es. le cellule immuni delle placche del Peyer) senza che siano avvenute lacerazioni traumatiche della mucosa. Il rapporto vaginale è meno a rischio di quello anale, sebbene si sia visto che la donna ha comunque un rischio venti volte maggiore di infettarsi rispetto ad un uomo, in quanto l'epitelio vaginale è più spesso e più resistente ai traumi. Il maggior rischio di infezione delle donne sembra da imputarsi al fatto che il fluido seminale infetto rimane nel organismo femminile piuttosto a lungo. Infine è da considerare che tutte le infezioni che provocano ulcerazione dei genitali aumentano la suscettibilità nei confronti di HIV. Il rapporto orale è probabilmente tra tutti quello meno a rischio anche se sono stati documentati casi di infezione anche attraverso tale modalità. Un altro veicolo di trasmissione assai importante, soprattutto nei paesi a più alto tenore di vita è il sangue ed i suoi derivati. Le categorie a rischio per infezione tramite il sangue e gli emoderivati sono i tossicodipendenti che usano droghe per via endovenosa condividendo la stessa siringa tra più persone e gli individui soggetti a trasfusione. Attualmente il rischio d'infezione tramite emoderivati è stato drasticamente ridotto tramite l'uso di procedure di *screening* su tutti i campioni e al trattamento con processi virucidici sui prodotti emoderivati. Il virus è propagabile in modo verticale attraverso il contagio madre-figlio. Per lo più si ritiene che ciò avvenga nel periodo perinatale, in particolare al momento del parto durante il quale il bambino può entrare in contatto col sangue materno durante il tragitto nel canale del parto. Tuttavia sono stati anche registrati casi limitati in cui l'infezione era già avvenuta nel primo o secondo trimestre. Al fine di ovviare al possibile contagio si è ricorso al parto cesareo che ha dimostrato una riduzione importante del rischio di trasmissione al bambino.

Epatite C

HCV

Definizione:

Si tratta di un virus ad RNA, lontano parente dei flavivirus, ossia i virus della febbre gialla; a catena singola con un solo reading frame, provvisto di un capsido, di dimensioni 50-60 nm, contiene 3011 aminoacidi e 9033 nucleotidi; presenta un core, un involucro E, e domini non strutturali NS, ed antigene poliproteici codificate , c22, c33, c100. Il virus HCV presenta vari genotipi, che non connotano infezioni di diverso significato clinico o prognosi diversa, ma la cui distribuzione ha importanti implicazioni terapeutiche, in quanto alcuni genotipi sono più sensibili all'Interferone, IFN. Con il test LIPA, è possibile distinguere 6 principali sottotipi: 1, 1a, 1b, 1a/1b, 2, 2a/2c, 3, 4, 5a, 6a.

Distribuzione geografica dei principali genotipi in Italia in %.

zone	N°	HCV1	HCV2	HCV3
NORD (244)	51	34	11	4
CENTRO (57)	56	33	9	2
SUD (66)	56	35	3	6
SICILIA (44)		91	7	2

Epidemiologia: lo 0,5-1,5% dei donatori di sangue è portatore del virus HCV; in Giappone l'1,3% dei soggetti era portatore; in USA, a New York lo 0,9-1,4% dei soggetti donatori di sangue aveva incontrato HCV ed era positivo; in Africa si arriva al 6%; uno studio dimostra che l'infezione può essere acquisita per contagio perinatale da madre infetta, instaurandosi in questo modo lo stato di "portatore" del virus in maniera del tutto asintomatica. I soggetti a rischio sono, tuttavia, gli emofilici che si sono contagiati tramite gli emoderivati , necessitando del fattore VIII , e che presentano un tasso anticorpale del 70%, a pari merito con i tossicodipendenti in vena, 76% ; nei dializzati la positività si attesta intorno al 10-30%, in alcuni studi si porta al 55%; negli omosessuali il 4%. Anche i coniugi di soggetti HCV +, emofilici, per esempio, si sono contagiati tramite i rapporti sessuali e tale modalità è possibile se i rapporti sono frequenti; in uno studio spagnolo il 6% dei partners di soggetti tossicodipendenti era positivo. Tuttavia nei liquidi biologici il virus è presente ma difficilmente le secrezioni di portatori di virus HCV con HCV RNA test positivo sono risultate infette (urine, feci, saliva, latte materno). Uno studio condotto

su prostitute che usavano il condom dimostrò una prevalenza di HCV del 7%, rispetto al gruppo che non lo usava, 20%. Nei normali rapporti di coppia tale prevalenza si aggira tra 0-5%, a seconda dei gruppi. Il personale sanitario, per esempio i chirurghi hanno una prevalenza di HCV del 6,3%; i dentisti di New York, per esempio, il 17%.

Nei politrasfusi la sieroconversione ad HCV varia tra il 50% e l'85%;

Forme cliniche:

epatite C a decorso acuto;

epatite C a decorso cronico.

Epatite C acuta.

La forma acuta ha un periodo di incubazione di 5-12 settimane, mediamente 7 settimane; i sintomi sono dati da malessere generale, sonnolenza, nausea, dolenzia addominale; il paziente è itterico raramente, solo nel 25% dei casi, mentre nel soggetto HIV positivo la forma può essere a decorso rapidamente progressivo. Si segnalano manifestazioni extraepatiche quali artrite, rash cutanei, glomerulonefriti, e periarterite nodosa, anemia aplastica. Un'evoluzione fulminante non è stata mai osservata in uno studio di Dienstag su 500 pazienti. Una forma fulminante si può avere se il soggetto è affetto da altra epatite cronica. In un paziente HBsAg positivo, politrasfuso, sottoposto ad intervento di protesi valvolare, dopo una trasfusione di sangue, fu osservata 12 settimane dopo un rialzo delle transaminasi con ittero intenso e sviluppo di encefalopatia; dopo 5 anni si ebbe l'exitus del paziente per complicanze cirrotiche, encefalopatia ed ascite. In ogni caso, nel soggetto contagiato da HCV, l'HCV RNA compare precocemente già dopo 1 settimana dalla trasfusione, per esempio, e cioè 5-6 settimane prima del rialzo delle AST, che compare dopo 6-7 settimane, con un picco a 8 settimane e stabilizzazione a 12 settimane; nel frattempo è possibile con i test ELISA 2 e RIBA 4, evidenziare anticorpi contro le proteine virali c22 e c33, già dalla 11° settimana, mentre gli anticorpi anti c100, dei test ELISA di I generazione, si evidenziavano solo dopo 4-6 mesi dall'infezione.

Epatite C cronica

Malgrado la benignità dell'infezione primaria, l'esposizione ad HCV è gravata da un rischio consistente di cronicità. Si calcola che non meno del 75% dei soggetti esposti sviluppi una infezione cronica. Va sottolineato che né la normalità di ALT ed AST o un test per HCV RNA negativo dopo l'episodio acuto assicura una avvenuta guarigione. L'accertamento della guarigione comporta test negativi per HCV RNA a 18-24 mesi dopo l'infezione primaria quando le difese sono scarse, per es. negli immunodepressi e nei tossicodipendenti in vena, dove l'impiego di eroina è alla base di una risposta immunitaria deficitaria, per inibizione delle cellule helper. Clinicamente le forme croniche si caratterizzano talora per una modesta oscillazione dei valori delle ALT e delle AST, per astenia, rialzo delle γ GT e per calo delle piastrine, non correlato ad altri segni di ipertensione portale, splenomegalia, varici. Il riscontro biotico è quello di un'epatite cronica attiva con flogosi lieve o moderata e fibrosi di grado lieve. Col progredire del processo infiammatorio, però, si determina la comparsa di noduli di rigenerazione, fino alla cirrosi.

Diagnosi

Si avvale di test di laboratorio sul sangue, per ricercare un movimento delle transaminasi, AST ed ALT, bilirubina totale e frazionata, γ GT ecc. Inoltre è possibile conoscere se ci si è infettati, per es. dopo un'emotrasfusione sospetta, dopo qualche settimana, col test PCR per ricercare l'HCV RNA e dopo 11-12 settimane, con i test ELISA di seconda e terza generazione e RIBA 4, rilevare la presenza di anticorpi anti proteine virali c22 e c33, mentre un tempo esistevano solo il test ELISA di 1° generazione, per ricercare anticorpi verso gli antigeni virali C100-3; successivamente, specie nelle forme croniche, una volta stabilita la sieropositività ad HCV, è necessario conoscere se l'infezione è in atto ed il virus si moltiplica o, se piuttosto, è stata superata.. pertanto è necessario effettuare i controlli per HCV Rna qualitativo e quantitativo, per "pesare" la copia virale e conoscere i risultati del trattamento terapeutico. Infatti la cura è lunga e difficile. Con il test LIPA, invece, è possibile distinguere 6 principali sottotipi: 1, 1a, 1b, 1a/1b, 2, 2a/2c, 3, 4, 5a, 6a e ciò ai fini del trattamento con Interferone (IFN). Prima di intraprendere la cura con IFN, tuttavia, occorre valutare alcuni parametri: emocromo, piastrine, azotemia, creatininemia, FT3, FT4, TSH, anticorpi

antitireoglobulina, antimicrosomi, ANA, SMA, ANTI-LKM; infatti l'impiego di IFN non è privo di effetti collaterali, non ultimi problemi di ipo ed ipertiroidismo, ed inoltre nei soggetti con epatite autoimmune o con patologie autoimmuni, l'impiego di interferone può esacerbare la malattia. Nei soggetti con SMA ed ANA <1:320, dove predomina la forma virale sarà opportuno impiegare l'interferone ricombinante; nei soggetti con titoli anticorpali > 1:320, sarà utile l'impiego di corticosteroidi. Infine soggetti con anti-LKM1 possono avere un'infezione virale ed una reattività autoimmune; in essi si potrà impiegare interferone ricombinante e corticosteroidi, a seconda della risposta.

HCV e malattia cronica

Nei soggetti affetti da infezione cronica da HCV si possono avere a parte movimenti autoanticorpali, la presenza di crioglobuline, cioè di anticorpi che precipitano a temperature inferiori a 37°, crioglobuline di tipo 1, in forma monomeriche di Ig monoclonale, solitamente IgM, o catene leggere libere; e crioglobuline di tipo 2, costituite da una componente monoclonale di IgM e da IgG policlonali; di tipo 3 costituite da IgM ed IgG. Crioglobulinemie si possono avere in corso di disordini linfoproliferativi come il mieloma multiplo, malattia di Waldenstrom, o gammopatie monoclonali. Nel caso di HCV cronica avremo i tipi C1/C2 e l'evenienza di porpore cutanee. Infine vi è un rapporto tra epatite cronica HCV e linfomi non Hodgking, di solito nel 20-30% dei casi preceduta da crioglobulinemia mista; tali linfomi sarebbero immunocitomi a basso grado di malignità. Probabilmente lo stesso HCV può intervenire nella genesi. Infine si possono avere epatocarcinoma e manifestazioni cutanee, del tipo eritema palmare, naevi racemosi, contrattura di Dupuytren, e lichen ruber planus, cioè chiazze di deposito di lipofuscina e papule violacee pruriginose agli arti.

Scomparsa di tutti i tipi di HPV conosciuti presenti nelle più varie manifestazioni umane e animali, anche i cancerogeni ed i favorenti raggiungibili in cavità orali e zone genitali con lavaggi, specilli o iniezioni con siringa per insulina nelle verruche singole o a gruppi, visibili a vista o con ausili chimici o tecnici, scomparsa delle stesse in pochi giorni e senza manovre chirurgiche o crioterapiche e/o laserterapiche. Condilomi e altre manifestazioni opportunistiche da infezioni microbiche, fungine o virali. Prevenzione con lavaggi o paste per l'impedimento o la scomparsa dell'HIV in zone di abituale presenza e pericolo (pene e vagina, ano, bocca, liquidi ematici e/o sierosi escreti), così, in tutti gli altri casi d'infezione o coinfezione da comuni microrganismi diversi resistenti all'antibioticoterapia.

Applicazione da 0,1 a 8-10 ml a temperatura ambiente

CAPITOLO III

Adenovirus & Rhinovirus

Famiglia Adenoviridae, virus a DNA, infettano la specie umana, scimmie, bovini, uccelli, cani, provocando le adenovirosi. I virus responsabili del raffreddore comune sono almeno 5, con oltre 250 varianti note. Circa il 35% delle riniti virali sono provocate dai Rhinovirus, il 20% dai Coronavirus, il 5% dal virus respiratorio sinciziale (VRS), il 5% dai virus parainfluenzali e fino al 5% da Adenovirus. Un terzo delle infezioni sono causate da agenti non ancora individuati. Per i Rhinovirus, più attivi in autunno, primavera ed estate, la temperatura ottimale è di 33°C, quella delle mucose nasali. Infezioni di modesta gravità, determinate da Adenovirus che colpiscono le mucose delle vie respiratorie e gli occhi. Tali infezioni hanno generalmente decorso benigno con risoluzione nel giro di 4-7 giorni. Il contagio avviene per via diretta dal malato (o dal portatore) al sano tramite saliva e secrezioni nasali (goccioline di Pflugge), o più raramente per via indiretta mediante oggetti su cui si siano depositati i virus. Il virus penetra nell'organismo attraverso le vie respiratorie, determinando una infezione localizzata in sede alta (rinofaringite, tonsillite), media (tracheite, bronchite) o bassa (bronchite, broncopolmonite). Il virus può anche penetrare per via congiuntivale, determinando congiuntivite con lacrimazione ed eventuale faringite; nei casi più gravi si può avere la cheratocongiuntivite epidemica. E' senz'altro l'infezione delle vie respiratorie più comune e diffusa e, come l'influenza, è sostenuta principalmente dai rhinovirus, appartenenti alla più vasta famiglia dei picornavirus. Di norma, questi ultimi provocano infezioni più gravi, spesso localizzate all'intestino. Il rhinovirus, però, è un po' come la pecora nera del gruppo: si sviluppa a 33 gradi, ma già a 37 si blocca; questo gli impedisce di sopravvivere nell'intestino o, comunque, all'interno dell'organismo. Che questa sia anche la principale malattia da raffreddamento spiega perché le basse temperature aiutino il rhinovirus a installarsi all'interno della mucosa nasale. Quando si inspira aria fredda, le ciglia di cui sono dotate le cellule che tappezzano le vie aeree si bloccano, il muco ristagna e proprio lì il rhinovirus trova un ambiente su misura per moltiplicarsi, attaccare le cellule e provocare l'infiammazioni.

Come si manifesta

L'infiammazione da raffreddore provoca la dilatazione dei vasi sanguigni che irrorano la mucosa nasale. Si richiamano, così, liquidi nella zona stessa e si produce altro muco. Ecco, allora, comparire i tipici segnali da raffreddamento: sensazione di naso chiuso, scolo nasale, starnuti frequenti, abbondante lacrimazione; oltre a questi, in alcuni casi, possono presentarsi anche mal di gola, tosse, difficoltà nella respirazione e lieve aumento della temperatura corporea. Eventuali complicazioni (che fortunatamente avvengono piuttosto di rado) possono coinvolgere la trachea, l'orecchio e i bronchi.

Come avviene il contagio

Il raffreddore è un'infezione estremamente contagiosa. Basta uno starnuto o una semplice stretta di mano per diffondere il disturbo a chi ci sta vicino. Il contagio, quindi, può avvenire sia per via aerea, sia per contatto. Nel primo caso, il contagio avviene soprattutto attraverso lo starnuto che, emettendo goccioline di saliva, può diffondere il rhinovirus nell'ambiente. Essendo, però, questo virus molto fragile, una volta immesso nell'ambiente è soprattutto per contatto che avviene il passaggio da una persona all'altra. Naturalmente, vi sono persone e stati di salute che possono predisporre all'infezione. Tra i primi troviamo soprattutto i bambini, che non hanno ancora sviluppato una buona resistenza ai numerosi virus che causano il raffreddore (ne esistono più di 200 tipi diversi).

Scomparsa di faringodinie virali, faringite e orofaringite con evidente miglioramento della mucosa non più infiammata in presenza di raffreddori e influenze con la sola ingestione di saliva frammista di 3 gocce (3-4 ml) di prodotto tenuta alcuni secondi insieme e ingerire. Con 2 gocce instillate nel naso e per narice oltre l'ingestione di 3 gocce ogni 2 giorni, si previene raffreddore e sindromi influenzali, quando queste sono in giro.

Note

CAPITOLO IV

Malattie sessualmente trasmissibili

MST

Le malattie sessualmente trasmissibili (MST) costituiscono uno dei più seri problemi di salute pubblica in tutto il mondo, sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le MST hanno una incidenza annua di 333 milioni di casi escludendo l'AIDS, la cui incidenza ed effetto sullo stato di salute e su quello socio-economico di interi paesi, soprattutto nell'area africana, è definita da anni ormai una reale emergenza. Le malattie sessualmente trasmissibili, come dice il nome, vengono trasmesse durante l'atto e il contatto sessuale. L'incidenza delle MST nel mondo è in continuo aumento, grazie anche alla maggiore mobilità e all'aumento della tendenza ad avere rapporti sessuali con più partners. Le lesioni e le infiammazioni genitali date dalle diverse MST inoltre, aumentano consistentemente il rischio di trasmissione dell'AIDS. Una delle categorie più a rischio nel mondo è quella dei giovani adolescenti. Secondo l'OMS, l'85 per cento dei giovani tra i 10 e i 24 anni (di circa 1,5 miliardi totali nel mondo) vive in paesi poveri. Circa 73 milioni di adolescenti tra i 10 e i 14 anni sono lavoratori. Nella grande maggioranza dei casi, le relazioni sessuali per questi giovani iniziano molto presto nella fase adolescenziale. Dei 333 milioni di nuovi casi stimati ogni anno, almeno 111 interessano giovani sotto i 25 anni di età. La carenza di conoscenze e la difficoltà di accesso ai contraccettivi meccanici (preservativi maschili e femminili) rendono i ragazzi molto più esposti al rischio di infezioni sessualmente trasmissibili. Le ragazze sono più vulnerabili dei ragazzi per ragioni fisiologiche ma anche sociali, essendo spesso costrette a relazioni sessuali fin da bambine. Ogni anno, un adolescente su venti contrae una MST curabile, senza contare le infezioni virali. Più della metà delle nuove infezioni di AIDS ogni anno interessano giovani nel gruppo di età 15-24 anni. Alcuni studi condotti in paesi africani mostrano una incidenza del 12-13 per cento di infezioni da HIV in ragazze in gravidanza di 15-19 anni di età. La contrazione di una infezione sessuale in una donna in gravidanza può avere conseguenze molto negative per il feto, fino alla morte in utero dello stesso. Oltre alla contrazione della malattia congenita, possono esserci infatti danni neurologici, infezioni agli occhi, polmoniti, epatiti acute, meningiti, malattie croniche al fegato, cirrosi, anomalie congenite (dalla cecità alla sordità a danni ad altri organi).

La diagnosi di una infezione ST è più problematica durante l'adolescenza perché la malattia può essere asintomatica. Inoltre, lo stigma sociale e la difficoltà di accesso a servizi di trattamento possono incidere negativamente sull'attitudine al controllo da parte degli adolescenti. Fra le malattie sessualmente trasmissibili più importanti si ricorda AIDS, sifilide, gonorrea, clamidia. Le MST, Malattie Sessualmente Trasmesse, mai messe sotto controllo stanno tornando in auge. Esse hanno accompagnato l'umanità fin dai primordi modificandone i costumi; basti pensare come l'arrivo della sifilide in Europa durante il secondo viaggio di Cristoforo Colombo e il suo svilupparsi a macchia d'olio abbia determinato una chiusura nei riguardi della sessualità fino alla scoperta della penicillina e

alla sua introduzione nella terapia della sifilide e della gonorrea. La liberalizzazione dei costumi dalla fine degli anni '60, non seguita da una pari attenzione nei riguardi delle malattie sessualmente trasmesse (MST), ne ha generato un aumento esponenziale. Si calcola che siano più di 373 milioni le persone affette nel mondo da MST, di cui più di 40 milioni contagiati dall' HIV (AIDS); inoltre vi sono milioni di persone colpite da Epatite virale B e C. Questi sono i dati ufficiali, in realtà in molti Paesi, a causa dell'enorme povertà, non vi è la possibilità né di diagnosticare né di curare la maggior parte dei malati. Nelle nazioni industrializzate è l'ignoranza e la sottovalutazione che fa progredire queste malattie. Se prendiamo in esame il problema della sterilità troviamo che le salpingiti (le infezioni delle tube di Falloppio) sono causate per il 30-50% dalla Chlamydia trachomatis e per il 15-20% dalla Neisseria gonorrhoeae e colpiscono soprattutto le giovani. Va, inoltre, ricordato che l'Human Papilloma Virus (HPV) è fra le cause del cancro del collo dell'utero e si calcola che in alcuni Paesi colpisce fino alla metà delle ragazze. Ma vi sono molte altre malattie veneree: Herpes virus, Ulcera venerea, Linfogranuloma venereo o Mal. di Nicolas-Favre, Granuloma inguinale, Tricomoniassi, Gardnerella, Candida, ecc.

Contribuiscono alla propagazione delle MST:

- le inadeguate campagne di informazione indirizzate ai giovani. Concepite spesso in modo terroristico consigliando l'astensione dai rapporti come unico metodo sicuro di prevenzione
- l'abbassamento dell'età dei primi rapporti
- l'instabilità delle coppie e la molteplicità dei partners
- la liberalizzazione dei costumi e l'introduzione di pratiche sessuali a dir poco stravaganti. Il fattore che influenza maggiormente queste malattie è legato al tipo di comportamento sessuale più che al livello economico
- la nascita dei grandi insediamenti urbani con tutte le sofferenze che hanno comportato alla società
- i grandi spostamenti di popolazioni dalle proprie terre alla ricerca di fortuna nei paesi industrializzati
- la facilità di spostamenti da una parte all'altra del pianeta sia per motivi lavorativi sia per turismo sessuale

Per combattere queste malattie bisogna fornire maggiori informazioni collettive soprattutto nelle scuole e attraverso i media e informazioni individuali più specifiche durante l'adolescenza presso i consultori, i medici curanti e gli specialisti. Le MST sono le patologie che costano maggiormente nel mondo; senza parlare dell'Aids solo per il trattamento delle salpingiti e delle loro sequele nel 1996 negli Stati Uniti sono stati spesi 5 milioni di dollari. L'Herpes simplex genitale influenza negativamente la vita sessuale del 93% delle persone che ne sono colpite e il 71 % ha difficoltà a raccontare agli altri di essere affetto da questa patologia. È ciò che è emerso da uno studio dal titolo INSIGHTS (International Survey Uncovers Need for Improvements in Genital Herpes Management), condotto dal dicembre 2001 al dicembre 2002 principalmente via Internet e realizzato dall'International Herpes Management Forum (IHMF), l'International Herpes Alliance (IHA) e Novartis Farmaceutica su 2.075 pazienti esaminati, 622 medici in 90 paesi. Il 98% dei medici ha dichiarato che è importante concentrarsi sull'aspetto psicologico dell' Herpes genitale. Il 36% dei pazienti ha saputo di essere affetto da Herpes dopo un anno. Il 69% gli

è stato diagnosticato dal proprio partner, il 43% dagli amici e il 33% dai familiari. Il 53% ha dichiarato che la maggiore inquietudine riguarda l'impatto sulla vita amorosa e sessuale, il 37% sulla possibilità di guarire da questa malattia e il 36% ha formulato domande circa la contagiosità ad altre persone. Il 51 % ha dichiarato di non essere soddisfatto del comportamento dei propri medici riguardo ai problemi fisici, alla terapia dei sintomi dolorosi e alla diagnostica; il 63% erano insoddisfatti dell'attenzione di questi agli aspetti sociali ed emozionali. Il 58% dei pazienti ha dichiarato che il proprio medico ha confermato la diagnosi di Herpes con un test di laboratorio, conformemente alle direttive consigliate dall'IHMF, mentre il 34% dei medici avrebbe effettuato diagnosi solo con un esame visivo. Le donne affette da Herpes genitale si preoccupano della contagiosità della malattia, si sentono colpevoli di essersi contagiate e possono avere crisi di autostima. Si ritiene che la percentuale di persone colpite dall' Herpes genitale sia nella popolazione adulta degli Stati Uniti e del nord Europa dal 20 al 30% mentre del 10-15% nei paesi dell'area mediterranea. Inoltre vi è una parte della popolazione che soffre di recidive, anche mensili, che vengono tenute sotto controllo solo con terapie farmacologiche. Quando si contrae un'infezione da Herpes simplex può essere molto difficile da tenerla sotto controllo. Lo studio mette in evidenza, ancora una volta quanto sia importante prevenire le malattie sessualmente trasmesse.

HSV-1	Herpes simplex tipo 1
HSV-2	Herpes simplex tipo-2
Cytomegalovirus	Infezione neonatale a tipo mononucleosi

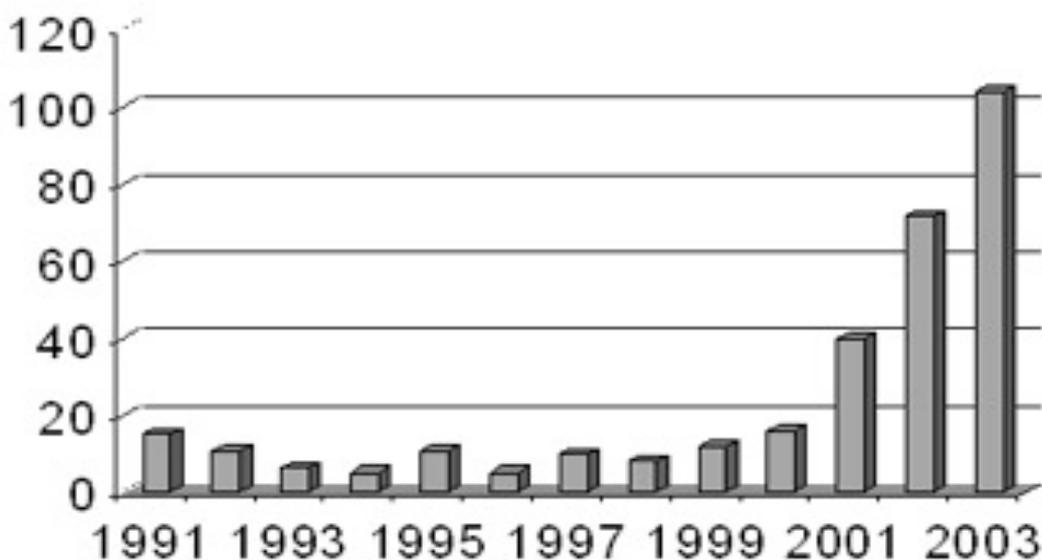
HPV	Condilomatosi Cancro del collo dell'utero	
HAV		Epatite virale A
HBV		Epatite virale B
HCV		Epatite virale C
HIV		AIDS
<i>Treponema pallidum</i>	Sifilide	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrea	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ulcera venerea	
<i>Chlamydia trachomatis</i> L1, L2, L3 altri immunotipi	Linfogranuloma venereo o Mal. di Nicolas-Favre Chlamydiosi urogenitale Salpingiti etc.	
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Granuloma inguinale o Donovanosi	
<i>Corynebacterium genitalium</i>		Uretrite?
<i>Campylobacter fetus</i>		Proctite
<i>Shigella spp.</i>		Enterite
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Vaginite da Gardnerella	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Ureaplasma	
<i>Mycoplasma hominis</i>	Mycoplasma	
<i>Mobilunculus sp.</i>		Vaginite
<i>Bacteroides</i>		Vaginite
<i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> etc.		Candidiasi
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Tricomoniasi	
<i>Giardia lamblia</i>		Giardiasi
<i>Entamoeba histolytica</i>		Amebiasi
<i>Sarcoptes scabiei</i>		Scabbia
<i>Phthirus pubis</i>		Ftiriasi - Pediculosi

Secondo l'ONU nel 2006 saranno necessari 11.000 milioni di euro l'anno per combattere l'Aids, questa malattia ogni anno uccide 3 milioni di persone e 5 milioni vengono contagiate dal virus. Il segretario generale delle Nazioni Unite, Kofi Annan, cercherà di ottenere 3.000 milioni annui per i prossimi cinque anni. Annan oggi, durante la giornata mondiale per la lotta contro l'Aids, ha criticato la mancanza di volontà politica nella lotta contro l'Aids che si è trasformato in un problema di sicurezza mondiale, come il terrorismo e i conflitti armati. Ha denunciato l'insufficienza di fondi e la scarsa attenzione a questa pandemia che ha paragonato alle armi di distruzione di massa. "E' un problema di sicurezza mondiale che non riguarda solo l'Africa essendosi esteso molto rapidamente in Asia, nell'est Europeo e in molti altri paesi... Sono angustiato, scontento e mi sento impotente a vivere in un mondo che dispone di mezzi e ricorsi per aiutare i malati e l'unico ostacolo è la mancanza di volontà politica". Secondo l'ONUSIDA e l'OMS vi sono 40 milioni di infettati nel mondo di cui 2 milioni e mezzo sono bambini. Senza dubbio la mancanza di rimedi è allarmante. Il Fondo Mondiale contro l'Aids, la tubercolosi e la malaria ha reclamato finanziamenti urgenti per estendere in tutto il mondo i trattamenti

antivirali a 3 milioni di persone nel 2005. Il direttore del Fondo Mondiale, Richard Feachem segnala la necessità di dotare questo organismo di un meccanismo di finanziamento migliore che faciliti il provvedimento a ricorsi per la prevenzione e l'attenzione dei programmi anti-aids in tutto il mondo. In questo senso il Fondo ha stabilito tra le priorità il finanziamento di quei paesi che non possono far fronte al costo dei programmi anti-aids e di quelli che registrano alti tassi di sieropositivi e di malati come il Sudafrica, l'India e la Cina. Il controllo della pandemia dell'Aids richiederà di realizzare sforzi sostanziali in tutti i sensi, sia da parte dei paesi più colpiti, sia da parte di quelli che daranno gli aiuti. La possibilità di raggiungere il successo dipenderà tanto dai donatori quanto dalla capacità dei paesi colpiti al momento di utilizzare i ricorsi. In concreto il Fondo si riferisce a zone in cui sta emergendo la pandemia come la Federazione Russa e il sud-est asiatico. Molti paesi come l'India, la Russia e il Vietnam si preparano alla possibilità di affrontare una epidemia grave e una rapida crescita dei casi. Il numero di persone infettate in Europa occidentale è aumentato in modo drammatico, il numero annuale dei nuovi casi di sieropositivi all' HIV negli ultimi cinque anni si è incrementato del 47%. In particolare in Italia vi sono 4.000 nuovi casi di malati di Aids ogni anno.

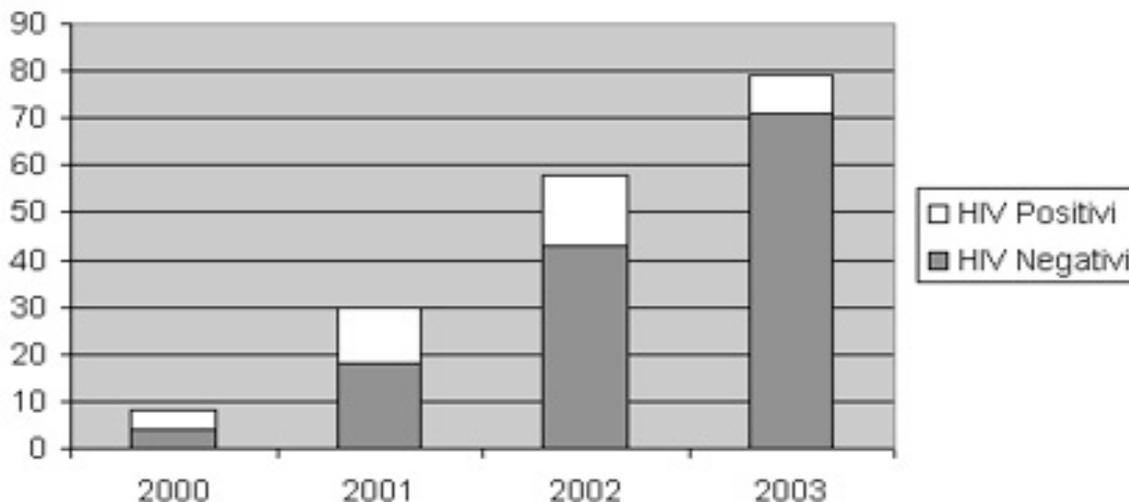
Sifilide

Lo studio è stato effettuato a partire dal 1991 e ha dimostrato una bassa casistica nel decennio 1991-1999, ed un aumento progressivo dei casi di sifilide precoce (primaria e secondaria), dal 2000 ad oggi; in particolare i casi si sono raddoppiati ogni anno.



Distribuzione delle diagnosi di sifilide primaria e secondaria per anno di calendario (Servizio MST-AIDS Ist. S. Gallicano - Roma)

Le percentuali di sieropositività HIV riscontrate nei soggetti luetici sono state rispettivamente del 50% nel 2000, del 40% nel 2001, del 26% nel 2002 e del 10% nel 2003.



Distribuzione delle diagnosi di sifilide primaria e secondaria e HIV negli anni 2000-2003. (Servizio MST-AIDS Ist. S. Gallicano - Roma)

La sifilide, una malattia complessa sessualmente trasmissibile causata dal batterio *Treponema pallidum*, fu descritta per la prima volta nel XVI secolo e si ritiene che sia stata importata dalle Americhe dopo i primi viaggi degli spagnoli. Nei paesi industrializzati, l'incidenza della sifilide iniziò a calare verso la fine del 1800, per poi avere un altro picco dopo la Prima Guerra mondiale. Dopo la Seconda Guerra, grazie anche alla disponibilità di metodi diagnostici efficaci e al trattamento con antibiotici, la malattia ebbe una nuova riduzione, anche se negli ultimi anni la sua incidenza è andata aumentando sia nei paesi in via di sviluppo che in alcuni paesi europei. Dopo l'Aids, la sifilide, che ha una incidenza annua di 12 milioni di nuovi malati nel mondo, è la malattia sessualmente trasmissibile con il più alto tasso di mortalità. La sifilide è una malattia genitale che causa ulcere ed escoriazioni e facilita la trasmissione dell'Aids. Secondo i CDC americani, il rischio di trasmissione del virus HIV è da 2 a 5 volte più elevato quando è presente anche una infezione da sifilide. Grazie a un semplice test diagnostico e a una elevata efficacia della cura antibiotica, è oggi una malattia potenzialmente controllabile dai sistemi di sanità pubblica. Se non è trattata adeguatamente però può causare danni al sistema nervoso, ai vasi arteriosi, disordine mentale ed eventualmente, morte.

La sifilide si trasmette di persona in persona direttamente attraverso le ferite e le ulcere che si formano nelle zone genitali, rettali e sulla bocca a seguito di contatto sessuale. La malattia si sviluppa in diversi stadi, ciascuno caratterizzato da sintomi e decorso diverso. La malattia può facilmente essere trasmessa fin dal primo stadio.

Sifilide primaria

Tra l'infezione e l'insorgenza dei primi sintomi possono passare da 10 a 90 giorni (mediamente venti giorni). Questo stadio è caratterizzato dalla comparsa di una

singola ferita, o da più pustole. Normalmente la ferita è consistente, tonda, piccola e indolore e compare nel punto in cui avviene l'infezione batterica. Questa ferita dura 3-6 settimane e guarisce da sola. Se la malattia non è trattata in questa fase, evolve verso uno stadio secondario.

Sifilide secondaria

Inizia quando si ha l'insorgenza di una eruzione cutanea in più punti, senza prurito. Questa eruzione può comparire durante la fase di scomparsa della ferita, o anche dopo settimane. L'eruzione è solitamente rossastra o bruna, con macchie sia sui palmi delle mani e dei piedi o in altre parti del corpo. A volte le macchie sono diverse e ricordano eruzioni tipiche di altre malattie. Anche senza alcun trattamento, l'eruzione sparisce da sola. Tra i sintomi tipici di questo stadio possono esserci anche febbre, linfonodi ingrossati, mal di gola, perdita di capelli a chiazze, mal di testa, perdita di peso, dolori muscolari, stanchezza.

Sifilide avanzata (stato latente e terziaria)

Alla scomparsa dei sintomi del secondo stadio, la persona è ancora malata anche se non mostra più i sintomi evidenti. In questa fase, possono iniziare i danni agli organi interni, al cervello, ai nervi, agli occhi, al cuore e ai vasi sanguigni, al fegato, alle ossa e alle giunture. I danni interni possono manifestarsi anche anni dopo la comparsa dei primi sintomi. A questo punto la sifilide entra nel terzo stadio, anche se danni neurologici possono manifestarsi già dal secondo stadio (sifilide neurale). In questa fase l'individuo perde la capacità di controllare i movimenti muscolari, può avere delle paralisi, confusione mentale, cecità graduale e sviluppo di demenza. Il danno può essere tanto serio da portare alla morte.

Sifilide congenita

A seconda dello stato d'infezione della madre, la malattia può essere trasmessa al feto causando morte in utero (40 per cento dei casi) o la nascita di un bimbo già infetto, con sifilide congenita (70 per cento dei casi). Se la madre ha avuto la malattia nei quattro anni precedenti la gravidanza, il rischio di trasmissione al feto è molto elevato. I sintomi possono anche essere assenti al momento della nascita e comparire successivamente, causando se non trattati adeguatamente anche serie complicazioni allo sviluppo del bambino.

Bibliografia

Walboomers J.M. et al., J. Pathol, 189:12-19 (1999) 

Chlamydia: un'epidemia silenziosa che può causare la sterilità

Ogni anno milioni di persone vengono infettate per via sessuale dalla *Chlamydia trachomatis* dei sierotipi da D a K, battere di piccole dimensioni (0,3 μm), e lo scoprono solo diverso tempo dopo quando la malattia ha già determinato i danni peggiori (gli altri sierotipi da contagio venereo sono da L1 a L3 che determinano il Linfogranuloma inguinale o malattia di Nicolas-Favre. L'infezione causata dalla *Chlamydia* è fra le più diffuse e ha la caratteristica di passare inosservata dando raramente sintomi evidenti, quali dolore alla minzione o perdite vaginali. Una gran parte delle infezioni non viene riconosciuta e trattata, per cui determina varie complicanze nella donna, fra le quali: salpingite acuta, cioè l'infiammazione delle tube di Falloppio, che in molti casi porta all'ostruzione delle tube stesse e alla sterilità. Si è visto che il 91% delle pazienti sterili presentavano anticorpi contro la *Chlamydia*, quindi, presumibilmente avevano avuto un'infezione nel corso della propria vita; malattia infiammatoria pelvica (PID), processo infiammatorio che interessa tutti gli organi genitali interni femminili compreso parte del peritoneo ed altri organi endopelvici; cervico-vaginite, cioè l'infezione del collo dell'utero e della vagina; endometrite postparto, cioè risalita all'interno dell'utero ed infiammazione dell'endometrio.

Nell'uomo può provocare:

epididimite, infezione dell'epididimo, parte importante delle vie spermatiche, la cui infiammazione e conseguente possibile occlusione può causare sterilità; uretrite maschile, infiammazione dell'uretra.

Benefici da efficace prevenzione nell'uso del prodotto prima e dopo l'atto sessuale. Ben si sa sulle malattie sessualmente trasmesse, il rischio altissimo che si corre dalla mancanza d'igiene e dalla insufficiente protezione offerta dai prodotti attualmente in uso , è talmente alto il pericolo che anche utilizzando le più attente precauzioni risulta sia pure in misura minore sempre possibile una infezione. Utilizzando il prodotto è sicuro l'annullamento del rischio per quella via perché non più presente il microrganismo patogeno sia esso microbico, fungino o virale. [Applicazione a lavaggi e/o sciacqui a cc in cotone o siringa senza ago, aspettare 120 secondi e lavare](#)

Note

CAPITOLO V

Miceti Tinea, Candidosi, Onicomicosi....

I miceti nella patologia umana

Di Guglielmo Gargani

I miceti, la più grande massa di materiale biologico del globo terracqueo, costituiscono una popolazione di immensa varietà: oltre 100.000 generi classificati ed un numero ovviamente assai maggiore di specie, con caratteristiche biologiche tali da determinarne lo sviluppo nei più vari ambienti, attraverso la metabolizzazione delle più varie sostanze di origine biologica. I funghi, tutti eterotrofi, sono gli spazzini del nostro pianeta: basta pensare alla flora cheratinofila, che distrugge la cheratina derivata in grande quantità dagli animali morti o a quella cellulolitica che distrugge la cellulosa residua delle piante morte. In mancanza dei funghi la vita organica sul pianeta sarebbe finita da tempo; tuttavia nel sistema ecologico umano essi possono effetti dannosi, almeno in parte aspetti deviati della normale attività di una o più specie fungine, o evoluzione di questa attività in una vera aggressione all'uomo, della quale non è rintracciabile l'antica funzione ambientale. Qualche centinaio di specie fungine si sono evolute in questo modo e la loro aggressione è spesso legata all'attività umana per la rottura dell'equilibrio di alcuni ecosistemi, come è il caso delle candidosi vaginali. Le specie fungine capaci di apportare danno all'uomo sono relativamente poche e non appartengono a gruppi particolari, del resto anche fra i funghi eduli, nello stesso genere accanto a specie di ottima commestibilità ve ne sono spesso fortemente tossiche accanto alla *Amanita cesarea* cibo prelibato vi è l'*Amanita phalloides*. Scolasticamente le attività dei funghi "dannose" per l'uomo possono suddividersi in cinque gruppi: **1)** La normale attività di degrado su sostanze organiche si rivolge talvolta a manufatti di vario tipo danneggiando l'attività umana: Attacchi su opere artistiche, le muffe sugli affreschi, o più semplicemente sui muri, alterazione delle sostanze alimentari, come la muffa sulla superficie dei barattoli di conserva di pomodoro di produzione casalinga (esempio non più attuale). D'altra parte sono dovute a funghi certe tradizionali manipolazioni di prodotti agrari, forse anche queste evoluzione di attività di riciclaggio della sostanza organica in natura, come la fermentazione alcolica (vino e birra) e la lievitazione del pane. **2)** Non trovo possibile una interpretazione positiva nell'ecosistema umano della più nota attività anti uomo dei funghi: l'avvelenamento acuto o subacuto (micetismo) da alcaloidi tossici di funghi creduti eduli, come l'*Amanita phalloides* o da funghi contaminanti gli alimenti come la "*Claviceps purpurea*" (segale cornuta). **3)** Come per i precedenti non c'è interpretazione positiva degli avvelenamenti (micotossicosi), prevalentemente cronici da "micotossine", proteine analoghe alle tossine batteriche. Per esempio aflatossina da *As. flavus* oltre a provocare avvelenamenti di erbivori, avrebbe un ruolo, se non altro favorente, per l'epatocarcinoma primitivo. **4)** Fra le tante manifestazioni allergiche dell'uomo, conseguenza della sofisticata evoluzione del sistema immunitario, ve ne sono alcune da spore fungine, presenti nell'aria perché forme di riproduzione di specie, che si sviluppano e fruttificano su piante o su materiali organici in degrado. Due malattie specifiche legate a fenomeni allergici, il polmone del contadino, particolare

reazione ad alcune specie di attinomiceti e di funghi e la aspergilloso broncopolmonare allergica vanno considerate a parte in quanto conseguenza di effettive infezioni, di norma assenti nelle malattie allergiche, alla quale l'organismo reagisce con fenomeni immunitari di tipo patologico. 5) Le infezioni "micosi" conseguenza della penetrazione e moltiplicazione in sede locale, o eventualmente generalizzata, di alcune specie di funghi, che passano dal saprobismo al parassitismo. Le "micosi", vere malattie infettive dovute ad un numero di specie relativamente piccolo in confronto alla grande massa dei funghi, tutti "micromiceti", categoria non tassonomica, identificata dalla necessità per il loro studio del microscopio, quindi per un carattere fisico e non biologico. I "miceti patogeni" appartengono a vari generi, con l'unica comune capacità di adattarsi o essersi adattati al parassitismo; le specie identificate in situazioni patogenetiche sono apparentemente in continuo incremento numerico (sempre in limiti ristretti) parallelamente all'incremento della popolazione a rischio, che è quella degli immunodepressi, per cause patologiche (portatori di emopatie, portatori di HIV) o per cause iatrogene (trapiantati). L'attacco dei funghi ai tessuti dell'uomo e le modalità di infezione sono dominate dagli aspetti morfologici, riportabili a due tipi fondamentali: tallo filamentoso e tallo globoso, questi ultimi comunemente detti lieviti. Nei primi presenti nel terreno e su materiali organici in stato di degrado, la riproduzione è affidata ad organi particolari: conidiofori che portano i "conidi" spore ben differenziate, che si liberano nell'aria e sono l'elemento infettante, nei secondi la riproduzione è per gemmazione e l'elemento infettante è la singola cellula fungina. La via di infezione più comune è quella aerogena condizionata, per la penetrazione nell'albero respiratorio, dalle dimensioni delle spore o nel caso di tallo globoso, come per *Cr. neoformans*, dell'intera cellula fungina. Oltre che per via respiratoria l'infezione può avvenire per via transcutanea, dermatofiti e *Malassezia furfur*, o genitale, *C. albicans*, o digerente, *C. albicans*. Negli ultimi decenni è poi divenuta relativamente frequente in malati gravi o nella particolare popolazione dei tossicodipendenti la via endovenosa (nel primo caso infezione iatrogena). Benché sia ormai accertato che i funghi non sono piante, ma appartengono ad un particolare "regno" derivato dai protozoi, la terminologia botanica è conservata: tallo delle crittogame, senza differenziazione fra radice, tronco, foglia tipica del carpo, delle fanerogame. Varie micosi sono note da tempo: la tigna favosa da *Trichophyton schoenleinii* fu descritta nel 1839 ed ancor prima (1835) Agostino Bassi aveva individuato in un fungo (*Botrytis* o *Beauveria bassiana*) la causa del "mal calcino del filugello (baco da seta). Accanto a questa patologia si è fatta sempre più frequente negli ultimi 50 anni una patologia "opportunista", favorita dalla decadenza delle resistenze dell'ospite, legata a specie non precedentemente, o solo occasionalmente, descritte come patogene, che pongono problemi diagnostici e terapeutici talvolta drammatici. Sarebbe importante un ben preciso criterio di definizione della capacità di una specie di adattarsi al parassitismo sugli animali omeotermi, premessa indispensabile per la patogenicità²: purtroppo l'unico dato apprezzabile con una certa precisione è la termofilia, la capacità di sviluppo a 37°C, che ammette del resto delle eccezioni. A parte i dermatofiti, sicuramente patogeni, il cui optimum di sviluppo data la specializzazione per la cute è 30°C, si verificano in pazienti sottoposti a nutrizione parenterale sepsi da catetere provocate da funghi non termofili, che si moltiplicano nella apparecchiatura di somministrazione endovenosa, dove la sostanza nutritizia offre un ottimo *pabulum*, e da questa passano nel torrente circolatorio, stimolando il centro della febbre come proteine eterologhe³. In questi casi è sufficiente togliere il catetere per far cessare la sintomatologia febbrile. Per le micosi, sopra tutto per quelle opportuniste conseguenti alla riduzione delle difese dell'organismo, più che per altre forme di patologia infettiva, è opportuna una differenziazione fra infezioni esogene ed endogene, avendo ben presente

che la patogenicità di una specie fungina, di una variante, o di un singolo “stipite” (*strain*) di una specie, è legata alla adattabilità al parassitismo e al parallelo abbandono del saprobismo. E’ possibile individuare tutta una scala che va dall’occasionale incontro di spore fungine che, non in grado di colonizzare i tessuti, possono funzionare come allergeni, fino all’adattamento definitivo alla vita parassitaria con la conseguente necessità di contagio per la propagazione della specie, come accade nei dermatofiti, o addirittura all’evoluzione a condizioni di commensalismo come per *C. albicans*, *Pityrosporum furfur*, o *Pn. carinii*.

L’adattamento dei funghi, il cui habitat originale è il terreno, alla vita parassitaria, premessa della patogenicità, può essere visto come “occasionale” o come definitivo, quest’ultimo probabilmente frutto di una serie successiva di selezioni di cellule mutate, che hanno perduto alcuni enzimi e ne hanno acquisiti altri. All’ “occasione” dell’incontro nella maggior parte dei casi non segue una colonizzazione del distretto dove è arrivata la spora portata dall’aria o da altro mezzo, come spine vegetali per chi cammina a piedi nudi nelle giungla. In certi casi le spore che arrivano alla mucosa respiratoria possono produrre patologia allergica senza colonizzazione, ma nella maggior parte dei casi sono espulse dal moto delle ciglia vibratili, mentre quelle portate nei tessuti dalle spine vegetali sono neutralizzate come corpi estranei, vi sono però situazioni sia per specie fungine “adattabili” alla vita parassitaria, sia per condizioni particolari dell’ospite di attecchimento e di moltiplicazione fungina, che credo poter distinguere nei casi seguenti, distinti secondo la modalità di penetrazione dell’organismo umano.

1) Spore direttamente dal terreno

2) La stessa prova biologica dà solo qualche volta risultati utili, in quanto il più delle volte si usano vie di infezione forzate che superano le prime difese dell’animale, come la inoculazione endovenosa per *C.albicans* o quella intracerebrale per *Cr.neoformans*.

3) In queste forme è di solito sufficiente l’allontanamento del catetere per far scomparire la febbre

4) Spore fungine del terreno possono essere portate direttamente da spine vegetali nei tessuti degli arti inferiori (piede di Madura, India)

5) superando meccanicamente le barriere della cute, e nel sottocute, molto lentamente per le condizioni inabituali e sfavorevoli, proliferano in vere matasse di micelio. I “grani”, formati da ife compatte ma non da spore, che per compressione, o forse per azione di qualche enzima, distruggono prima gli strati muscolari e poi quelli ossei progredendo sempre nell’arto fino alla morte dell’ospite

6) Da quanto sopra emerge che l’attività patogenetica è diretta, senza implicazione di fenomeni reattivi dei tessuti prevalentemente meccanica legata allo sviluppo della massa e forse a qualche enzima fungino.

2) Spore di fungine dall’aria

2.1.) I funghi del genere *Aspergillus* crescono prevalentemente su materiale vegetale in decadimento e le loro caratteristiche fruttificazioni, gli aspergilli da *aspersorio*, liberano nell’aria una grande quantità di spore, nella maggior parte dei casi di dimensioni tali da penetrare facilmente nelle vie respiratorie dell’uomo. Esiste una specie *As. fumigatus*, che ha indubbiamente un elevato livello di adattamento ed ha sviluppato capacità aggressive verso l’organismo animale, apparentemente distinte dall’attività saprofitaria, come la capacità di perforazione dei vasi sanguigni che nelle forme diffuse prelude alla diffusione ematica, e nell’ aspergilloma è almeno concausa, insieme alla compressione, della emottisi, evento grave che talvolta porta a morte il paziente.

2.2.) Il *Cr. neoformans* è un fungo a tallo globoso (lievito) presente nel suolo di ambienti domestici arricchiti di guano, non forma né micelio, né spore specializzate. Le cellule

fungine sollevate con la polvere penetrano nelle vie respiratorie e colonizzano il polmone provocando inizialmente scarsa o nulla sintomatologia, salvo in casi di fortissima immunodepressione, tanto che nella maggior parte dei casi la clinica è completamente muta, ma vi permangono in equilibrio con i meccanismi difensivi. In caso di caduta delle difese immunitarie (infezione da HIV, linfomi, trapianto di organo) il criptococco si diffonde attraverso il torrente circolatorio verso un bersaglio ben preciso: l'encefalo, provocando meningo-encefalite, che se non curata si evolve in modo letale.

2.3.) Un buon numero di funghi dell'ambiente può produrre patologia tipicamente opportunistica sia penetrando per le vie respiratorie come le precedenti, sia attraverso ferite traumatiche o chirurgiche (*Mucor*) sia trasportati da insetti (entomofitosi)

2.4.) Le grandi micose dimorfe sono state studiate assai prima della comparsa della patologia opportunistica e hanno a lungo costituito, insieme ai dermatofiti, il nucleo centrale della micologia medica. Il dimorfismo è una particolare espressione di adattamento alla vita parassitaria, caratteristico di alcune specie fungine che vivono come saprobi in terreni di particolari caratteristiche, talvolta arricchito di specifiche sostanze organiche, con distribuzione geografica definita. Loro caratteristica è la forma miceliale presente nel terreno con riproduzione per spore aeree infettanti e la forma sferoidale (lievito) nei tessuti infetti con riproduzione per blastospora, cioè per gemmazione, non infettante. Almeno per *H.capsulatum* la forma lievito può essere mantenuta "in vitro" sotto particolari condizioni, ma rimane non infettante. La azione patogenetica di questi funghi è per ora ignota.

3.) Funghi presenti solo eccezionalmente nel terreno, adattati al parassitismo in modo definitivo che producono costantemente eventi patologici o che vivono in commensalismo

3.1) Funghi sempre patogeni : i dermatofiti

I dermatofiti, che appartengono al gruppo delle specie cheratinofile, che hanno in natura la funzione di riciclaggio delle cheratine, si sono adattati al parassitismo sviluppando la capacità di attaccare le cheratine "in vivo". La loro azione patogenetica è una evoluzione di quella saprobica, che è andata perduta, tanto che, salvo il piccolo gruppo dei "geofili", non si trovano nel terreno, e per mantenere la loro informazione genetica sono costretti a trasmigrare su un altro ospite: Le tigne sono contagiose: a Parigi nel XIX secolo esistevano scuole speciali per bambini tignosi.

3.2) Funghi commensali

Due specie hanno subito un adattamento definitivo raggiungendo con il loro ospite, l'uomo, una forma simbiotica commensale la *C. albicans* ed il *Pytirosporium furfur*. Una terza specie *Pn. carinii* è definitivamente adattata al parassitismo, ma è dubbio che la sua espressione patologica sia da infezione endogena piuttosto che esogena, La *C.albicans* ha il suo habitat alle due estremità del tubo intestinale, faringe e grosso intestino, e nella vagina. Il *Pytirosporium furfur* ha sviluppato una specializzazione per i grassi e colonizza la pelle, dando espressione patologica solo quando trova un particolare contenuto di grassi: la *Pytiritiasis versicolor* è infatti geneticamente condizionata e non è contagiosa.

Una terza specie, la *Pn. carini*, ha acquistato un discreto ruolo in patologia umana per la frequenza di incidenza in portatori di HIV, nei quali è spesso causa di morte, ma anche in varie altre categorie di immunodepressi.

4) Micetomi sono prodotti anche da alcune *Actinomycetaceae* (che sono schizomiceti) presenti nel suolo con meccanismo analogo. La malattia è geograficamente limitata ad aree tropicali e subtropicali, salvo rare eccezioni (almeno un caso in Emilia)

5) Micetomi della spalla delle dita o altro esistono ma sono eccezionali.

6) La progressione è inesorabile nei micetomi fungini, non in quelli da attinomiceti.

La *Pn. carini* è definitivamente adattata alla vita parassitaria in varie specie di mammiferi, ma non vi è passaggio di infezione fra le specie ed il contagio per la malattia è

esclusivamente interumano. Dati sierologici indicano che l'infezione per via respiratoria avviene praticamente nella quasi totalità della popolazione nei primi 10 anni di vita.

Le identificazione di profili genetici ha però posta l'ipotesi che nei casi di malattia conclamata vi sia una reinfezione

esogena, probabilmente sempre secondo un circuito interumano. Si tratterebbe di un tipo epidemiologico nuovo secondo il quale nella persona normale uno stato immunitario stabilitosi fin dall'infanzia protegge dalle reinfezioni che sono probabilmente frequenti e prevalgono quando questa difesa cade; non c'è invece prevalenza dello stipite esogeno in quanto verso questo l'attività immunitaria è più alta.

Epidemiologia generale : circolazione dei funghi

Credo si debba distinguere fra l'epidemiologia delle malattie dovute a funghi adattati all'uomo e non adattati all'uomo. Le prime sono ubiquitarie, in quanto seguono l'uomo nelle sue migrazioni sul globo terracqueo, con possibili differenziazioni legate alla struttura genetica dell'uomo stesso : è nota una prevalenza del *Tr. violaceum*, nelle popolazioni semitiche. La contagiosità è obbligata per i dermatofiti, dotati di attività aggressiva tale da provocare lesioni evidenti, che non ammettono uno stato di equilibrio e di commensalismo, è dubbia per *C. albicans*, considerata tipica forma endogena ma di cui risultano possibili contagi in epidemie; sicura per *Pn. carinii* anche se con modalità ignote, dato che gli stipiti isolati dai casi conclamati formano dei cluster; inesistente per *Malassezia furfur* la cui manifestazione patologica è legata alle caratteristiche della cute colpita. Le infezioni dall'ambiente sono strettamente in funzione del terreno, sia per la composizione chimica di base, sia per la sostanza organica presente; si può quindi distinguere fra micosi ubiquitarie come quelle da *Asp. fumigatus* che si sviluppa sul legname in disfacimento, indipendentemente dalle proprietà chimiche del terreno, ha evidentemente un notevole corredo enzimatico che permette lo sviluppo su vari tipi di legno, e quelle geograficamente limitati dipendenti dal tipo di terreno e di arricchimento organico e dalla condizioni climatiche come *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, o *Penicillium marneffeii*.

Diagnostica generale

Non ci sono problemi diagnostici per tutte le forme superficiali a carico della cute e delle mucose, come la pitiriasi, le dermatofizie, la candidosi vaginale evidenti spesso già all'esame clinico, o facilmente individuabili con esame microscopico o colturale del materiale patologico. Per le grandi micosi la maggior difficoltà diagnostica è iniziale, aver presente la possibilità e quindi porle nello schema di diagnosi differenziale . Soccorre in modo notevole la anamnesi : ci sono stati viaggi in paesi dove una certa micosi è presente: la penicilliosi è malattia di immunodepressi che hanno soggiornato anche molto tempo prima nel sud est asiatico. Alcune micosi ubiquitarie opportuniste sono più frequenti in certe situazioni di base: le zigomicosi nei diabetici le candidassi nei leucemici le criptococcosi nei portatori di linfoma, negli HIV positivi, nei trapiantati, le aspergillosi nei trapiantati. Tradizionalmente la diagnosi di micosi si basa sull'esame istologico (biopsia), l'esame a fresco del materiale, a cultura, che sono complementari fra loro. I test immunologici basati sulla ricerca di anticorpi non sono stati mai ritenuti di grande valore, si è piuttosto sviluppata la ricerca degli antigeni. Recentemente grande sviluppo con ottimi risultati hanno avuto le tecniche molecolari Candida e aspergillo sostituiscono dermatofiti in unghie *Alternaria alternaria* in ferite operatorie fungus ball da aspergilo. Ascenso mediastinico come complicanza istoplasmosi i sintomatologia simil infuenzale adenopatia cervicale tre mesi prima del ricovero dopo visita centro giardinaggio valle dell'Ohio *Str*

milleri da massa mediastinica, l'istologia dimostrò presenza istoplasma Amp B AMP Clind guarita 6 mesi post trattamento con itraconazolo nessuna ricaduta *Cryptococcus humiculus* ... continuous ambulatoriy peritonel dialisis Lange C, Willis JE, Lederman mm Medistinal abscesses as complication of Histoplasmosisi Clin Micr Inf 2000 6 suppl 30 in Clin Micor Inf 2000; 6 suppl 30

LE INFEZIONI MICOTICHE SUPERFICIALI DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI

dott. Luciano Schiazza Specialista in Dermatologia e Venereologia, Leprologia e Dermatologia tropicale

INTRODUZIONE

Le infezioni micotiche della cute sono dermatosi di comune riscontro nell'attività ambulatoriale quotidiana del medico generico e dello specialista dermatologo. In particolare sono frequenti le infezioni cutanee dai dermatofiti. I dermatofiti sono un gruppo di funghi che sono responsabili di quelle infezioni che interessano lo strato superficiale della cute, le unghie ed i peli. L'inquadramento nosologico delle dermatofizie si basa più comunemente su criteri clinici, facendo riferimento alla sede anatomica colpita: *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea manuum*, *tinea pedis*, *tinea unguium*, *tinea capitis*, *tinea barbae*, *tinea faciei*.

COME AVVIENE IL CONTAGIO

L'infezione dermatofitica dell'epidermide può realizzarsi con due modalità diverse:

- 1) *contagio diretto o indiretto* tra uomo e uomo, tra animali e uomo o tra ambiente e uomo.
- 2) *autocontagio* da trasferimento di materiali patologici infettanti da un punto all'altro della superficie corporea dello stesso soggetto, spesso attraverso il grattamento.

Nel primo caso le lesioni sono per lo più uniche o di numero limitato e localizzate alle parti scoperte del corpo (viso, avambraccio, gambe); nel secondo le lesioni invece sono generalmente multiple ed interessano quasi sempre le regioni coperte dagli indumenti.

Il contagio indiretto può avvenire tramite peli, squame cutanee, pettini, spazzole, schienali delle poltrone di luoghi di spettacolo (teatro, cinema), cappelli, biancheria da letto, asciugamani, tappeti negli alberghi, indumenti intimi, pavimenti degli spogliatoi, basi delle docce, e comunque, in generale, con materiale inquinato.

TINEA CORPORIS

La tinea corporis è un'infezione della cute glabra, con particolare interessamento delle parti scoperte (collo, viso, mani, avambraccio), diffusa ovunque nel mondo. Colpisce entrambi i sessi, ad ogni età, pur riscontrandosi più frequentemente nell'infanzia.

Contagio

Le lesioni appaiono, in genere, 1-3 settimane dopo il contatto infettante. Questo può essere:

- interumano,
- animale,

- ambientale.

Quindi si può manifestare:

- per contatto diretto con individuo infetto o animale (gatti, cani, criceti, conigli).
- da oggetti, indumenti, tappeti, moquette, suppellettili contaminate.
- per autocontagio da lesione, talora poco evidente, preesistente in altra sede.

Clinica

L'età infantile è quella prediletta, presumibilmente per la particolare suscettibilità della cute del bambino all'infezione oltre alle tipiche abitudini di vita proprie dell'età. L'invasione della cute avviene nel sito di inoculazione e la lesione diviene evidente dopo un periodo di incubazione di 1-3 settimane. Inizia con una chiazza rotondeggiante eritemato-squamosa che tende a crescere centrifugamente. Progredendo assume la forma di un cerchio o di un ovale con un bordo netto più desquamante del centro della chiazza.

Sono due i tipi di lesioni caratterizzanti la tinea corporis:

1) il tipo anulare – che è quello appena descritto.

2) il tipo vescicolare – in cui vescicole, a contenuto chiaro, appaiono irregolarmente o immediatamente all'interno del margine eritematico rilevato. Le lesioni tendono ad essere localizzate ad una sola regione cutanea. La presenza di più elementi spesso è dovuta ad autoinoculazione: ciò avviene a causa del prurito che spesso accompagna le lesioni. Il grattamento favorisce l'accumulo di materiale infetto sotto le unghie che può così essere trasferito in altra area corporea.

Sintomi

Prurito

TINEA CRURIS

È una infezione dermatofitica localizzata all'inguine, al perineo ed alla regione perianale. Subacuta o cronica, di solito è molto pruriginosa. L'infezione si manifesta con una lesione caratteristicamente ben demarcata, con un margine eritematoso rilevato con fine e secca desquamazione epidermica. È diffusa in tutto il mondo con prevalenza nelle zone tropicali. Tende a manifestarsi quando condizioni di alta umidità favoriscono la macerazione della regione inguinale.

Localizzazione

Premesso che è nettamente più frequente nel sesso maschile, la tinea cruris si osserva alla faccia interna della radice delle cosce, talora unilaterale. I peli non sono mai infetti.

Fattori predisponenti

Luoghi di concentrazione di individui in stretto contatto, come caserme, dormitori, spogliatoi, favoriscono la rapida diffusione.

Clinica

L'aspetto predominante della malattia è la sintomatologia intensamente pruriginosa. La malattia compare comunemente al terzo superiore della faccia interna della coscia o a livello del solco inguinale in forma di una o più chiazze eritemato-desquamative nettamente delimitate. Esse si estendono lentamente in senso centrifugo, conflueno tra di loro a produrre una lesione unica a contorni irregolari che in seguito, a causa del differente grado di diffusione, diviene a forma di festone. E' tipica la *bilateralità*, ma non la simmetria: infatti si osserva una maggior diffusione verso il basso nella coscia sinistra rispetto alla destra, a causa della più bassa estensione dello scroto da questo lato.

Attenzioni Diagnostiche

Porre attenzione in tutti i casi ad una possibile associazione con la tinea pedis occulta o trascurata. Avvalersi, nei casi sospetti, della conferma del laboratorio.

TINEA MANUUM

Con *tinea manuum* si indicano le infezioni che interessano l'area interdigitale delle mani e la superficie palmare.

Clinica

E' più frequente nel sesso maschile, in una età compresa tra gli 11 e 40 anni. Spesso colpisce una sola mano e può essere accompagnata dall'interessamento di 1- 2 piedi . Potremo così avere la combinazione "1 mano e 2 piedi " oppure "2 mani ed 1 piede ". Può manifestarsi in varia maniera, con ispessimento diffuso della regione palmare oppure con fine desquamazione lungo le linee palmari oppure con chiazze circoscritte al dorso delle mani.

TINEA PEDIS

E' una infezione che interessa la superficie plantare e gli spazi interdigitali dei piedi. E' la più comune delle micosi dell'uomo e la più prevalente di tutte le malattie infettive, Presente nei vari continenti ad interessare il 30-70% della popolazione mondiale. E' anche la più nuova delle dermatofizie essendo stata scoperta tra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo. Si può considerare una malattia della civiltà e dell'uso delle calzature. L'umidità ed il calore negli spazi interdigitali (indotti da scarpe e calze) inducono un microclima umido che stimola la crescita dei funghi. La manifestazione più significativa si ha nello spazio interdigitale tra il 4° e 5° dito.

Condizioni favorevoli

- l'uso collettivo, ripetuto di bagni, docce, piscine, spogliatoi di palestre o altri impianti sportivi: i dermatofiti patogeni si trovano sparsi sul pavimento delle piscine, degli spogliatoi, delle camere d'albergo, delle saune, della propria casa, sulle pedane in legno delle docce, nei box doccia, sugli zerbini, negli asciugamani, nella biancheria.
- l'uso di scarpe chiuse e/o di gomma, specie se strette, oppure l'uso di calzini non traspiranti favoriscono l'aumento della temperatura locale e l'iperidrosi, creando macerazione ed un innalzamento del pH cutaneo, rendendo più facile la colonizzazione e l'insediamento parassitario dei funghi.

Contagio

Il contagio è pressoché sempre indiretto, per l'intermediazione di frammenti di pelle parassitata (contatto con i piedi nudi col pavimento di una piscina o di una palestra, con un parquet, con un tappetino da bagno o asciugamani, con ciabatte indossate da altri). Lo sviluppo è favorito dalla macerazione e dalla mancata traspirazione.

Clinica

Si ritiene che il 30-70% dei soggetti adulti siano portatori di tali patogeni; in molti però tale esposizione non sfocia in malattia. L'incidenza della malattia sintomatica cresce con l'età. Tra le varie forme cliniche quella interdigitale cronica è la più comune. Più spesso è interessato lo spazio interdigitale tra il 4° e 5° dito, probabilmente per il più stretto contatto che in tale zona si ha tra le facce contigue delle dita e per la compressione indotta dalle scarpe ed anche perché il meno ventilato. La zona infetta è ricoperta da cute desquamata che si accumula in piccoli ammassi secchi i quali possono macerare conferendo alla zona un aspetto biancastro, lessato accompagnato frequentemente da un odore fetido.

Prevenzione della Tinea pedis

- 1) usare calzature non occlusive
- 2) se ciò non è possibile, cambiare le scarpe ogni 2-3 giorni e lasciarle all'aria
- 3) mettere polvere antimicotica all'interno delle scarpe ogni giorno
- 4) usare calze di cotone
- 5) evitare di camminare a piedi nudi in piscina
- 6) dopo la doccia asciugare accuratamente i piedi, in particolare gli spazi interdigitale

TINEA UNGUIUM

Con tinea unguium si definisce l'invasione della lamina ungueale da parte di un dermatofita. Con onicomicosi si indica invece l'infezione ungueale causata da muffe non dermatofitiche e lieviti.

Contagio

L'infezione può avvenire attraverso un contagio in ambito familiare, nell'attività lavorativa (orticoltore, floricoltore), frequentando piscine o palestre, con l'uso di strumenti infetti (forbici, limette) oppure è la conseguenza di una infezione secondaria per trasferimento alle unghie di una dermatofizia presente nello stesso soggetto in altre aree corporee.

L'impianto e la colonizzazione dei dermatofiti nel tessuto ungueale ed il parassitamento richiedono fattori favorevoli senza i quali l'infezione non potrebbe aver luogo.

Ricordiamo:

- l'azione macerante del sudore.
- le modificazioni del pH
- l'eccessiva lunghezza delle unghie
- i microtraumi.
- eventuali disturbi circolatori periferici.

Fattori predisponenti

Vi sono vari fattori di ordine locale o generale che possono favorire l'insediamento dell'infezione micotica e tra questi ricordiamo:

- la ridotta velocità di crescita ungueale.
- la predisposizione genetica.
- le alterazioni ungueali preesistenti.
- patologie dermatologiche preesistenti.
- fattori sistemici, quali per esempio l'insufficienza vascolare periferica sia arteriosa sia venosa, il diabete.
- le abitudini di vita. L'attività sportiva, ad esempio, favorisce non solo i microtraumatismi se non i veri e propri traumi all'unghia del primo dito dei piedi ma aumenta anche l'esposizione al contagio come conseguenza della frequentazione di ambienti inquinati facilmente da dermatofiti.

Clinica

Due sono le forme più comuni:

1) Onicomicosi bianca superficiale

Si manifesta esclusivamente alle unghie dei piedi. E' molto comune e solitamente passa inosservata perché scarsamente sintomatica e perché intacca la lamina ungueale in maniera minima. Clinicamente si osservano piccole aree di colore bianco opaco di 1 mm o meno di diametro, facilmente asportabili. Possono comparire in qualunque punto della lamina. Tendono a confluire, potendo così formare grandi chiazze a contorni irregolari.

L'infezione tende alla cronicità e può pertanto durare anni.

2) Onicomicosi subungueale distale-laterale

E' la forma più comune. Si associa di solito ad una micosi plantare o palmare. Interessa più frequentemente le unghie dei piedi. L'infezione delle unghie delle mani, generalmente monolaterale, si associa generalmente a quella dei piedi (sindrome una mano due piedi).

Si riconoscono due varianti:

La forma onicolitica nella quale la porta d'entrata è il margine laterale dell'unghia.. Si ha il progressivo sollevamento della parte distale della lamina con conseguente distacco dell'unghia dal letto ungueale. L'infezione avanza longitudinalmente sotto forma di strie bianco-giallastre che risalgono l'unghia dal margine distale. Le zone più tendenzialmente giallo ocra corrispondono ad elevato numero di dermatofiti.

In altri casi (forma ipercheratosica) l'infezione induce un ispessimento significativo del letto ungueale. Ciò indebolisce l'unghia: l'unghia può separarsi dal letto ungueale, sgretolarsi, diventa fragile, friabile, ispessita, con il margine libero che diviene irregolarmente eroso e dentellato, riducendosi sempre più verso la lunula. La lamina ungueale può altresì modificare il proprio colore divenendo grigio-giallastra o grigio-verdastra.

TINEA CAPITIS

Generalmente con tale termine si indicano l' infezione micotica del cuoio capelluto. Colpisce quasi esclusivamente i bambini sino alla pubertà. La ragione della limitazione d'età non è chiara ma si ritiene possa essere in relazione con la produzione di sebo (che ha la proprietà di inibire l'invasione del pelo da parte dei funghi) al momento della pubertà. Molto contagiosa, può determinare epidemie nelle scuole.

Contagio

Condizioni di sovrappopolamento, promiscuità, scarsa igiene personale sono favorenti la trasmissione della malattia. Esso avviene per lo più nell'infanzia per contatto diretto con un malato (focolai familiari); i ratti rappresentano un'altra possibile sorgente di infezione. Spazzole, pettini, berretti, cuscini, poltrone di teatro possono conservare per un anno e più peli infetti (tale è infatti la resistenza del pelo infetto).

Clinica

Per praticità e schematismo si distinguono tre tipi di tinea capitis, facendo riferimento al dermatofita che ne è la causa:

Tinea microsporica

Tinea tricofitica

Tinea favosa

Tinea microsporica

E' la forma più frequente ed ha carattere sporadico (per infezione trasmessa dai gatti) o epidemica (trasmissione interumana, nelle comunità). Si osservano grandi chiazze desquamanti (i capelli sembrano infarinati), scarso eritema, capelli spezzati al di sopra del cuoio capelluto (2- 3 mm .) (aspetto "a prato rasato", "erba appena tagliata"), tendenti ad avere tutti la stessa lunghezza.

Tinea tricofitica

Numerose chiazze di piccolo diametro. L'infiammazione è minima. I capelli sono spezzati al di sotto dell'orifizio follicolare (cosiddetti punti neri: infatti l'aspetto del moncone è simile ad un comedone), talvolta a diversi livelli ("prato mal rasato"). Più chiazze possono riunirsi in forma figurata o diffusa di alopecia

Tinea favosa

E' caratterizzata dalla comparsa lenta e graduale di un ammasso di funghi a livello dell'ostio follicolare, di colore giallo vivo (giallo zolfo o giallo oro), dalla forma di scodella, a circondare capelli scoloriti, opachi e grigi dall'aspetto impolverato, quasi fossero i peli di una vecchia parrucca. Talvolta questi ammassi di funghi possono confluire con altri attigui a formare estesi ammassi dall'odore sgradevole (odore di urina di topo o di formaggio) che possono occupare in qualche caso l'intero cuoio capelluto. I capelli gradualmente si assottigliano e si spezzano a qualche cm. dalla superficie del cuoio capelluto.

TINEA BARBAE

E' una infezione che interessa l'area della barba e dei baffi negli adulti maschi.

Le lesioni sono di due tipi:

- 1) tipo superficiale, che assomiglia alla tinea corporis;
- 2) tipo in cui si osserva una follicolite pustolosa.

Contagio

Si manifesta prevalentemente in aree rurali in soggetti, quali agricoltori e allevatori, a contatto con animali infetti di grossa taglia. Accanto al suddetto inoculo diretto, si osservano, questa volta in ambiente urbano, forme da autoinoculo da focolai presenti sullo stesso soggetto in altra zona corporea (es. tinea pedis, tinea cruris, onicomicosi).

Clinica

Si distinguono due tipi:

- 1) tipo superficiale
- 2) tipo profondo

Il tipo superficiale, rassomiglia alla tinea corporis con parte centrale desquamante in maniera più o meno intensa e bordo vescico-pustoloso. Il tipo profondo è il più frequente. E' caratterizzato già dall'inizio da spiccata infiammazione con l'aspetto di follicolite pustolosa. Il riunirsi di tali elementi porta alla formazione di noduli arrossati e suppurativi. Talvolta la tinea barbae si complica con la sovrapposizione batterica: in tal caso l'infezione

può accompagnarsi ad ingrossamento dei linfonodi sottomandibolari e laterocervicali, febbre e malessere generale. Il labbro superiore è solitamente risparmiato, diversamente dalle infezioni di origine batterica.

TINEA FACIEI

E' l'infezione micotica della cute glabra del viso, escludendo quindi la regione della barba nell'uomo adulto.

Contagio

L'infezione spesso dipende dal contatto con animale infetto (gatti, criceti, conigli, cani, cavalli od ovini). In altri casi, invece, il contagio deve ritenersi un autoinoculo da preesistente tinea che risiede in altra zona corporea (es. piedi, inguine).

Clinica

Presente in tutto il mondo, tende a manifestarsi in ugual misura in entrambi i sessi, pur se nella prima infanzia e nell'adolescenza sembra preferire il sesso maschile. Inizialmente il quadro clinico può essere ingannevole con disturbi quali prurito, bruciore o intolleranza alla luce solare.

In seguito si presenta con lesioni arrossate, desquamanti, anulari o circinnate, con bordo netto, con possibile tendenza, peraltro caratteristica, alla risoluzione centrale. In altri casi prevale l'atipicità delle manifestazioni che tendono a mimare altre dermatiti non di origine micotica.

Candida

La candida e' una malattia sostenuta da organismi del genere Candida, il piu' frequente dei quali e' la Candida albicans. Si tratta di miceti, ovvero funghi, appartenenti all'ordine degli Pseudolieviti: formano colonie bianche e pastose come i veri lieviti, ma, a differenza di questi, sono dotati di strutture filamentose (pseudoife e/o ife). La Candida albicans e' un normale saprofito (ossia utilizza come nutrimento la sostanza organica in decomposizione) del cavo orale, del tratto gastrointestinale e della vagina; raramente si trova anche su cute normale (pliche inguinali). Puo' occasionalmente diventare patogena: - per cause locali, quali la macerazione e le terapie cutanee con antibiotici o cortisonici; - per cause generali, quali il diabete mellito, i tumori, la terapia antibiotica, cortisonica, estrogenica o immunosoppressiva prolungata;- per un deficit genetico o acquisito delle difese immunitarie. I quadri clinici piu' tipici sono: - l'intertrigine delle grandi labbra e delle piccole pieghe cutanee (pieghe inguinale, interglutea, sottomammaria, labiale, interdigitali a piedi e mani), che si presenta con lesioni rosso vive, lisce, poco essudanti, orlate da un tipico bordo bianco di tessuto macerato, molto pruriginose:

- la perionissi e l'onissi, ossia la localizzazione alle unghie;

- il mughetto, che colpisce i bimbi nella prima infanzia e l'adulto sotto terapia debilitante;
- la vulvo-vaginite, sovente rivelatrice di diabete, frequente in gravidanza e nell'uso degli estroprogestinici (pare per alterazione del metabolismo glucidico nell'epitelio vaginale), trasmissibile per contatto sessuale, caratterizzata da leucorrea biancastra, eritema intenso alla vulva (col tipico collaretto bianco al margine delle lesioni), prurito intenso, tendenza a recidivare (interessa il 10-15% delle donne in età riproduttiva);
- la balanopostite, frequente nei diabetici, trasmessa sovente per contatto sessuale, localizzata o solo al glande (con lesioni eritemato-vescicolose puntiformi o confluenti in piccole aree bordate), oppure sia al glande che al prepuzio; prurito e bruciore sono intensi.

Onicomicosi

è una malattia delle unghie causata da funghi che ne provocano l'ispessimento, la friabilità, lo scolorimento e l'opacità. L'umidità, ad esempio nel caso di un'aumentata sudorazione o di una pressione meccanica nella scarpa, ma anche i disturbi dell'irrorazione sanguigna in presenza di diabete e/o di una malattia obliterante (ostruzione dei vasi sanguigni), sono fattori che favoriscono l'insorgenza di una micosi delle unghie. Le più colpite sono le unghie dei piedi

Scomparsa ovunque siano, fuori o interni a cavità (orale, faringea, nasale, vestibolare, vaginale, inguinale, anale) con risposta velocissima, scomparsa del prurito immediata e guarigione in 48 ore (es. Tinea pedis, capitis, corporis, cruris, versiculo, atleta, manus, nigra, ringworm, unguum, Candida, Fusarium, ecc.) [applicazione 3 – 4 ml](#)

Onicomicosi mani o piedi, guarigione immediata del perinocchio non più infiammato e aspettando si ha ricostruzione totale dell'unghia nuova via via che si taglia la rovinata dalla

scompaginata cheratina. Il ripristino totale dell'unghia segue la normale crescita ma il riordino del letto ungueale (iponochio) rimane comunque danneggiato.

Applicazione : lavaggi delle dita e in più con strumento a pallina, accompagnare più interno possibile il prodotto (facendo attenzione di non fare male né ferire) nell'iponochio e perinochio il prodotto, anche alzando moderatamente l'unghia.

CAPITOLO VI

Intertrigo

È caratterizzata da eritema, essudazione, formazione di croste, fissurazione del fondo della piega. Il prurito è abitualmente intenso. Si osserva soprattutto in soggetti obesi di qualsiasi età e di qualsiasi sesso. È più frequente nel periodo estivo e nel clima caldo-umido. Ne sono in genere responsabili lo streptococco e lo stafilococco aureo o anche la candida.

Scomparsa della fastidiosa patologia tra le pieghe (sottomammarie, addominali, glutee, inguinali, interdigitali) 6 – 9 ml applicati una volta sola

CAPITOLO VII

Afte

Scomparsa del dolore e delle lesioni orali, genitali umane e animali, diminuendo via via le recidive, rivedendo finalmente anche l'opportunità della mattanza per le Afte epizootiche, così guaribili in 24 ore. Tra le più frequenti lesioni delle mucose (soprattutto orali), le Afte occupano un posto di primaria osservazione e pressanti richieste d'aiuto terapeutico perché estremamente fastidiose, andando dalla forte sensibilità, fino all'urente dolorabilità con febbre e linfadenopatia satellite con obbligata limitazione funzionale al movimento masticatorio, linguale, di deglutizione e se, l'Afta compare sopra le mucose genitali, il forte dolore al tatto ne impedisce pure una igiene appropriata e la sessualità. Le manifestazioni aftosiche, rientrano tutte in due gruppi patogenetici, ossia, da quella a eziologia non nota (Afta vera recidivante) a quella con causale ad eziologia nota (Aftoidi, da stimoli esterni), con numero, sintomatologia, ampiezza e profondità molto diversa tra loro, da una forte dolorabilità (Afta vera) ad una sintomatologia decisamente più sopportabile (Aftoidi).

Afta vera recidivante

La lesione determinata dall'Afta vera recidivante, si può presentare con l'aspetto dell'erosione superficiale fino all'ulcera profonda ed è una lesione di più frequente riscontro tra il 2° ed il 5° decennio di vita, non risparmiando però anche il 1° decennio (sia più raramente). La tipica lesione aftosica vera, attualmente, non riconosce nessun agente causale pur sospettandosi fortemente una origine virale che, tuttavia, finora nessuna tecnica di ricerca è in grado di rivelare e, quindi, la diagnosi rimane ancora esclusivamente clinica, con tutte le incertezze che comporta quando vi sono sovrapposizioni di altre noxe patogene. L'inquadramento attuale di questa lesione, riconosce 4 tipologie ben distinte tra loro e con notevoli differenze nei meccanismi del danno tessutale...da un danno per soli motivi locali e risolvibile spontaneamente in pochi giorni senza cicatrici, l'Aftosi volgare (RAU), ad una Aftosi di Sutton o gigante di Mikulicz o peradenite mucosa necrotica recidivante, ad una Aftosi miliare o erpetiforme di Cooke, fino ad una manifestazione patognomonica di danno sistemico e potenzialmente mortale per patologia

diffusa (di Neumann, di Touraine, di Behçet). Certo, come afferma Zucchelli (Università Bologna) è l'omeostasi il vero cardine delle risposte perché identifica il self e lo riconosce nella sua tipizzazione HLA di superficie, determinandone la recettività al fatto morboso senza con ciò pretendere una uguale espressività, anzi, avvengono grandi variabili cliniche nella predisposizione e nella gravità clinica di lesione da individuo a individuo ma anche nella stessa persona . La patogenesi di questa "malattia autoaggressiva" come ancora è definita, riconosce 3 momenti fondamentali nell'intricazione del danno:

- ossidativo
- idrolitico
- autoimmune

Per svilupparsi, la lesione non ha bisogno di completare tutto l'iter ma può fermarsi ad uno stadio intermedio dando Afte spurie, ferme al danno ossidativo o idrolitico senza danno autoimmune. Però, è proprio il danno ossidativo che determina il futuro della malattia : un solo settore o più settori, una lesione superficiale o una profonda. Al primo danno istopatologico i cheratinociti alterati dai radicali contenenti ossigeno liberati in eccesso dai leucociti attivati, esprimono in superficie antigeni HLA di Classe II, risulta quindi semplice pensare che essi stessi come APC possano innescare una risposta immune, da monosettoriale a plurisettoriale se coinvolti risultano anche i macrofagi: sindrome aftosica.

Afta del cavo orale

Affinché si instauri un'afte orale sono necessarie due componenti : la recettività del paziente e un agente esterno scatenante. La recettività alle malattie autoimmuni si sta identificando con particolari assetti fenotipici degli antigeni HLA. La recettività all'afte volgare è stata correlata ai fenotipi HLA A2, B12, AW20 e DR7. La recettività alla sindrome aftosica è stata correlata ai fenotipi HLA B5, BW51, B12 e B27. Per quanto riguarda l'agente esterno scatenante, i virus sembrano avere un ruolo determinante nella genesi dell'afte: gli autoanticorpi, il danno perivascolare, l'infiltrato linfocitario, l'andamento cronico e recidivante. Per quanto riguarda l'altra possibilità aftosica da stimolo esterno e che identificheremo come Aftoidi vi sono innumerevoli ragioni: da Herpesvirus 1,2,3,4, da Coxsackie, da Toxoplasmosi, emopatie, pemfigo, da ragioni odontoiatriche e molte altre. Nell'afte vera non vi è mai una guarigione completa, difatti il corion mucoso nei pazienti perennemente colpiti è sempre alterato con infiltrazione di PMNL, linfociti e plasmacellule, con vasculite obliterante, necrosi endoteliale, degenerazione fibrinoide.

Comunque nell'Afta vera, si possono osservare 3 fasi distinte:

Fase prodromica con bruciore, tensione, prurito e cheratinociti soprabasali in degenerazione vacuolare. Il corion è sempre edematoso con infiltrato linfocitario T4.

Fase conclamata con perdita di tessuto e dolore urente, erosione o ulcera rivestita con un tenace indotto di fibrina, eritrociti, cellule morte e PMNL. Il corion presenta una vasculite obliterante e alterazioni nervose, (ragione

del forte dolore) ed alla periferia l'epitelio è in spongiosi con il corion occupato prevalentemente da linfociti T8.

Fase di guarigione, in cui la mucosa riacquista l'aspetto iniziale e con ritorno prevalente dei T4.

Stenman et al. hanno ipotizzato che la noxa sconosciuta sia un virus epiteliotropo, Honma e Niwa ritengono invece che il virus sia vasculotropo.

Aftosi volgare

Si presenta con erosioni ovalari o rotondeggianti di dimensioni tra 1 e 7 mm. ricoperte da un induto bianco-grigiastro o giallastro circondate da un alone eritematoso. Il numero delle lesioni è variabile, risparmiando sempre le zone cheratinizzate (palato duro e gengiva aderente) preferenziali dell'Herpes; colpisce invece lingua, fornici, frenuli, pavimento, guance, labbra, palato molle e velo pendulo. La reazione è classica con blastizzazione linfocitaria, produzione di autoanticorpi da linfociti B, citolisi, infiltrazioni da PMNL. Il sistema di controllo (linfociti T suppressor) contrasta efficacemente la diffusione della reazione immunitaria. Una macula-papula, ombelicata da un punto bianco-giallastro che, diverrà vescicola e poi erosione. La guarigione è spontanea in 5-7 giorni.

Aftosi di Sutton

I caratteri patogenetici sono sostanzialmente quelli dell'Afta volgare solo che questo tipo si esprime con un'ulcera *ab initio* (epitelio necrosante, a connettivo scoperto) di vaste proporzioni di 1-3 centimetri a volte plurima e crateriforme, molto dolorosa e residuando in evidenti cicatrici mutilanti secondo la sede.

Aftosi miliare

E' una variante dell'Aftosi volgare, differendo da essa per numero delle lesioni perché in questa sono disseminate e perché l'attecchimento può essere su tessuto cheratinizzato confondendosi facilmente come lesione erpetiforme.

Aftosi, sindrome di Behçet

E' una Aftosi vera, presente obbligatoriamente come una delle lesioni caratteristiche nella sindrome di Behçet che è una manifestazione sistemica con lesioni ampie anche genitali e potenzialmente mortale.

Nella letteratura mondiale, sull'argomento Aftosi, le proposte terapeutiche sono molto disarmanti ed, al massimo, coadiuvanti, dimostrando palesemente l'attuale impossibilità, a garantirne la guarigione.
3 – 5 ml applicati una volta sola

CAPITOLO VIII

Pruriti

sensazione di irritazione della pelle , che determina una reazione di grattamento delle zone interessate per cercare di attenuarla. Il prurito si riscontra di frequente in varie dermatosi (pediculosi , scabbia , lichen ruber planus ecc.). Le localizzazioni più fastidiose del prurito sono all'ano e alla vulva. Il prurito anale può essere provocato da emorroidi , ragadi , fistole, parassiti (specialmente gli ossiuri). Il prurito vulvare è di frequente riscontro nel climaterio per carenza di estrogeni; può tuttavia insorgere secondariamente (funghi, infezione da *Trichomonas vaginalis* o da ossiuri, diabete , uso irrazionale di lavande, scarsa pulizia, psoriasi, ecc.). Il prurito, come il dolore è considerato uno stimolo nocicettivo; è correlato alla risposta motoria del grattamento da un riflesso spinale, che può essere inibito da centri corticali. Il prurito origina_dalla cute e non dai visceri e in ciò si differenzia dalla sensibilità dolorifica. Il solletico è una sensazione intermedia tra il prurito ed il dolore.

patogenesi

Lo sviluppo del prurito è legato all'innervazione della cute: diverse strutture recettoriali conducono la sensazione di prurito, principalmente attraverso le fibre polimodali A e C. Tali strutture sono: Recettori tattili [dischi di Merckel,nervi dei peli, corpuscoli pressori di Meissner, corpuscoli di Pacini e corpuscoli di Golgi], Recettori termici [corpuscoli di Krause e di Ruffini] e recettori dolorifici corrispondenti alle terminazioni nervose libere. Stimoli elettrici o chimici inducono la depolarizzazione della membrana di tali recettori iniziando così la propagazione dell'impulso nervoso. I mediatori responsabili di ciò sono istamina, serotonina, polipeptidi (es. sostanza P), kinine e prostaglandine. Altre sostanze come i sali biliari possono agire sia indirettamente tramite i suddetti mediatori (prob. liberazione di istamina) sia direttamente influenzando le strutture nervose della cute. La causa del prurito può essere dermatologica (pruritus cum materia) oppure internistica (pruritus sine materia).

Cause dermatologiche

L'esame obiettivo cutaneo mostra solitamente le lesioni secondarie al grattamento (escoriazioni lineari ricoperte da croste, a volte impetiginizzate [croste giallastre = sovrinfezione microbica] localizzate nelle zone più facilmente raggiungibili), che possono essere talmente diffuse da mascherare la lesione primaria. Un criterio utile nella diagnosi differenziale può essere quello dell'intensità del prurito:

DERMATOSI ASSOCIATE A PRURITO MOLTO INTENSO

con evidenti lesioni da grattamento:

Eczema (specie quello atopico), micosi (specie quelle di origine animale), infestazioni parassitarie (scabbia, [classicamente il prurito è prevalentemente notturno, scatenato dal tepore delle coltri e di solito risparmia il volto], pediculosi), micosi fungoide.

Senza evidenti lesioni da grattamento: lichen_ruber_planus, orticaria (in queste affezioni il prurito è molto intenso ma di solito la cute è energicamente sfregata, ma non graffiata).

DERMATOSI ASSOCIATE A PRURITO MENO INTENSO

la forma più importante è rappresentata dall'ECZEMA_ASTEATOSICO, cioè secondario a secchezza cutanea (favorita dall'uso di saponi eccessivamente "sgrassanti" o da docce molto frequenti); simile nella patogenesi è il prurito_senile, dipendente dalla diminuzione delle ghiandole sebacee che si verifica nell'anziano: può essere più accentuato in inverno (prurito hiemalis), quando l'umidità ambientale è bassa. Prurito_acquagenico (dopo bagno in mare, da allergia a microrganismi presenti nell'acqua di mare), orticaria factitia da vasolabilità: lo sfregamento (vestiti, asciugamani) può essere sufficiente ad evocare dermografismo urticato pruriginoso. Altre dermatosi: dermatite seborroica, raramente la psoriasi (spec. durante le fasi eruttive o durante trattamento con derivati del catrame o PUVA-terapia), raramente la pitiriasi rosea del Gibert (spesso secondario a trattamenti incongrui), dermatite erpetiforme (prurito urente), pemfigoide bolloso, herpes gestationis, impetigo contagiosa, fotodermatite, mastocitosi, prurito delle gravide (insorge nel III trimestre e verosimilmente dovuto a ritenzione di sali biliari), Acanthosi nigricans (s.paraneoplastica).

CAUSE INTERNISTICHE

INFESTAZIONI : Ascariasi, Oncocercosi, Trichinosi, **Elmintiasi** in genere

M. DEL SISTEMA NERVOSO : Acarofobia (rara s.paranoide, donne), Prurito senile, Sclerosi multipla

M. DEL FEGATO: Epatopatie con stasi biliare, cirrosi biliare primaria, metastasi epatiche

GRAVIDANZA (17% di tutte le gravidanze)

M. RENALI: Insufficienza renale cronica (ca. 30% dei pz)

FARMACI

M. ENDOCRINE: Iper e Ipotiroidismo, Diabete mellito (spec. arti inf. e anogenitale), Carcinoide

M. DEL SANGUE: Anemia, Policitemia (15-30' dopo bagno o doccia caldi), Paraproteinemie, Linfomi*, Leucemie

NEOPLASIE: Polmone, pancreas, stomaco, mammella, colon, prostata.

*Nel *M. di HODGKIN* il prurito può precedere l'esordio clinico della malattia di mesi e tende ad iniziare dalle gambe. E' incredibilmente intenso e a volte parossistico (il pz si gratta durante la visita medica e presenta escoriazioni cutanee) e resistente a ogni trattamento farmacologico. Spesso è presente anche iperpigmentazione.

Scomparsa immediata del prurito non allergico. Nella Psoriasi con scomparsa del prurito per 24 ore e, insistendo a giorni alterni per 3 settimane, si ottiene la restitutio ad integrum sulla pelle delle lesioni iniziali.

5 – 10 ml lasciati asciugare di volta in volta

CAPITOLO IX

Fistole e Granulomi

Scomparsa delle stesse dopo lavaggi nelle vie fistolose anche plurime e, per via canalare anche dentali. I Granulomi ovviamente di origine ritentiva infetta

FISTOLE ANALI

Con il termine di fistola anale indichiamo quelle suppurazioni, acute o croniche, il cui punto di partenza è situato nel canale anale per infezione di una ghiandola di Hermann e Desfosses a livello della linea delle cripte. I germi intestinali che giungono a contatto con la mucosa delle cripte possono provocare l'ascesso per penetrazione nell'apparato sfinterico; da qui l'ascesso si diffonde nel tessuto cellulo-areolare utilizzando gli spazi di scivolamento che incontra nella sua evoluzione e si apre poi alla cute perianale, dopo aver attraversato a varie altezze l'apparato sfinterico, o nell'ampolla rettale dopo aver interessato la tonaca longitudinale complessa. Nel suo evolvere, dall'orifizio primario criptico alla cute, il tragitto può attraversare l'apparato sfinterico a varie altezze, identificando così il tipo di fistola; l'apertura all'esterno, sia che avvenga spontaneamente o mediante incisione chirurgica, determina la formazione di uno o più orifizi "secondari", così chiamati per differenziarli dall'orifizio primario criptico. Quando l'ascesso si estrinseca nell'ampolla rettale viene sempre ad essere interessata la tonaca longitudinale complessa. Da quanto finora espresso, quindi, dobbiamo sottolineare i seguenti concetti: - ascesso e fistola anale non sono due malattie differenti ma due stadi, acuto e cronico, della stessa malattia; - la fistola anale è sempre completa ed il termine di "fistola cieca" è inesatto: la fistola cieca esterna è tale perché il tragitto è in fase di formazione o ha un decorso intramurale, la fistola cieca interna è così definita in conseguenza di un insufficiente esame obiettivo in quanto l'orifizio interno esiste sempre; - la fistola anale è sempre transfinterica e, quindi, la definizione di fistola extrasfinterica è inesatta in quanto non tiene conto dell'origine che avviene, come già esposto, dalle ramificazioni ghiandolari nel contesto dell'apparato sfinteriale.

FISTOLE ANALI TRANSFINTERICHE INFERIORI: quando il tragitto attraversa tutto il fascio sottocutaneo e la parte inferiore del fascio profondo dello sfintere esterno; sono le più frequenti (il 63% circa di tutte le fistole anali).

FISTOLE ANALI TRANSFINTERICHE SUPERIORI: quando il tragitto interessa tutto il fascio sottocutaneo e gran parte del fascio profondo dello sfintere esterno (il 27% circa di tutte le fistole anali).

FISTOLE ANALI SOPRASFINTERICHE: nelle quali il tragitto attraversa tutto lo sfintere esterno e parte o tutto il muscolo puborettale (il 4% circa).

FISTOLE ANALI INTERSFINTERICHE (o intramurali): sono fistole nelle quali il tragitto è localizzato nello spazio intersfinterico di Eisenhammer, cioè tra lo sfintere interno e lo sfintere esterno (circa il 6%). Anche queste fistole hanno origine a livello della linea pettinata ma, a differenza delle altre, hanno una evoluzione in direzione ascendente. Talora possono aprirsi nel retto dando così origine alle fistole anorettali.

[Applicazioni con iniezioni interne al granuloma di 2 – 3 ml](#)

[Applicazioni nel tramite fistoloso di lavaggi con minor % ma abbondanti quantità di prodotto \(cc \)](#)

CAPITOLO X

Ustioni

Immediata formazione della crosta senza essudati nè infezioni, indipendente dal grado ed estensione, salvavita importante, cercando però di evitare o moderare il breve ma intenso bruciore.

La temperatura del nostro corpo si mantiene costante, se le condizioni sono normali, grazie alle funzioni di termoregolazione, tuttavia, se è vero che la temperatura interna va mantenuta entro limiti precisi e ristretti, quella esterna, della cute, può subire oscillazioni, anche ampie, purchè esse abbiano una durata breve. Là dove il livello di caldo o di freddo raggiunga un grado che la funzione di termoregolazione non può compensare, prendono forma alterazioni irreversibili. A 55 gradi di temperatura sopra lo zero la zona che subisce la lesione conosce squilibri gravi, gravi cambiamenti chimici e fisici, che sono causa di alterazioni dei tessuti in tempi limitati, e questi danni non sono reversibili. Se la cute entra in contatto, anche per un solo secondo, con una fonte di calore di 70 gradi, c'è una denaturazione delle proteine complesse,

e regressione delle cellule. Ogni agente termico produce quindi un effetto che dipende dal “terreno”, dalla qualità e dalla quantità di calore. Chiaramente, l’umidità dell’aria, la temperatura dell’ambiente, la natura del tessuto ustionato, la capacità di adattarsi dal punto di vista termico e le differenze locali della superficie corporea, possono fare cambiare la risposta del corpo al calore, anche in misura importante. Se c’è un grosso strato corneo, situazione che si realizza a livello di superfici cutanee come la pianta del piede o il palmo della mano, è possibile che temperature anche molto alte portino a danni contenuti. Si parla di ustione quando una temperatura alta ha modo di agire nel corso di un periodo di tempo abbastanza lungo per essere causa di un danno cellulare. Provocano ustioni sia agenti gassosi, come vapore acqueo, fiamme, gas surriscaldati, che agenti liquidi o solidi. Anche i raggi ultravioletti possono essere causa di ustioni, come la corrente elettrica e le sostanze chimiche (un esempio tra i tanti: l’acido solforico H₂SO₄.) In Italia vengono curate ogni anno diverse migliaia di persone, a causa di ustioni di gravità variabile. E’ soprattutto tra le mura domestiche e negli ambienti di lavoro che si realizzano gli infortuni. L’età del paziente è fondamentale nel determinare la morte per ustioni: la mortalità aumenta se chi è stato danneggiato ha più di 60 anni. Per esempio: se un’ustione si sviluppa su una superficie che va dal 45 al 55% della estensione cutanea, la possibilità di sopravvivenza è del 75% nella fascia di età fra i 5 e i 35 anni, scende al 18% per gli ultrasessantenni. I Paesi più sviluppati dal punto di vista medico conoscono una mortalità media, a causa di ustioni estese, del 20% circa. Le ustioni possono essere diffuse o localizzate. Sono localizzate se nel bambino non superano il 15% della superficie del corpo, e nell’adulto il 20%. Naturalmente, il discorso sulle ustioni sarebbe molto ampio: lo shock può essere una conseguenza, e naturalmente lo è l’edema, e ancora lo sono gli stati di infiammazione, i danni ai tessuti superficiali e profondi, le perdite idriche, le condizioni di tossicosi, le infezioni. La gravità della malattia da ustioni è costantemente in rapporto con l’estensione e la profondità delle lesioni cutanee. Però, un tempo, un’ustione che fosse estesa a un terzo della superficie del corpo era considerata mortale, mentre attualmente non è raro che persone con lesioni che si sviluppino su una superficie superiore al 70% di quella corporea sopravvivano, soprattutto se curate tempestivamente. Oltre all’età, nel determinare la prognosi hanno un peso le malattie precedenti all’incidente o concomitanti, i traumi associati, il modo in cui si è sviluppato il trauma, nonché le zone coinvolte. Il trattamento è essenzialmente locale e generale, medico e chirurgico. La lesione locale rappresenta l’inizio della vera e propria malattia da ustione, è la via di ingresso per le setticemie, per cui va curata subito. La medicazione iniziale consiste nella “copertura delle lesioni”, e si può realizzare attraverso una copertura con antibiotici chemioterapici antibatterici o con il cosiddetto “bendaggio occlusivo”. Si ricorre ai farmaci antibatterici, ma sono altrettanto importanti i materiali di copertura, biologici e non biologici, che riducono le perdite idroelettrolitiche e caloriche, proteggono le aree ustionate dai batteri, promuovono i processi di guarigione o preparano le zone interessate agli interventi seguenti, coprono le aree cutanee asportate e ancora non pronte per essere ricoperte con innesti prelevati dallo stesso paziente. Anche la balneazione in soluzioni antisettiche, come la clorexidina, è un mezzo curativo efficace, che tiene pulite le superfici ustionate e facilita il distacco delle “croste”. Anche la laserterapia è un mezzo di trattamento locale, che sfrutta l’efficacia biostimolante di una luce monocromatica e viene messo in atto usando un laser di bassa potenza. L’iperbarismo invece è un metodo di cura che si basa sull’azione positiva dell’ossigeno nell’indurre i processi

riparativi. La terapia generale si fonda sull'aspetto rianimatorio, sulla cura nutrizionale, sulla terapia antinfettiva, sulla terapia delle complicazioni e sulla terapia chirurgica. Tra le complicazioni delle ustioni si possono ricordare le anemie gravi, difficilmente curabili con acido folico e ferritina, e trattabili con trasfusioni di globuli rossi o sangue intero; poi le coagulopatie, le complicazioni a livello del tubo digerente, sia di tipo ulcerativo che emorragico. Tutte le complicazioni vengono trattate in modo specifico. Nella riabilitazione del paziente ustionato in fase acuta sono da ricordare la fisioterapia respiratoria, l'allineamento posturale corretto, la cinesiterapia, la possibile immobilizzazione dei segmenti che abbiano subito danni articolari o a livello dei tendini, recuperabili con difficoltà. E' importantissima la cinesiterapia, passiva e attiva, che permette di mantenere l'ampiezza articolare e l'elasticità dei muscoli, previene le piaghe da decubito e consente di conservare lo schema corporeo corretto nell'individuo. Non è difficile che le lesioni cutanee guariscano lasciando cicatrici, non bene accettate, per i risvolti estetici e per quelli relativi all'uso delle parti lese. Poco soddisfacenti sono spesso gli esiti cicatriziali nei bambini. Trattamenti scorretti o realizzati in ritardo possono lasciare piastroni cicatriziali che riducono anche di molto la funzionalità dell'area interessata. Alcuni particolari esiti di danni da ustioni prendono il nome di cheloidi. La chirurgia plastica permette di ottenere spesso buoni risultati.

L'applicazione è possibile diluendo un poco la % facendo lavaggi e sciacquando tutto il bagnato dopo circa 60 – 70 secondi

CAPITOLO XI

Ferite

Chirurgiche, ospedaliere, da oggetti e animali. Chiamiamo ferita la rottura della pelle provocata da un trauma. Le ferite possono essere più o meno estese, superficiali oppure profonde a seconda che interessino la sola cute o anche le strutture anatomiche sottostanti, come i tendini e i muscoli. Le ferite del capo, del torace e dell'addome possono essere talmente profonde da coinvolgere nella rottura anche gli organi contenuti rispettivamente nel cranio, nella gabbia toracica e nella cavità addominale; in questo caso vengono dette ferite penetranti. Le ferite assumono aspetti diversi in base alla causa che le ha provocate; sotto tale aspetto distinguiamo:

- 1) ferite lacero-contuse: con schiacciamento e strappamento irregolare della pelle, provocate dall'urto contro un ostacolo rigido, smussato;

- 2) ferite da taglio: lacerazioni nette, provocate da strumenti affilati, come un coltello, una sottile lamiera, un cocciò di vetro;
- 3) ferite da punta e da punta-taglio, provocate dalla penetrazione di uno strumento appuntito ed eventualmente tagliente (chiodo, spillone, coltello, freccia, ...)
- 4) ferite d'arma da fuoco, provocate dalla penetrazione di proiettili. Le ferite da punta, da punta-taglio e da fuoco sono le più pericolose perché possono penetrare nelle zone profonde del corpo e ledere organi vitali, grossi vasi sanguigni, visceri, provocando rapidamente la morte o comunque gravi emorragie e gravi infezioni.

I PERICOLI CONNESSI ALLE FERITE

L'immediato pericolo di una ferita è costituito dalla perdita di sangue che essa comporta, per la rottura di vasi sanguigni (emorragia). Nella maggior parte dei casi si tratta di vasi di piccolo calibro che in pochi minuti cessano spontaneamente di sanguinare (avviene cioè un'emostasi spontanea). Quando la rottura interessa vasi di calibro più grosso l'emostasi spontanea può richiedere più tempo o, eccezionalmente, non avviene affatto, con il grave pericolo di un'eccessiva perdita di sangue e conseguente alterazione, più o meno grave, della funzione cardiocircolatoria (ricordiamo che nell'adulto sono normalmente presenti circa 5 litri di sangue circolante). Se la lacerazione interessa grosse arterie l'emorragia sarà rapida ed imponente e solo un tempestivo soccorso potrà salvare la vita del paziente. Le emorragie superficiali, esterne, sono facilmente individuabili, mentre le ferite penetranti possono causare emorragie interne non visibili, ma che rapidamente compromettono la funzione cardiocircolatoria, provocando nel paziente alterazioni del polso sempre più accentuate e uno stato di generale malessere sempre più intenso, con spossatezza, sudorazione e pallore (stato di shock). Un secondo pericolo connesso alle ferite è quello delle infezioni. Le infezioni sono malattie causate da microbi penetrati attraverso la breccia aperta dalla ferita; alcuni di questi microbi sono in grado di provocare malattie molto gravi all'organismo, anche mortali.

Tra le tante ricordiamo in particolare il tetano, una malattia contro la quale non esiste tuttora una cura efficace che possa combatterlo una volta presente. I nostri sforzi sono concentrati allora nella prevenzione della malattia stessa, cosa possibile con la somministrazione di un vaccino e di un siero specifici. Pertanto, di fronte ad una ferita, è sempre necessario provvedere, al massimo entro 24 ore, al trattamento antitetanico, a meno che il paziente non sia già regolarmente vaccinato.

Applicazione di 5 – 10 ml per 50 secondi e lavare con H₂O₂ (tamponamento ph e sviluppo Ossigeno).

CAPITOLO XII

Parassiti e Protozoi

Allontanamento o morte di infestanti : comuni, tropicali, protozoi

I Parassiti

Viene definito "parassita" un organismo, vegetale o animale, che vive in un altro organismo di una specie diversa dalla sua. Si tratta di un ospite dannoso perché vive alle spese dell'organismo ospitante e generalmente gli reca dei danni.

Vi sono dei parassiti che riescono a vivere indipendentemente dall'organismo ospitante (detti facoltativi) e altri che, invece, dipendono interamente dall'organismo che li ospita per la loro sopravvivenza. Si distinguono in ectoparassiti, che vivono a contatto della pelle (pulci, pidocchi, zecche, acari, ecc.) e endoparassiti, che vivono all'interno dell'organismo (protozoi, vermi, ecc.).

Solitamente i parassiti sono considerati patogeni (portatori di malattia), talvolta fanno il danno appena si sono introdotti nell'ospite, ma vi sono dei casi in cui possono restare senza far danni, pur essendo comunque un potenziale nemico.

Ricordiamo che i parassiti vivono alle spese del corpo umano e competono con le cellule umane per accaparrarsi il nutrimento, emettendo rifiuti tossici. Se ne contano più di 100 tipi e possono entrare tramite note vie:

- 1) l'acqua che beviamo
- 2) il cibo vegetale impropriamente lavato
- 3) carne cruda o poco cotta
- 4) tossine dovute all'ambiente o ai prodotti chimici usati nell'industria farmaceutica o alimentare
- 5) l'uso di antibiotici e medicine che tendono ad abbassare le difese immunitarie
- 6) gli animali domestici, specialmente i cani

Medicina

Tra le principali malattie prodotte da protozoi, hanno particolare rilevanza medica:

- la leishmaniosi (*Leishmania*)
- la amebiasi (*Entamoeba*)
- la malaria (*Plasmodium*)
- la tripanosomiasi (*Trypanosoma*)
- la toxoplasmosi (*Toxoplasma gondii*)
- la giardiasi
- la vaginite da *Trichomonas vaginalis*.

Veterinaria

Tra le principali malattie prodotte da protozoi sugli animali, hanno particolare rilevanza:

- la nagana.

Applicazioni diversificate secondo necessità metodologiche.

CAPITOLO XIII

Calazi

Scomparsa dopo applicazione con iniezione di appena 0,1 ml interna al Calazio

Il calazio è un piccolo nodulo infiammatorio che si forma nello spessore delle palpebre inferiori e superiori per occlusione del dotto escretore delle ghiandole grasse deputate alla produzione della componente lipidica del film lacrimale. I *calazi*

possono variare in dimensioni da piccoli, quasi invisibili, a noduli grandi anche quanto un pisello. Talvolta, nei periodi iniziali, sono dolenti anche se con il passar del tempo non lo sono più e diventano di consistenza più dura. Se sono molto grossi distorcendo il bulbo oculare possono anche causare una visione annebbiata. I calazi non sono causati da infezioni, ma una volta formati possono diventare secondariamente infetti. La loro causa rimane ancora sconosciuta. Alcune condizioni sono maggiormente associate con i calazi: *seborrea, infiammazione cronica delle palpebre, occhi secchi ed acne*. La maggior parte dei calazi si riassorbe in poche settimane senza alcuna terapia. Per aiutarli a scomparire è molto utile effettuare degli impacchi caldo-umidi più volte durante il giorno, soprattutto nel periodo di comparsa iniziale. In alcuni casi possono essere utilizzati dei colliri o pomate antibiotici o cortisonici. Più raramente si ricorre a medicinali per bocca, per accelerare la guarigione o evitare le recidive. Se il calazio persiste può essere rimosso con un semplice ma costoso intervento chirurgico ambulatoriale. Dopo l'iniezione di una piccola quantità di anestetico locale il calazio viene inciso e drenato dalla parte interna oppure esterna della palpebra. In questo modo la guarigione è più rapida. L'intervento chirurgico ha una percentuale di successo del 90-95% rispetto all'applicazione del prodotto semplice e dal costo irrisorio, non doloroso che ha il 100% veloce e totale, senza mai lasciare cicatrice .

CAPITOLO XIV

Carie

Scomparsa o notevolissima riduzione non più patogena in saliva dello Streptococco Mutans, Lactobacilli e microrganismi non solo responsabili di carie ma di altre possibili complicazioni come capace è lo Str. Viridans, il Meningitidis, il Sanguinis, i Virus, i Funghi e altri agenti possibili, tutto con semplici lavaggi orali settimanali a denti puliti, verificabile facilmente dalle letture di dati colturali microbiologici. La c. dei

denti (c. dentale) colpisce soprattutto i popoli ad alto tenore di vita con un'incidenza piuttosto elevata; le cause che la determinano sono ancora poco note, ma in genere i fattori principali consistono nella deposizione della placca alimentare che si arricchisce di componenti salivari e costituisce un terreno favorevolissimo allo sviluppo di una flora batterica che altera il naturale equilibrio batterico nella cavità orale. È preceduta quasi sempre da una periodontopatia o alterazione patologica dei tessuti di sostegno del dente: gengive, legamento alveolodentale, cemento radicolare, osso alveolare. La carie inizia dallo smalto che presenta decalcificazione e disgregazione (c. superficiale); successivamente si estende in profondità (c. penetrante) con interessamento dapprima delle zone più superficiali della dentina, con decalcificazione e distruzione dell'impalcatura organica e inorganica, infiammazione della polpa (pulpite), gangrena pulpale e successiva infiammazione dei tessuti del periodonto. La terapia tende all'eliminazione totale dei tessuti colpiti, alla ripulitura della cavità cariosa e all'otturazione mediante resine, cementi al silicio (per incisivi, canini), amalgame d'argento, oro (premolari, molari).

Sintomi

I principali batteri responsabili della lesione cariosa sono lo Streptococco mutans e il Lattobacillo, il primo in particolare è in grado di legarsi alla superficie dello smalto e di costruire una rete di polisaccaridi alla quale aderiscono numerosi altri microrganismi, si forma così la placca batterica. Tra i microrganismi presenti nella placca batterica, un ruolo importante è svolto dal Lattobacillo il quale, anche se non è in grado di aderire direttamente allo smalto, è il principale produttore dell'acido responsabile dello sviluppo della carie. Gli zuccheri sono un elemento fondamentale per la formazione della carie, essi sono trasformati in acidi da alcuni tipi di batteri normalmente presenti nella cavo orale, tali acidi provocano la demineralizzazione del dente, e quindi l'inizio del processo carioso.

Diagnosi

Le caratteristiche strutturali dei denti incidono notevolmente sulla possibilità di formazione della carie, ad esempio se il dente presenta solchi molto accentuati si avrà un maggiore ristagno di residui alimentari e di batteri che sono i fattori scatenanti di un processo carioso. Un'altra condizione in cui si determina un accumulo di placca difficilmente rimovibile si ha in caso d'affollamento dentario, in quando si formano delle nicchie che difficilmente le setole dello spazzolino riescono a raggiungere. Ci sono inoltre, delle condizioni fisiologiche che determinano una maggiore predisposizione alla carie, ad esempio durante la gravidanza e l'allattamento si hanno delle modificazioni ormonali che alterano la qualità della saliva, rendendola più viscosa, aumentando così l'adesività dei batteri al dente.

L'applicazione consiste in sciacqui a denti puliti per 50 secondi

Note

CAPITOLO XV

Lavaggio di protesi dentali

Scomparsa di tutti i microrganismi (batteri, candide) alloggiati con miglioramento sensibile della mucosa a contatto. Se tenute a bagno qualche ora si ottiene anche il ritorno originale del colore con massima disinfezione e ritorno d'immagine al nuovo.

L'applicazione consiste nell'immergere la dentiera nel prodotto per un'ora.

CAPITOLO XVI

Punture d'insetti e urticanti in genere

(Articolo sull'Anafilassi tratto da uno studio compiuto dall'Università degli Studi "G. d'Annunzio" - Chieti e Pescara)

L'Anafilassi e le Reazioni Anafilattoidi

Definizione

Il termine di anafilassi venne coniato per la prima volta da Portier e Richet nel 1902, e riferito ad una reazione fatale indotta involontariamente in animali da esperimento a significare "senza protezione". Attualmente il termine di anafilassi viene riferito a reazioni generalizzate di ipersensibilità indotte dalla liberazione, IgE mediata, di mediatori chimici principalmente dai mastociti e dai basofili. Una reazione simile, che avvenga per rilascio non immunologico (senza la partecipazione delle IgE) di mediatori dalle mast cellule e dai basofili viene invece definita anafilattoide. Da un punto di vista clinico e terapeutico poche sono le differenze tra le due condizioni, soprattutto nelle forme più gravi. La reazione compare in soggetti sensibilizzati generalmente nell'arco di pochi minuti dopo l'introduzione di uno specifico antigene e si manifesta con di stress respiratorio, spesso seguito da collasso vascolare o con uno shock senza la precedente difficoltà respiratoria. E' ancora caratteristico che si associ prurito ed orticaria con o senza angioedema. Spesso sono presenti sintomi gastrointestinali con nausea, vomito, crampi, coliche addominali e diarrea, perdita del controllo sfinterico, angoscia con senso di morte imminente e infine perdita di coscienza.

Epidemiologia e fattori eziologici

Dati demografici

Non è nota la reale incidenza delle reazioni anafilattiche ed anafilattoidi. Circa il 15-20% della popolazione riferisce reazioni allergiche, e si ipotizzano 500 casi mortali per anno in Italia. I dati più accurati sull'incidenza delle reazioni anafilattiche, provengono da programmi di sorveglianza sanitaria. Negli USA, nel 1973, sono stati riportati 0,8 morti per 10.000 pazienti monitorati. In Canada, in Ontario, da analisi retrospettive fatte in reparti di emergenza (Pronto Soccorso e Rianimazione), che servivano una popolazione di 71.000 abitanti, venivano segnalati 17 anafilassi su 19.122 pazienti in 4 mesi di osservazione. In Germania, a Monaco, l'incidenza di ricoveri in reparti di emergenza per anafilassi viene stimata in 9,79 casi ogni 100.000 abitanti. Tali studi danno ovviamente solo un'approssimazione degli eventi anafilattici, perché spesso tali reazioni, soprattutto le mortali, sono spesso non diagnosticate, e le reazioni da farmaci, anche quando correttamente diagnosticate, spesso non sono neppure segnalate. Gli antibiotici, i FANS, alcuni alimenti, i mezzi di contrasto radiografici (MCR) ed i veleni di imenotteri sono responsabili della maggior parte degli eventi fatali da anafilassi. Fra gli agenti terapeutici, la penicillina ha la maggior incidenza, con 1-5 eventi fatali su 50.000-100.000 pazienti. Altri agenti terapeutici con reazioni cutanee frequenti sono (in ordine decrescente) il trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX), l'ampicillina e le cefalosporine. La frequenza di morte da MCR convenzionali varia da 1 su 10.000 a 1 su 75.000, ma è considerevolmente diminuita con l'uso di MCR a bassa osmolarità.

La prevalenza di allergia da veleno d'insetti va dallo 0,4% al 3%, con circa 100 morti per anno, negli Stati Uniti. Un'incidenza simile è stata stimata per gli eventi fatali da allergia alimentare, con circa 2000 reazioni gravi l'anno. In questi ultimi anni, si assiste in tutto il mondo ad un incremento di reazioni severe da esposizione al lattice (soprattutto ambiente sanitario), dell'anafilassi da alimenti, da anestetici generali e da protamina. Pertanto è fondamentale che vengano attuati programmi di sorveglianza sanitaria al fine di

monitorare l'evoluzione degli aspetti eziologici dell'anafilassi, per offrirne ai sanitari un quadro quanto più completo nell'ottica della prevenzione di questa spesso drammatica condizione clinica.

Fattori favorenti

Tra i vari possibili fattori favorenti studiati, la razza ed il luogo di residenza non hanno alcun effetto sull'incidenza delle reazioni anafilattiche. Altrettanto sembrerebbe per il sesso, anche se, eccezione a tale osservazione, le reazioni anafilattiche a miorilassanti sono state evidenziate maggiormente nelle donne. Possibile spiegazione di tale fenomeno è che l'ammonio quaternario, determinante antigenico dei miorilassanti, è presente anche in alcuni cosmetici e per tale motivo le donne potrebbero più facilmente essere sensibilizzate per precedenti esposizioni. Anche per l'ASA e per il lattice è stata rilevata una maggior incidenza nelle donne. E' verosimile che anche questo sia funzione di un'esposizione maggiore, in relazione al più frequente utilizzo di guanti da parte delle donne. Al contrario le reazioni anafilattiche da imenotteri sembrano essere più frequenti negli uomini ed anche in tal caso l'esposizione giocherebbe un ruolo importante, giacché il mestiere di apicoltore è un lavoro generalmente maschile. L'incidenza e la severità delle reazioni anafilattiche ed anafilattoidi da mezzi di contrasto iodati, da veleno di imenotteri e da plasma expander sono risultati maggiori negli adulti rispetto ai bambini. Anche questo apparente effetto dell'età può comunque essere riferito ad una maggior esposizione agli allergeni. L'anafilassi può conseguire a qualunque tipo di somministrazione dell'antigene o della sostanza scatenante: orale, intramuscolare, sottocutanea, endovenosa, intranasale, endotracheale, intraoculare, aerosolica, cutanea, intravaginale, intrarettale, endotracheale, intratecale. Le reazioni sono comunque più gravi e rapide con agenti iniettati, rispetto a quelli ingeriti. Le interruzioni nella terapia favoriscono le reazioni allergiche ai farmaci ed anche le più severe. Ugualmente critico è l'intervallo di somministrazione di una sostanza da una precedente crisi anafilattica: tanto più breve è l'intervallo più grave sarà la successiva reazione. Tanto più lungo sarà tale intervallo e tanto meno probabile sarà l'avvento di una nuova reazione, in relazione verosimilmente con il decremento della sintesi delle IgE dopo la cessazione della somministrazione dell'antigene. Il significato dell'atopia quale fattore di rischio per una reazione anafilattica è variabile a seconda dell'antigene sensibilizzante. E' stato dimostrato in numerosi studi che l'atopia non rappresenta un fattore di rischio per l'avvento di una reazione a farmaci quali i betalattamici, gli ormoni, l'insulina e per il veleno di imenotteri. D'altro canto risulta favorente la sensibilizzazione a lattice ed ad antigeni per ingestione (alimenti) o inalanti. L'atopico sembra avere una predisposizione alle reazioni anafilattoidi a mezzi di contrasto iodato e alla anafilassi idiopatica o alla anafilassi da sforzo. Certamente non è possibile spiegare tale fenomeno, E' evidente che non sia sufficiente il livello aumentato di IgE a favorire l'evento di anafilassi, giacché le reazioni allergiche ad immunoterapia specifica non sono in relazione al livello delle reagine e molti pazienti con elevati livelli di IgE specifiche per veleni di imenotteri, lattice o alimenti riferiscono reazioni più lievi di alcuni soggetti con livelli di IgE minori. Attualmente l'attenzione dei ricercatori è indirizzata allo studio della releasability mastocitaria e basofila, che risulta aumentata negli atopici potrebbe essere la chiave di lettura della maggior frequenza di reazioni anche anafilattoidi (da MCR) negli atopici. Infine è indubbio che fattore favorente la sensibilizzazione allergica e l'avvento di reazioni anafilattiche sia la durata e la frequenza dell'esposizione agli antigeni.

Eziologia

Gli agenti terapeutici e i farmaci sono le cause più comuni di reazioni anafilattiche e anafilattoidi. Spesso il paziente non ha una storia di pregresse reazioni. Se il farmaco è stato ingerito per via orale meno di 1-2 ore prima della presentazione, considerare la lavanda gastrica, l'instillazione di carbone attivo (adulti: 50 g per os; bambini; 1-2 g/kg per os) o ambedue.

Antimicrobici

Le reazioni agli antibiotici betalattamici sono quelle più frequentemente riportate, seguite da quelle da sulfamido-derivati. La penicillina può cross reagire con tutti i betalattamici, anche se tale evenienza non è la regola. L'incidenza di reazione crociata fra penicillina e cefalosporine è, infatti, bassa per le cefalosporine di 2° e 3° generazione (14,6%). L'imipenem ha un'alta incidenza di reazione crociata con la penicillina nei pazienti allergici alla penicillina stessa, al contrario dell'aztreonam, altro farmaco betalattamico. Vista la disponibilità di classi antibiotiche alternative ai betalattamici, con attività e spettro di azione simile, la necessità di desensibilizzazione alla terapia penicillinica è diminuita. Per la diagnostica sono disponibili test cutanei per gli allergeni maggiori e minori della penicillina. I preparati di antigeni di cefalosporine per i test cutanei devono invece ancora essere standardizzati completamente, tuttavia è possibile in mani esperte effettuare test diagnostici con prodotti a preparazione estemporanea, considerando che essi risultano essere più sensibili dei test in vitro; vi è inoltre la possibilità di effettuare test epicutanei ritardati (patch test) nelle reazioni ad insorgenza tardiva (oltre due ore dalla somministrazione). Oltre al TMP-SMX, il più comune, molti altri farmaci (es. furosemide, acetazolamide, sulfasalazina) sono derivati dei sulfamidici. In alcune circostanze, quando non vi sono altre alternative, può essere giustificata una terapia desensibilizzante da parte di un immunologo. La sensibilità al TMP-SMX spesso non è una reazione mediata da un'immunoglobulina E (IgE) e quindi non evolve verso un'anafilassi completa, producendo invece la meno comune sindrome di Stevens-Johnson. Talora a determinare la reazione è un determinante antigenico identificato nel gruppo "N PARA" che può indurre immunoreazioni di IV tipo. In tal caso è necessario ricordare che oltre ai sulfamidici chemioterapici, possono aversi reazioni crociate con i sulfamidici antidiabetici, le molecole ritardo delle penicilline, la prometazina, il PAS, ed alcuni coloranti quali la parafenilendiammina (spesso questa è la sostanza sensibilizzante, adoperata nelle tinture per capelli)

Mezzi di contrasto radiografici

Le reazioni anafilattoidi da MCR si verificano in media in circa 3-12% dei pazienti che vengono trattati con MCR convenzionali e di queste lo 0,2% sono clinicamente di grado severo, mentre con gli MCR a bassa osmolarità le reazioni avverse sono circa del 3% con reazioni gravi nello 0,04% dei casi. Fra i pazienti ad alto rischio di reazioni anafilattoidi ai mezzi di contrasto radiografici (MCR) sono inclusi i pazienti che hanno già presentato reazioni a MCR e quelli con storia di asma, patologie epatiche o renali o in terapia con betabloccanti. E' possibile attendersi il ripetersi di reazioni nel 17-35% dei pazienti con pregresse reazioni, per cui bisogna considerare sempre l'opportunità di usare modalità diagnostiche alternative quali l'ecografia, la scintigrafia con radioisotopi o la risonanza magnetica (il gadolinio non presenta rischi di reazioni anafilattoidi). Nei casi in cui è impossibile evitare l'uso di MCR, potranno essere utilizzati materiali a bassa osmolarità e verrà attuato un pretrattamento profilattico. In aggiunta alle reazioni anafilattoidi, i pazienti esposti a MCR possono sperimentare reazioni vaso-vagali consistenti in nausea, vomito,

arrossamento cutaneo, calore generalizzato, bradicardia o ipotensione. Tali reazioni di solito sono di breve durata e, solo occasionalmente, richiedono l'uso di antiemetici o di atropina. Il dolore nella sede dell'iniezione, in presenza di una linea venosa o arteriosa in atto, può essere attenuato riducendo la velocità della infusione.

Antinfiammatori

La frequenza di reazioni pseudoallergiche ed allergiche ad antinfiammatori non steroidei (FANS) è parallela all'uso talora eccessivo che viene fatto di tali farmaci. L'incidenza delle reazioni può andare dal 2% nei bambini (da studi solo basati sull'anamnesi) al 97% degli adulti affetti da asma e poliposi nasale. Fortunatamente solo pochi di tali eventi raggiungono la gravità della reazione anafilattica o anafilattoide. In studi epidemiologici è riportata una prevalenza di reazioni anafilattiche vere nello 0,9% ed i pazienti che assumevano aspirina. Tuttavia da studi su soggetti che raggiungevano reparti di emergenza per shock nel 3% dei casi veniva individuata l'aspirina come fattore eziologico. La reazione da FANS è dose dipendente. Infatti, sono pochi i lavori in letteratura dove è dimostrata una reazione IgE mediata da specifici FANS, essendo generalmente la patogenesi della reazione legata all'inibizione della COX da parte dei FANS. Generalmente vi è una cross-reattività tra tutti i farmaci e la reazione avviene più facilmente ed in forma più importante a seconda l'attività dei FANS stessi di inibire la COX. Tuttavia spesso la cross-reattività non è assoluta, e molti pazienti tollerano alcuni FANS, mentre hanno reazioni con altri. Particolarmente a rischio di reazioni anafilattiche da FANS sono i soggetti asmatici e quelli con orticaria attiva (anche indipendente dal FANS) al momento dell'assunzione, e tanto più è attiva l'orticaria, tanto più severa può essere la reazione anafilattica da FANS.

Idrocortisone

Nei pazienti con reazioni avverse a aspirina, ed in genere agli antinfiammatori non steroidei, talora si assiste ad un peggioramento dei sintomi, fino a vere anafilassi sistemiche, con interessamento preminente dell'apparato respiratorio dopo somministrazione di idrocortisone. Tale evenienza è stata descritta soprattutto in casi di asma da aspirina, per cui si preferisce in tali circostanze utilizzare il metilprednisone.

Ormoni

Gli ormoni sono proteine, potenzialmente immunogeni, quindi in grado di elicitare una sensibilizzazione e quindi reazioni IgE mediate. Generalmente la malattia è importante da un punto di vista prognostico per la malattia di base per la quale il farmaco viene prescritto, in quanto l'evenienza di reazioni obbligherebbe all'esclusione di tali farmaci. Anche qualora la reazione fosse lieve, caratterizzata da sintomi esclusivamente cutanei, si dovrebbe procedere alla eliminazione del farmaco, infatti, le successive somministrazioni potrebbero più facilmente indurre l'anafilassi e tale rischio è particolarmente elevato quando la somministrazione dell'antigene è molto vicino temporalmente alla precedente reazione. L'insulina (molto meno frequentemente ora che si usa quella umana ricombinante) è tra i farmaci che più facilmente possono indurre reazioni allergiche, soprattutto quando il paziente interrompa per un qualsiasi motivo la somministrazione del farmaco e successivamente la riprenda. In questi casi possono comunque essere attuati dei protocolli di desensibilizzazione (riportati nel capitolo della terapia). La vasopressina, l'ACTH ed il paratormone sono altri ormoni per i quali è stata descritta l'evenienza seppur eccezionale di reazioni anafilattiche.

Vaccini

I vaccini sono composti da una mistura di agenti attivi, antibiotici, conservanti, proteine per medio di coltura, gelatina ed altri additivi per cui non è sorprendente che possano indurre una sensibilizzazione e quindi una possibile reazione anafilattica. Fortunatamente tale ultima evenienza è assolutamente rara e descritta in letteratura solo per il vaccino del morbillo, della rosolia, il vaccino trivalente (difterite, pertosse e tetano), l'antitetanico, l'antinfluenzale (0,024:100.000 somministrazioni), e l'antipneumococcico. Problematica particolare è legata alla eventuale sensibilità alle uova in soggetti che debbono ricevere una vaccinazione. I più recenti studi hanno mostrato come anche in pazienti con elevati livelli di IGE specifiche per le uova e con challenge orale positivo, la somministrazione di vaccino antimorbilloso può essere attuata con sicurezza con le normali procedure, risultando sicura nel 99,75% dei casi. Per quanto riguarda il vaccino antinfluenzale invece prudenzialmente si consiglia di non effettuare la vaccinazione qualora il paziente abbia una sicura sensibilità alle uova.

Ace-inibitori

Un angioedema severo dell' orofaringe o del tratto gastrointestinale è raro; solo occasionalmente si possono avere complicanze gravi da ACE-inibitori. Queste reazioni di solito si verificano entro la prima settimana di terapia, ma sono state riportate anche dopo mesi ed anche dopo 2 anni di uso continuativo. Particolare attenzione deve essere fatta nel trattamento con ACE-inibitori durante la dialisi ed in paziente con allergia a veleno di imenotteri in trattamento con immunoterapia specifica, per la possibile evenienza di anafilassi. Una reazione possibile da ACE-inibitori è l'effetto "prima dose", che induce una marcata ipotensione, assolutamente indipendente da anafilassi.

Streptochinasi

Sono state riferite reazioni da ipersensibilità alla streptochinasi ed all'anistreplasi, alcune delle quali di tipo fatale. Una precedente esposizione alla streptochinasi è una controindicazione relativa al suo uso, mentre una precedente reazione allergica è una controindicazione assoluta. In alcuni casi può essere usata una trombolisi alternativa con urochinasi o con rtPA. Poiché una precedente esposizione agli antigeni dello streptococco è quasi universale, una storia negativa per uso precedente di streptochinasi non preclude lo sviluppo e una reazione allergica. Da alcuni è raccomandato un test cutaneo per la ricerca di reazioni immediate con 100 UI date per via intradermica 15 minuti prima di iniziare l'infusione di streptochinasi. Un pretrattamento con steroidi non è risultato utile nella prevenzione dell'anafilassi. L'infusione dovrebbe essere sospesa se si verificano ipotensione o broncospasmo. In assenza di interessamento cutaneo, può essere difficile distinguere fra una anafilassi sistemica e una disfunzione del ventricolo sinistro. Con l'uso di tutti i tipi di trombolitici può essere riscontrata una ipotensione isolata. Nello studio ISIS-3 si è verificata ipotensione nel 6,8% dei pazienti trattati con streptochinasi, nel 7,2% dei pazienti trattati con anistreplasi e nel 4,3% di quelli trattati con rtPA. L'ipotensione è stata sempre transitoria ed ha risposto al ripristino rapido del volume. Dopo l'uso di streptochinasi sono state riportate la malattia da siero e le vascoliti.

Antitossine

Le antitossine o altri agenti che derivano da siero eterologo (il fattore antilinfocitico equino usato in caso di insuccesso di trapianto midollare) e le antitossine per punture di insetti e morsi di serpenti, del ragno vedova nera o di scorpione (del genere *Centruroides*) possono indurre reazioni da ipersensibilità. Si consiglia in molti casi di eseguire un test cutaneo secondo le istruzioni contenute nella confezione, prima di somministrare il siero eterologo.

La frequenza di incidenti anafilattici da siero antilinfocitario è stimato al 2%. I pazienti sottoposti a tale terapia sono anche a rischio di sviluppare una malattia da siero dopo 7-21 giorni.

Oppioidi, miorilassanti ed altri farmaci utilizzati in anestesia generale

Non è nota la reale incidenza di anafilassi durante anestesia generale. Nelle parziali statistiche pubblicate si va dallo 1 reazione anafilattica grave ogni 4500 anestesie (Francia) a 1 su 25000 (Australia). La mortalità è calcolata al 3,4 di tutte le reazioni o il 4,3 di tutte le morti durante anestesia. In genere sono responsabili di tali evenienza i miorilassanti e gli oppioidi, i primi spesso con meccanismo immune-mediato, i secondi con liberazione diretta dai mastociti di istamina ed altri mediatori. Il decesso di molti morfinomani è proprio legato ad anafilassi conseguente una massiva liberazione di istamina. Sono liberatori di istamina anche il propofol, la ketamina e la protamina (utilizzata nei pazienti trattati con anticoagulanti, sottoposti a circolazione extracorporea). La protamina può comunque anche indurre la sintesi di IgE specifiche come dimostrano nei pazienti diabetici trattati con insulina-Zn-protamina. Possono infine indurre reazioni anafilattiche i barbiturici (1/23.000 somministrazioni) ed i plasma expander (1 ogni 2.600-17.000 somministrazioni a seconda il tipo di prodotto utilizzato).

Anestetici locali e topici

E' eccezionale riscontrare reazioni anafilattiche con gli anestetici locali della classe "amidi", mentre gli anestetici locali della classe "esteri" sono responsabili di molte reazioni allergiche e può verificarsi reazione crociata fra i vari agenti :

Classificazione degli anestetici locali e topici

ESTERI	AMIDI
Anestetici locali	
Procaina	Lidocaina (Xilocaina)
Clorprocaina	Bupivacaina (Marcaina)
Propossicaina	Butanilcaina
Tetracaina	Carticaina
	Dibucaina
	Etidocaina
	Lignocaina
	Mepivacaina (Carbocaina)

	Prilocaina
Anestetici topici	
Benzocaina	Butanilcaina
Butacaina	Dibucaina (Nupercaina)
Butilaminobenzoato	
Ciclometicaina	
Diclonina	
Tetracaina	
Anestetici oftalmologici	
Ossibuprocaina	
Proparacaina	
Tetracaina	

-

Gli anestetici topici oftalmici sono solamente sotto forma di esteri. Una eccezione è la proparacaina, un estere che presenta solo reazioni crociate minori con altri esteri. Possono agire come allergeni anche gli stabilizzatori o i conservanti, quale il metilparaben che può trovarsi sia negli anestetici delle classi esteri che amidi. Usare un agente di tipo amidico se il paziente ha una storia di reazioni ad un estere-derivato. Quando il meccanismo responsabile dell'allergia non è noto, molti consigliano a scopo medico legale di eseguire un pretest con lidocaina esente da metilparaben, seguita dopo 20 minuti da un test intradermico con 0,01 ml e 0,1 ml. Stabilire un accesso venoso ed il monitoraggio cardiaco prima di ogni test cutaneo. La lidocaina senza paraben è disponibile solo per uso intracardiaco. Una alternativa agli agenti esteri o amidici è la infiltrazione di ferite con difenidramina. Una dose di 50 mg, diluita in 3-4 ml di soluzione fisiologica, fornisce anestesia con inizio e durata similari a quelli della lidocaina. Il ghiaccio topico, l'ossido d'azoto o la sedazione sono altre possibilità.

Punture di insetti

I veleni di insetti pungitori (ape, vespa, calabrone, bombo) possono indurre una sensibilizzazione soprattutto per punture ripetute. La puntura d'insetto può determinare successivamente in un soggetto sensibilizzato una classica reazione da ipersensibilità IgE-mediata al veleno inoculato. Molti insetti, con la eccezione dell'ape comune da miele, non lasciano il loro pungiglione nel paziente. E' stato calcolato che circa il 25% della popolazione potrebbe essere a rischio di reazioni da puntura di imenotteri, con picchi di sensibilizzazione per l'esposizione occupazionale tra gli apicoltori. Tuttavia negli USA le reazioni fatali sono in media in un anno solo 100. Gli eventi gravi possono anche conseguire a punture multiple da più insetti, o dalla sede (es. cavo orofaringeo). La puntura può indurre anche effetti non legati a reazione da ipersensibilità ritardata IgE-mediata; dopo 48-72 ore da una puntura di imenotteri i pazienti si presentano di solito con un marcato edema locale, tale reazione deriva dagli effetti locali degli enzimi proteolitici del veleno stesso. L'edema risponde bene all'uso di ghiaccio e all'elevazione dell'arto. Il paziente dovrebbe essere assicurato che non è allergico alla puntura di insetti, nonostante il marcato gonfiore locale. In genere le reazioni tendono a ripetersi con lo stesso tipo di sintomatologia, ma se superano il tipo di reazione locale anche estesa, meritano un approfondimento diagnostico e nel caso l'inizio di una immunoterapia. L'anafilassi si verifica nel 20-80% dei pazienti che vengono punti nuovamente, con severità pari a quella dell'episodio precedente. I pazienti che hanno avuto punture multiple

durante il loro primo episodio hanno un aumento del rischio di sensibilizzazione per l'ampia esposizione all'antigene.

Lattice

La gomma naturale o lattice è estratta dall'albero *Hevea brasiliensis* e contiene varie proteine che agiscono da antigeni. Alcuni studi epidemiologici riportano una prevalenza di sensibilizzazione al lattice del 3-6,3% nella popolazione generale, e 6% nei donatori di sangue, studiando la positività ai test cutanei o alle IgE specifiche sieriche. Raramente però questi soggetti avevano sintomi riferibili ad allergia al prodotto, ed in nessuno di quei casi avevano reazioni sistemiche. Sembra che recentemente le reazioni allergiche al lattice siano riportate più frequentemente con l'ampio uso di precauzioni universali contro la trasmissione di infezioni attraverso il sangue. Particolarmente a rischio di avere reazioni d'ipersensibilità ed in particolare l'anafilassi sono invece alcune categorie di persone, fra cui il personale di assistenza ospedaliera e pre-ospedaliera, i pazienti sottoposti a procedure diagnostiche e chirurgiche multiple, in particolare bambini con malformazioni congenite, e ai soggetti portatori di catetere di Foley cronico o intermittente. Le percentuali di sensibilizzazione in questi casi giungono fino al 17%. A rischio particolare sono le infermiere di camera operatoria che indossano guanti di lattice per larga parte della loro giornata di lavoro. Le reazioni vanno da una dermatite da contatto fino all'asma ed alla anafilassi sistemica. Una severa anafilassi da contatto con i prodotti di lattice è stata riportata durante l'atto operatorio e dopo posizionamento di un catetere a palloncino per un esame dell'intestino con bario. E' stata riportata una reazione crociata con avocado, castagne e banane, kiwi ed altri alimenti vegetali come determinato con la RAST-inibizione. I pazienti con il sospetto di reazioni allergiche al lattice dovrebbero essere invitati ad eseguire i test cutanei ed il RAST. I guanti al lattice dovrebbero essere sostituiti da quelli vinilici. Una raccomandazione di alcune Regioni riguarda l'istituzione di almeno una sala operatoria senza strumenti contenenti lattice almeno nei grandi presidi ospedalieri. Il medico che ha in cura un paziente diagnosticato con grave allergia al lattice dovrà porre grande cautela nel somministrare cure parenterali (es. in caso di iniezione i.m. cambiare l'ago della siringa usato per forare il tappo di gomma della confezione di antibiotico).

Sostanze chimiche occupazionali

Sono rari gli eventi sistemici legati ad antigeni occupazionali, se si eccettua l'evenienza di anafilassi dal contatto da lattice per gli operatori sanitari e da puntura di imenotteri per gli apicoltori. Sono stati riportati casi di anafilassi sistemica da anidride ftalica (sostanza per la fabbricazione delle resine epossidiche) e da isocianati. In genere queste sono sostanze a basso peso molecolare che fungono da apteni e possono indurre sensibilizzazione dopo essersi coniugati con proteine dell'ospite.

Alimenti

Tutti gli alimenti potenzialmente possono indurre reazioni allergiche, sono alcuni sono comunque particolarmente sensibilizzanti e solo per alcuni sono riportati degli eventi anafilattici. Fra questi sono annoverati i frutti di mare, il latte, le uova, i pomodori, la frutta legumi e vari tipi di noci e noccioline. Molti alimenti sono particolarmente ricchi di istamina o sono liberatori di istamina, e possono indurre reazioni angioedematose anche gravi. In particolare va segnalata la possibilità di reazioni gravi a pesce contaminato da *Anisakis simplex* e poco cotto, e la sindrome da scombroidi, inscatolati e fortemente istamino-liberatori. I pazienti spesso assumono inavvertitamente allergeni noti, celati in oli, pasticceria, dolci, salse, o preparati con molti ingredienti. N futuro una problematica

particolare sarà posta dai cibi modificati geneticamente, giacché per modificare le caratteristiche organolettiche dell'alimento possono venire utilizzate proteine di cibi diversi con l'impossibilità da parte del paziente di identificare la sostanza allergizzante. Si pensa che tale problematica possa essere superata attraverso una precisa etichettatura degli alimenti ed attraverso una corretta informazione degli avventori nei ristoranti. Sarà sempre impossibile però attuare una prevenzione del genere nei fast food e nei luoghi di vendita dei cibi all'aperto. Sono allergeni potenziali anche gli antibatterici dati al bestiame ed i pesticidi, gli additivi e i conservanti contenuti in alimenti già preparati.

Aeroallergeni

Anche se raramente gli aeroallergeni, soprattutto la parietaria, le graminacee ed i dermatofagoidi possono essere causa di reazioni anafilattiche legate ad una massiva esposizione. Eccezionali sono i casi verificatisi in corso di immunoterapia specifica iniettiva per tali antigeni. Nella quasi totalità dei casi si tratta di reazioni conseguenti errori di somministrazione o inosservanza del tempo minimo di osservazione (20-30 min.). L'incidenza è stimata in 1 caso ogni milione di somministrazioni.

Stimoli fisici ed anafilassi indotta dall'esercizio

Stimolo fisici quali lo sforzo fisico possono indurre una sindrome caratterizzata da prurito, arrossamento, calore localizzato o generalizzato, orticaria, talora asma (spesso nei bambini) e più raramente anafilassi con collasso. Le reazioni gravi includono anche soffocamento, stridore, sintomi gastrointestinali. L'anafilassi indotta dall'esercizio è più comune negli adulti; l'asma indotta dall'esercizio è principalmente un problema pediatrico. In certi casi, l'ingestione di alimenti specifici prima dell'esercizio è un prerequisito per una reazione, ma in altri casi ogni esercizio post-prandiale dà esito in sintomatologia. I soggetti atopici sono maggiormente esposti a questo tipo di patologia. Il dermatografismo è il tipo più comune di orticaria fisica e può essere dimostrabile in oltre il 5% della popolazione. Molti pazienti sono asintomatici ma possono richiedere un controllo medico per il prurito associato. Una striatura lineare ed infiammata può essere provocata strofinando decisamente la cute ed un test formale può essere attuato con un dermatografometro alla pressione di 3.600 g/cm². L'orticaria tardiva da pressione ha un meccanismo simile. Una pressione o uno sfregamento sulla cute determinano orticaria 4-6 ore dopo. Dolore, senza prurito, accompagna l'eruzione ed i sintomi sistemici quali febbre, malessere e leucocitosi. Il trattamento include gli antistaminici e la necessità di evitare la pressione sulla cute, come quella causata da abbigliamento stretto, cinture ed elastici. Orticaria od angioedema e molto raramente anafilassi si associano anche ad altri stimoli fisici come il calore ed il freddo.

Anafilassi idiopatica

Dal rilievo dei casi esaminati da 75 allergologi, negli USA si è estrapolato che fino al 1995 siano stati osservati circa 20.000 casi di anafilassi idiopatica, condizione clinica caratterizzata da ripetuti episodi di anafilassi sistemica in cui non è possibile con le attuali metodiche diagnostiche identificare un agente causale, di questi 1020 sono stati riportati in letteratura. In genere si tratta di pazienti atopici, con manifestazioni cutanee di dermatite atopica e di allergia da aeroallergeni o allergeni alimentari, ma in nessun caso gli allergeni identificati erano responsabili della induzione della anafilassi. Nel 20% dei casi si associa orticaria-angioedema, di cui spesso è possibile identificare l'allergene responsabile o una sensibilità da farmaci. Tali osservazioni portano a ritenere che forse la diagnosi di orticaria idiopatica è spesso legata ad imperizia del medico o ad insufficiente qualità o disponibilità di metodiche diagnostiche o specifici antigeni. Studi multicentrici hanno evidenziato il 20%

dei casi di anafilassi idiopatica era in effetti dovuta ad allergeni non compresi nelle batterie diagnostiche di routine.

Anafilassi in corso di liberazione di amine vasoattive

In corso di mastocitosi sistemica possono osservarsi con più frequenza episodi di anafilassi. In genere queste reazioni vengono indotte dalla somministrazione di farmaci o mezzi di contrasto iodati, in corso di infezioni o di assunzione di alcolici. La reazione anafilattica è dovuta in questi casi alla massiva liberazione di mediatori chimici mastocitari, legati all'abbondanza di mastociti propria della patologia. Episodi simil-anafilattici possono anche verificarsi in corso di sindrome da carcinoide, di carcinoma midollare della tiroide e di leucemia promielocitica, legata a massiva liberazione di amine con sintomatologia sovrapponibile a quella della vera sindrome anafilattica.

Patogenesi

Le reazioni anafilattiche ed anafilattoidi possono conseguire a più meccanismi patogenetici. Le prime sono il risultato della immunoreazione di tipo I°: reazione IgE mediata con liberazione di mediatori della anafilassi da mastociti e basofili. Gli antigeni principalmente coinvolti sono i farmaci, gli alimenti, alcune sostanze chimiche, il veleno di insetti, ed alcuni casi di anafilassi da esercizio (in combinazione con alimenti). Le reazioni anafilattoidi, clinicamente simili alle precedenti, hanno differenti meccanismi fisiopatologici. Il più conosciuto è la liberazione diretta (non-IgE mediata) dei mediatori dai mastociti e dai basofili. Tali eventi possono essere secondari all'azione di molte sostanze chimiche, tra cui farmaci (il curaro, la D-tubocurarina, gli oppiacei e la vancomicina), mezzi di contrasto iodati ed alcuni alimenti. Una degranolazione non IgE mediata si sviluppa anche nell'anafilassi da sforzo e da stimoli fisici, ed in molti casi anche l'anafilassi idiopatica. Talora la diagnosi di reazione anafilattoide viene posta per il mancato riconoscimento dell'allergene causale, non potendosi con assoluta certezza escludere che degli antigeni possano svilupparsi dal metabolismo endogeno di sostanze ingerite o inoculate. Le anafilatossine formatesi in corso di reazione antigene anticorpo con conseguente attivazione del complemento, possono indurre una degranolazione mastocitaria e basofila. In particolare, C3a, C4a e C5a causano direttamente la degranolazione dei mastociti e dei basofili ed inoltre il C5a agisce anche quale fattore chemiotattico per i neutrofilii, eosinofili e monociti. E' questo il meccanismo di reazione da protamina, da destrano, da gammaglobuline somministrate a pazienti con deficit di IgA (anche se alcuni di loro presentano IgE anti-IgA e possono reagire immunologicamente alle IgA contaminanti le preparazioni di Ig per via e.v.) e nelle reazioni sistemiche da trasfusione. Un terzo meccanismo di reazione anafilattoide può essere implicato nelle reazioni da FANS, e può essere parzialmente spiegato dall'alterazione del metabolismo dell'acido arachidonico indotta da tali farmaci, che determinano inibizione della ciclossigenasi e abbondante produzione di leucotrieni LTC₄, LTD₄, e LTE₄ insieme a LTB₄, un potente fattore chemiotattico dei neutrofilii. E' comunque coinvolta anche una degranolazione mastocitaria giacché durante la reazione vengono liberate l'istamina e le triptasi. Rara invece è una vera ipersensibilità IgE-mediata per l'aspirina ed i FANS. Le reazioni da MCR sembra infine coinvolgere altri meccanismi oltre alla liberazione di mediatori dai basofili, inducendo l'attivazione del sistema complementare e della coagulazione. Gli agenti iperosmolari quali destrano, MCR e mannitolo stimolano la liberazione dei mediatori attraverso un meccanismo mal definito. Si ritiene che questi agenti inducano lesioni vascolari endoteliali attraverso la liberazione del fattore XII di Haegeman. In aggiunta alla attivazione della cascata della coagulazione, si ritiene possa essere attivata una via alternativa a mezzo della callicreina con liberazione di chinine vasoattive. Inoltre i MCR sono risultati in grado

di incrementare i livelli di istamina e di attivare la cascata del complemento; una complessa interazione di questi sistemi probabilmente determina la sindrome clinica anafilattoide. Come si è notato, l'evento caratterizzante le reazioni anafilattiche ed anafilattoidi è la degranolazione dei mastociti e dei basofili. Nella reazione anafilattica vera viene coinvolta la immunoreazione di tipo I°, che prevede una prima fase di sensibilizzazione. Questa si realizza più facilmente dopo una esposizione breve ed intermittente piuttosto che dopo un contatto costante e prolungato con un potenziale antigene. La somministrazione i.m. e quella topica sono vie più potenti di sensibilizzazione rispetto a quella e.v. Una sensibilizzazione completa di solito si realizza in 10-20 giorni. Le IgE formate dopo la tale fase si legano rapidamente ai recettori ad alta affinità posti sui mastociti e sui basofili. Una nuova esposizione anche solo a piccole quantità dell'antigene causa un legame tra almeno due anticorpi e l'antigene, con conseguenti modificazioni della membrana cellulare e la successiva liberazione, secrezione o neo-formazione dei mediatori chimici. Mentre nella reazione anafilattica è sempre necessario un primo contatto che induce la sensibilizzazione e che quindi è asintomatico, le reazioni anafilattoidi possono insorgere anche al primo contatto. Tra i mediatori prodotti possono essere annoverati l'istamina, le prostaglandine, le triptasi, le chimesi, la condroitina, i leucotrieni, il fattore di attivazione piastrinica e molte citochine. Alcune sostanze, in particolare i leucotrieni, il PAF e le citochine sono in grado di attivare altre cellule infiammatorie, tra cui gli eosinofili, piastrine, neutrofili, monociti e linfociti, che a loro volta attivamente secernono altri mediatori chimici amplificando la reazione iniziale. Talora l'attivazione delle cellule infiammatorie, che avviene a distanza di qualche ora dall'evento iniziale, può indurre una nuova reazione quando la prima si è spenta (spontaneamente o farmacologicamente), determinando delle reazioni tardive, severe. L'elenco dei mediatori liberati si arricchisce man mano che aumentano le nostre conoscenze, tuttavia resta fondamentale il ruolo svolto in queste reazioni dall'istamina, in quanto la inoculazione di tale sostanza è in grado di riprodurre la quasi totalità della sindrome. Essa agisce attraverso recettori H1 ed H2. L'infusione di istamina induce un aumento della permeabilità vascolare ed una riduzione delle resistenze periferiche con riduzione della pressione arteriosa diastolica e della sistolica. Tali effetti ipotensivanti sono controbilanciati dalla attivazione del simpatico che determina un aumento della frequenza cardiaca e della gittata. Tali effetti emodinamici si manifestano uno o due minuti dopo l'inizio dell'infusione di istamina e scompaiono rapidamente in circa 5 minuti dal termine della stessa. Gli effetti dell'istamina sono strettamente dose dipendenti con la minima dose efficiente pari a 2 e 5 ng/ml. Gli antistaminici sono in grado di abolire l'effetto vasodilatante di piccole dosi di istamina, ma non di quelle più elevate, che invece risentono della associazione di anti-H1 e anti-H2. In corso di anafilassi possono essere osservate modificazioni elettrocardiografiche che vanno dall'ischemia miocardica all'infarto. Studi in vitro hanno permesso di prospettare la presenza nell'uomo di recettori H1 e H2 sui vasi coronarici, il cui ruolo non è del tutto chiarito, ma che depongono per un possibile effetto diretto dell'istamina e di altri mediatori chimici nella regolazione del flusso coronarico. L'ipotesi è avvalorata dall'osservazione che, mentre nel soggetto sano l'infusione di istamina provoca una coronario-dilatazione, nel 47% dei pazienti con angina instabile essa induce una vasocostrizione coronarica e alcune tipiche modificazioni elettrocardiografiche a carico del tratto ST. L'istamina possiede anche effetti cardiaci diretti inotropo e cronotropo positivo mediati da recettori H2. E' noto da tempo che l'istamina ha effetti aritmogeni mediati dai recettori H2. E' importante ricordare che i mastociti sono presenti nelle lesioni aterosclerotiche ed in sede perivascolare nel tessuto cardiaco umano. Pertanto, i mastociti attivati in situ nel tessuto miocardico in corso di reazioni anafilattiche possono determinare

elevate concentrazioni locali di istamina, tali da indurre aritmie. Tale effetto aritmogeno può essere potenziato dalla concomitante assunzione di farmaci quali la digitale. Non si può escludere pertanto che alcuni casi di morte improvvisa siano secondarie all'effetto dell'istamina rilasciata da stimoli immunologici e non immunologici anche inapparenti. L'aumentata densità di mastociti nel tessuto miocardico in alcune cardiopatie e nelle sedi di lesioni aterosclerotiche attive, giustifica il più grave decorso delle reazioni anafilattiche ed anafilattoidi in pazienti con malattie cardiovascolari. L'attivazione dei mastociti cardiaci umani induce la sintesi anche di altri mediatori fra cui LTC₄, PGD₂ e PAF che possiedono effetti diretti sulla contrattilità del muscolo cardiaco e sulla circolazione coronarica. Questa importante osservazione supporta l'ipotesi che il tessuto cardiaco umano possa rappresentare nell'uomo una sede di reazione anafilattica. Oltre che sui vasi periferici e sul cuore l'istamina induce un incremento del tono della muscolatura liscia nei polmoni e parimenti si osserva una contrazione dei muscoli dell'apparato digerente. Sulle ghiandole bronchiali l'effetto si traduce in una più abbondante (stimolazione dei recettori H₂) e viscosa (stimolazione dei recettori H₁) secrezione di muco. Sulla cute infine la vasodilatazione indotta da istamina si manifesta con prurito, rossore ed aumento della permeabilità vascolare determinando orticaria ed angioedema. Molti dei mediatori prodotti durante la degranulazione mastocitaria sono in grado di attivare meccanismi di infiammazione. La chininogenasi e la kallikreina possono attivare il sistema delle chinine al pari delle triptasi che sono in grado anche di attivare il complemento. Il PAF infine può attivare la coagulazione ed indurre una coagulazione intravascolare disseminata. Un aspetto non secondario è la compartecipazione del sistema nervoso autonomo alla patogenesi delle manifestazioni anafilattiche. E' noto che i mastociti sia nelle mucose che nei tessuti connettivi sono in prossimità sia dei fibroblasti (che le forniscono dei loro fattori di crescita) che di fibre nervose ricche di neuropeptidi (sostanza P, VIP, CGRP). In corso di reazioni anafilattiche questi neuromediatori vengono rilasciati in sede e possono liberarsi anche in circolo, e possiedono una forte attività vasodilatante e permeabilizzante.

Alterazioni emodinamiche

Se molte delle alterazioni rilevabili in corso di anafilassi sistemica a livello polmonare (broncocostrizione, aumento delle resistenze delle vie aeree, riduzione della PO₂), cutaneo (orticaria, angioedema) e gastroenterico (vomito, nausea, diarrea) sono ben spiegate dall'azione dei mediatori chimici mastocitari e basofili, i meccanismi di produzione dello shock sono meno intuitivi ed immediati. La causa iniziale delle anomalie cardiovascolari è individuabile in una perdita di liquidi intravascolari con la vasodilatazione che può essere seguita da una vasocostrizione e da depressione miocardica. L'aumento della permeabilità vascolare può causare una importante ed improvvisa perdita di liquidi intravascolari che può raggiungere il 50% del volume vascolare in soli 10 minuti. A tale riduzione di volume del circolo l'organismo reagisce con l'attivazione di meccanismi compensatori, quali la produzione di catecolamine e con l'attivazione del sistema renina angiotensina e aumento della produzione di angiotensina II. Questi meccanismi di compenso si possono tradurre in alcuni pazienti in un abnorme aumento delle resistenze vascolari periferiche, in altri invece l'elevazione delle catecolamine può risultare assolutamente inefficace. E' stato suggerito che un difetto dei meccanismi di compenso possa predisporre all'anafilassi severa, come si è notato confrontando i livelli di angiotensina in pazienti con shock anafilattico in cui a bassi livelli di tali enzimi corrispondeva una maggiore gravità della reazione anafilattica. Altre modificazioni emodinamiche comprendono una riduzione della contrattilità cardiaca (verosimilmente secondaria all'ipossiemia), un aumento delle resistenze vascolari polmonari. Ne può conseguire una sindrome da distress respiratorio con edema polmonare. Tali annotazioni sono di particolare importanza da un punto di vista terapeutico,

giacché se l'evento fondamentale della riduzione della pressione in corso di anafilassi è la perdita del volume per la fuoriuscita di liquidi dal lume vascolare, ed i pazienti in shock a causa dei meccanismi compensatori sono massimamente vasocostretti, il primo e più importante intervento terapeutico dovrà essere la somministrazione di liquidi e plasma expander e non la ulteriore somministrazione di agenti vasocostrittori cui il paziente potrebbe non rispondere. E' interessante notare come i livelli sierici dei mediatori mastocitari liberati, in particolare l'istamina, la triptasi e il C3a, correlano con la riduzione della pressione arteriosa ma non con i sintomi cutanei o polmonari.

Valutazione clinica

Anamnesi :

Generalmente è impossibile effettuare una corretta anamnesi al paziente con anafilassi sistemica, per le condizioni cliniche critiche, talora per l'assoluta incoscienza. Ove possibile è comunque sempre opportuno tentare di raccogliere qualche notizia anamnestica dai familiari o da chi ha comunque assistito all'evento. Ovviamente molto accurata invece dovrà essere l'anamnesi fatta al paziente che riferisca di aver sofferto di anafilassi, per predisporre gli strumenti diagnostici utili ad individuare la causa della sindrome e per attuare una corretta prevenzione di successive reazioni. L'agente responsabile però spesso non viene identificato anche raccogliendo una dettagliata storia clinica. I pazienti possono dare scarsa importanza di medicinali da banco o la presenza di sostanze in ambiente lavorativo o associate ad hobbies fino ad allora tollerate. I pazienti che presentano sensibilità nota ad alcuni alimenti, quali le noccioline, possono averle ingerite inavvertitamente sotto altra forma, quale l'olio di arachide negli alimenti o nei dolci, o come può accadere fin da oggi con i cibi geneticamente modificati. Un'infezione recente delle vie respiratorie può essere il fattore scatenante di una anafilassi idiopatica. Se si identifica un possibile agente eziologico bisognerà valutare il tempo trascorso fra il contatto e l'insorgenza dei sintomi. In generale, quanto più veloce è l'insorgenza dei sintomi tanto più severa è la reazione. Si dovrà indagare su eventuali precedenti reazioni, sia perché quanto più recente è la precedente reazione tanto più importante può essere l'evento attuale, sia per valutare la possibilità di reazioni crociate tra le sostanze causa dell'attuale reazione e le sostanze precedentemente somministrate. Si indagherà sulla interrelazione fra la sintomatologia e l'ingestione di alcuni tipi di alimenti e/o esercizi intensi. In via collaterale si dovrà raccogliere un'anamnesi sulle condizioni mediche coesistenti, specie patologie cardiache arteriosclerotiche, ipotensione, asma, patologie ostruttive polmonari, gravidanza e sull'elenco dei farmaci attuali. In particolare, si dovrebbe documentare l'uso di beta-bloccanti e degli ACE-inibitori. Si deve indagare su eventuali precedenti terapie per punture di insetti, morsi di scorpione o punture di vedova nera; di trasfusioni recenti o di esami diagnostici con l'uso di mezzi di contrasto. I pazienti possono riferire un respiro superficiale, dispnea, salivazione eccessiva, modificazioni della voce, ed in genere si associano sintomi gastrointestinali di diarrea crampiforme, vomito e nausea. La quasi totalità dei pazienti riferirà di un violento prurito al palmo delle mani ed alla pianta dei piedi che può essere presente senza altre manifestazioni cutanee. La cefalea, le vertigini e l'astenia compariranno parallelamente all'ipotensione.

Sintomatologia

I sintomi di esordio di una reazione anafilattica sono in genere cutanei, con prurito al palmo delle mani ed alla piante dei piedi presente nella quasi totalità dei pazienti. Generalmente si associano eritema, orticaria ed angioedema. Le vie respiratorie alte possono essere interessate con rinite, tumefazione delle labbra e della lingua con

associato talora edema della glottide. A livello gastrointestinale vengono generalmente riferiti nausea, vomito, dolori crampiformi, talora con diarrea. L'apparato respiratorio ed il circolo rappresentano comunque gli organi più importanti ad essere interessati e dove i sintomi raggiungono la massima gravità. Le manifestazioni ovviamente possono variare da soggetto a soggetto in dipendenza di fattori personali (bassi livelli di angiotensina, grado di atopia, presenza di condizioni favorevoli) o la durata e l'intensità degli stimoli. La patologia se non trattata può evolvere verso la morte del paziente in un arco di tempo brevissimo. I sintomi respiratori iniziali vanno dalla sensazione di nodo alla gola, con difficoltà di tipo inspiratorio, legato ad edema laringeo, fino alla tosse e a vari gradi di dispnea a seconda l'entità della bronco-ostruzione. Il quadro di asma che si può configurare può raggiungere il grado dell'asma fatale, con compromissione degli scambi gassosi. Di particolare rilevanza clinica sono i sintomi cardiocircolatori. L'astenia, le vertigini, la lipotimia e la sincope sono sintomi dell'ipotensione legati alla vasodilatazione ed alla perdita di volume ematico. La tachicardia, eventuali aritmie e l'angina possono testimoniare l'interessamento del cuore. L'ipotensione e l'ipoperfusione cerebrale, secondarie all'interessamento cardiovascolare, può determinare ipoafflusso cerebrale con sintomi di cefalea confusione mentale, perdita completa della coscienza, convulsioni, sincope. Anche se raramente i sintomi cardiovascolari possono presentarsi isolatamente. I sintomi iniziano in genere tra i 5 ed i 30 minuti dopo la somministrazione dell'antigene per via iniettiva, mentre l'esordio è in genere più lento (2 ore circa) quando la sostanza viene ingerita. Ovviamente queste sono le presentazioni più abituali, ma in taluni casi particolarmente severi, anche dopo la semplice ingestione i sintomi possono comparire con estrema immediatezza e di solito in questi casi con estrema gravità. Talora la reazione dopo una remissione può avere a distanza di ore una recrudescenza. Tale evenienza o anafilassi bifasica ed è dovuta alla fase tardiva della reazione allergica con l'attivazione da parte dei fattori chemiotattici di altre cellule infiammatorie oltre ad una riattivazione delle degranolazione mastocitaria. In alcuni casi le reazioni possono essere particolarmente protratte, nonostante una appropriata terapia. Tale evenienza è particolarmente severa e la morte improvvisa può intervenire in qualsiasi momento della reazione.

Esame fisico

L'accertamento della pervietà delle vie aeree è il primo atto dell'esame fisico. La presenza di "tirage", di respiro difficoltoso richiede un intervento immediato. Le modificazioni del timbro della voce e l'edema periorale o della lingua dovrebbero essere considerati come segni precoci di una possibile ostruzione laringea o edema della glottide. Un rapido incremento del broncospasmo e dei sibili deve essere interpretato come segno di asma potenzialmente fatale e quindi richiede un trattamento acuto d'emergenza. Un'ipotensione acuta è il sintomo di un'anafilassi pericolosa per la vita anche in assenza di altri sintomi. In genere si associa una tachicardia, bisogna però considerare anche la possibilità che i pazienti possano essere bradicardici, come risposta ad una iperreattività vagale, dipendente da uno stimolo riflesso che ha origine da lesione ischemica localizzata nella regione inferiore del ventricolo sinistro. Le mucose possono essere cianotiche a causa dell'alterazione degli scambi gassosi. Con riduzione della PO₂ ed della PCO₂ nelle fasi iniziali cui segue una ulteriore caduta della PO₂ con incremento della PCO₂ ed aumento del PH dovuto anche alla acidosi metabolica. La cute può apparire eritematosa con o senza orticaria, con papule della grandezza di 1-3 mm, intensamente pruriginose, associate ad aumento della temperatura corporea interna. L'angioedema tende ad interessare il tessuto connettivo lasso delle zone e periorali e periorbitarie, ma può coinvolgere anche il faringe, la lingua, gli arti ed i genitali. In genere l'edema è ben circoscritto, non mantiene la fovea e quando non associato ad orticaria non è pruriginoso.

L'arrossamento del volto è un segno di dilatazione periferica allo stadio iniziale. Spesso può essere presente un dermatografismo con prurito intenso senza manifestazioni cutanee. Costituiscono segni di reazione allergica lieve le congiuntiviti, la lacrimazione, gli starnuti e la rinorrea. Le reazioni anafilattiche possono manifestarsi con sintomatologia gastrointestinale dominante, con dolorabilità diffusa, aspecifica, senza segni peritoneali. La perdita del controllo sfinterico con emissione di feci e urine rappresenta un segno infausto. Le manifestazioni a carico del SNC comprendono ansietà, senso di pericolo imminente, letargia o improvvisa perdita di coscienza. Cefalea, emiparesi, afasia e convulsioni in associazione ad angioedema possono indicare un edema cerebrale circoscritto.

Diagnosi e diagnosi differenziale

La diagnosi retrospettiva di shock anafilattico in genere presenta difficoltà relative, in quanto molte problematiche vengono superate con una accurata anamnesi. La diagnosi in corso di shock anafilattico può essere invece particolarmente difficoltosa, soprattutto quando il paziente sia privo di sensi ed in assenza di qualsiasi riscontro anamnestic. Comunque almeno gli eventi più immediati possono essere raccolti da eventuali accompagnatori o testimoni dell'evento. Per porre diagnosi di anafilassi debbono essere presenti ipotensione acuta, accompagnata eventualmente da ostruzione delle vie aeree superiori o inferiori. Nella diagnostica differenziale (Tabella 4) può essere difficile distinguere lo shock anafilattico da altre forme di shock in assenza dell'intera costellazione di segni clinici. Probabilmente la più frequente situazione che può confondersi con l'anafilassi è la reazione vaso-vagale, generalmente legata ad eventi stressanti. Caratteristicamente è accompagnata da bradicardia, e priva di manifestazioni cutanee urticarioidi o angioedematose, mentre nell'anafilassi la frequenza cardiaca solitamente è elevata, anche se non bisogna dimenticare la possibilità di osservare anafilassi con bradicardia e l'interessamento cutaneo è presente nella quasi totalità dei casi. Una diagnosi differenziale difficoltosa può essere quella con alcune patologie caratterizzate da un punto di vista patogenetico dalla liberazione di amine vasoattive quali la sindrome da carcinoide ed il carcinoma midollare della tiroide. In tali condizioni possono essere liberate istamina, serotonina, prostaglandine, che possono pertanto mimare tutti i segni ed i sintomi dell'anafilassi, sia sistemici che cutanei, respiratori ed addominali. In tali casi comunque, soprattutto se la sindrome compare con particolare gravità, la terapia d'emergenza ricalca quella dell'anafilassi. Una abnorme liberazione di mediatori chimici può anche osservarsi nella mastocitosi e nella leucemia promielocitica in seguito a taluni stimoli, quali la somministrazione di oppiacei o l'utilizzo di alcuni farmaci. Una perdita improvvisa di coscienza può essere causata da aritmie, IMA, ipoglicemia o convulsioni. Ma in tali condizioni sono assenti i sintomi cutanei. Le aritmie, l'ischemia e l'arresto cardiopolmonare possono anche complicare lo shock anafilattico o essere conseguenza o causa di quello cardiogeno. La sindrome da shock tossico ed altre forme di sepsi possono iniziare con ipotensione ed eruzioni cutanee, ma dovrebbe essere sospettata in base alla storia clinica ed alla presenza di iperpiressia. Uno scompenso respiratorio acuto o una ostruzione delle vie aeree superiori possono essere causati da uno stato asmatico, dall'aspirazione di corpi estranei, da laringo-tracheiti, sopraglottiti, ascessi peritonsillari o retrofaringei, epiglottiti, tumori o emboli polmonari. Talora anche l'edema della glottide, sia nella forma congenita che acquisita può presentarsi oltre che con ostruzione delle alte vie aeree per l'edema glottideo, anche con rash cutanei e con ipotensione. Alcune sindromi postprandiali possono talora mimare l'anafilassi quali l'avvelenamento da scombroidi, che

si verifica dopo l'ingestione di pesci contaminati da istidina, la sindrome da glutammato e la sindrome da ristorante cinese. Generalmente caratterizzate da flash urticarioidi, cefalea, tachicardia, sintomi gastrointestinali ed una modesta ipotensione. Altre entità patologiche solitamente da porre in diagnosi differenziale sono l'anafilassi correlata al progesterone (sindromi caratterizzate da orticaria, prurito, ipotensione lieve ricorrenti in alcune donne con più di 35 anni, durante il ciclo mestruale), o le pseudoanafilassi associate a terapia con procain-penicillina o vancomicina. I pazienti con orticaria che manifestano sintomi di anafilassi sono generalmente caratterizzati da orticaria vascolitica (attivazione del complemento con ipotensione, trombocitopenia e leucopenia) o hanno anche iper-IgE. In alcuni casi alcune sindromi psichiatriche quali il *Munchausen's stridor* (pazienti con edema laringeo autoindotto) e gli attacchi di panico, possono mimare reazioni anafilattiche. Il laboratorio può essere poco utile in acuto a scopo terapeutico, ma può risultare utile per stabilire la diagnosi di anafilassi. Il rilievo di un'elevazione dell'istamina nel siero o nelle urine può risultare diagnostico, ma il prelievo andrebbe fatto subito a ridosso di una crisi anafilattica, in quanto si eleva dopo 5-10 minuti e rimane elevato solo fino a massimo 1 ora. Più utile può essere il dosaggio della triptasi sierica, enzima contenuto solo nei mastociti. Esso viene liberato durante la degranolazione, ha un picco a circa un'ora e si mantiene elevato per molte ore. Il suo dosaggio può essere fatto anche post-mortem ed ha valore medico legale nel determinare la causa di morte, quando il prelievo venga effettuato non oltre le 12 ore dalla morte, quando si ha una produzione di triptasi per degradazione cellulare. Da un punto di vista etiologico saranno utili le procedure diagnostiche allergologiche, che comunque in genere riescono a risolvere con sufficiente certezza solo una parte delle sindromi anafilattiche. Problema diagnostico differenziale particolare viene posto con l'angioedema ereditario (causa rara di angioedema ricorrente da deficit autosomico dominante dell'inibitore della C1-esterasi) o acquisito (sviluppo di anticorpi per l'inibitore delle C1-esterasi spesso associati ad emopatie maligne). L'edema di solito interessa la faccia, le vie aeree superiori ed il tratto gastrointestinale, sebbene possano essere coinvolti anche gli arti, i genitali ed il SNC. A differenza dell'anafilassi sistemica, l'edema aumenta gradualmente nell'arco di 12-36 ore e di solito si risolve entro 72 ore. L'orticaria non si associa a questa forma di angioedema. L'edema laringeo e l'ostruzione delle vie aeree superiori sono responsabili di molti eventi fatali. Sospettare un angioedema ereditario in pazienti con episodi frequenti o ricorrenti e con storia familiare di angioedema. Un dosaggio del livello di C4 è utile quale test di screening. Il livello di C4 è basso durante gli attacchi acuti e basso o normale nei periodi di quiescenza. Organizzare un follow-up con un allergologo per eseguire il dosaggio immunologico dei livelli di C1-inibitore, che sono bassi nell'80-85% dei pazienti con angioedema ereditario. Il rimanente 15% ha una variante o il tipo II di angioedema ereditario, con difetto funzionale dell'inibitore di C1-esterasi malgrado il livello normale.

Terapia

L'anafilassi sistemica è la manifestazione clinica più drammatica di una reazione allergica acuta. Il riconoscimento rapido ed il trattamento deciso delle reazioni anafilattiche, spesso solo con minimi dati anamnestici, può risultare salva vita. Anche i pazienti con prurito lieve, orticaria o edema del cavo orale possono peggiorare rapidamente verso un'ostruzione completa delle vie aeree con ipotensione e debbono pertanto essere considerati instabili e meritevoli di trattamento aggressivo. L'angioedema periorale infatti può rapidamente coinvolgere l'orofaringe e richiedere un controllo avanzato delle vie aeree. Molte reazioni fatali iniziano con una sintomatologia modesta che rapidamente progredisce verso il collasso cardio-vascolare. E' pertanto indispensabile iniziare il trattamento il più precocemente possibile.

Valutazioni iniziali

La fase iniziale della gestione di un paziente con anafilassi è la valutazione delle sue condizioni cliniche, con particolare attenzione allo stato di coscienza ed alla pervietà delle vie aeree. Stabilire un accesso venoso e monitorare i segni vitali ed il polso e la pressione arteriosa in tutti i pazienti. Il paziente ipoteso va tenuto in posizione supina con i piedi elevati. Tale posizione va evitata nei pazienti con sibili respiratori e si deve tener conto che in Trendelenburg il ritorno venoso al cuore può essere difficoltoso. Se è possibile stabilire l'agente etiologico, si dovrà procedere alla sua rimozione. Eseguire una rapida ricerca per la eventuale sede di una inoculazione, e se possibile, ad esempio somministrazione di un farmaco al braccio, applicare a monte dell'iniezione un laccio emostatico e praticare nei pressi della sede di inoculazione adrenalina 0,3 ml (soluzione 1/1000) per provocare una vasocostrizione per ridurre l'assorbimento dell'antigene. Il laccio emostatico va rilasciato ogni 5 minuti, per un minimo di tre minuti durante il successivo periodo di trattamento e non va utilizzato per un periodo superiore a 30 minuti in totale. Va ricercata la sede di una puntura di imenottero, per asportare il pungiglione, bisognerà prestare attenzione a non utilizzare le pinze. Generalmente insieme al pungiglione viene rilasciato il sacco velenifero, pertanto con le pinze si potrebbe favorire una ulteriore completa fuoriuscita del veleno. E' preferibile in questi casi utilizzare una carta di credito o oggetti simili. Se la reazione dipende da un farmaco somministrato e.v., sospendere l'infusione, sostituire i tubi e tenere gli arti in posizione declive. Se l'antigene è stato assunto per via orale, somministrare se possibile del carbone attivo per ridurre l'assorbimento dell'antigene stesso. Durante questa fase sarà opportuno valutare il peso del paziente per facilitare l'immediatezza delle successive decisioni terapeutiche. Monitorare le entrate e le uscite dei liquidi.

Trattamento

Il trattamento dell'anafilassi richiede la disponibilità di attrezzature e farmaci per un evento acuto (Tabella 5). Contemporaneamente alla iniziale valutazione delle condizioni cliniche del paziente andrebbe già somministrata adrenalina sottocute. L'adrenalina resta la terapia di prima scelta per le reazioni anafilattiche, indipendentemente dalla causa. La somministrazione precoce di adrenalina è importante perché può prevenire la progressione rapida dell'anafilassi verso l'ostruzione delle vie aeree e lo shock. La via di somministrazione e il dosaggio, decisioni importanti e cruciali per la vita del paziente, debbono essere stabilite dal sanitario a seconda la gravità e la risposta alle procedure terapeutiche. Nella maggior parte dei casi, se la reazione è lieve e se l'intervento terapeutico è precoce, è sufficiente somministrare adrenalina per via sottocutanea alla dose di 0,3 ml negli adulti e 0,01 ml/kg nei bambini, della soluzione 1:1.000. All'occorrenza la dose iniziale può essere ripetuta ogni 10-15 minuti per 2 o tre volte. In alternativa, i pazienti con reazioni da moderate (angioedema, ipotensione lieve) a severe (edema laringeo, pressione arteriosa <80 mmHg, stato mentale ridotto), che non rispondono all'adrenalina sottocute, possono essere trattati con boli e.v. in 5-10 minuti. Non vi sono precise dosi, ma la terapia va adattata alle condizioni cliniche. L'infusione generalmente viene praticata iniziando negli adulti con 1 ml della soluzione 1:10.000 in 10 ml di soluzione fisiologica e nei bambini con 0,1 ml/kg della soluzione 1: 10.000 in 5 ml di soluzione fisiologica. Le dosi possono essere ripetute ogni 5 minuti per 20 minuti. Quando l'ipotensione sia refrattaria o quando siano richiesti boli multipli, si può praticare la somministrazione di adrenalina per infusione continua al dosaggio iniziale di 1 mg in 500 ml di soluzione fisiologica, alla velocità di infusione di 0,25-2,5 ml/min.= 0,5-5 mg/min. Questa pratica va comunque riservata ai casi ospedalizzati per la forte possibilità di insorgenza di complicanze cardiache, donde la necessità di monitorare l'ECG del

paziente. In mancanza di un accesso venoso, in alternativa alla via sottocutanea, e con più immediato effetto si può praticare l'adrenalina per via sublinguale. L'assorbimento sarà immediato per la ricca vascolarizzazione presente in quest'area. L'adrenalina può essere data per via endotracheale o i.m. e la difenidramina i.m. se l'accesso venoso è impossibile. E' indispensabile tra le prime azioni terapeutiche stabilire un accesso venoso ed infondere liquidi. La somministrazione di adrenalina sarà di aiuto nel caso tale manovra sia difficoltosa per la grave ipotensione. C'è dibattito sulla necessità di utilizzare cristalloidi, nella fase iniziale è però indispensabile solo un ripristino rapido di volume piuttosto che la composizione del liquido somministrato. D'altra parte da un punto di vista fisiopatologico la causa prima dell'ipotensione è la perdita di liquidi verso gli spazi extravascolari, per cui la prima necessità è ripristinare quanto più rapidamente possibile il volume ematico. Si somministreranno pertanto 1000-2000 ml di soluzione fisiologica in relazione alla pressione arteriosa, infondendo nei primi 5 minuti alla velocità di 5-10 ml/kg nell'adulto. Successive infusioni vanno effettuate tenendo conto delle condizioni cardiache, pressorie, polmonari, di escrezione urinaria. La terapia farmacologica da applicare in un secondo momento include gli antistaminici, gli steroidi ed i broncodilatatori. E' preferibile utilizzare gli antistaminici antagonisti dei recettori H1 ed H2, in associazione, per il miglior effetto terapeutico che la combinazione può offrire. La difenidramina è il prototipo degli antagonisti H1 e può essere data per via orale, intramuscolare ed endovena. La scelta della via di somministrazione dipenderà dalle condizioni del paziente. La ranitidina o la cimetidina potranno essere infuse preferenzialmente per via endovenosa, prestando attenzione ad una loro rapida somministrazione che può indurre ipotensione. Questi farmaci, anche se non possono essere ritenuti salva-vita, possono dare un sollievo sintomatologico drammatico. Al momento attuale si dibatte sul ruolo degli steroidi nelle fasi acute delle reazioni anafilattiche ed anafilattoidi. Essi non hanno dimostrato una particolare efficacia sulla reazione anafilattica immediata, mentre si ritiene che riducano la liberazione e neoformazione dei mediatori della fase tardiva. Per tale motivo gli steroidi saranno particolarmente utili nella stabilizzazione della patologia e nella prevenzione delle fasi tardive dell'anafilassi. In genere si ricorre al prednisone, metilprednisolone o idrocortisone. Non vi sono particolari indicazioni sul loro dosaggio, né sulla scelta del farmaco. I pazienti con reperto di sibili nonostante l'uso di adrenalina dovrebbero essere trattati con ossigeno e broncodilatatori. I farmaci di scelta sono i beta2 stimolanti (salbutamolo) da somministrare quando possibile per via aerosolica, riservando l'aminofillina ai pazienti in trattamento con beta-bloccanti. E' però necessario utilizzare con cautela l'aminofillina in corso di ipotensione e in pazienti con importante tachicardia. Fra gli altri farmaci, il glucagone è stato usato in un numero limitato di pazienti nei quali l'adrenalina è controindicata o ha scarso successo, quali quelli in terapia con beta-bloccanti. Il farmaco esercita sul cuore effetti inotropi e cronotropi positivi, per questo è stato utilizzato anche per trattare l'ipotensione (adulti 1 mg e.v., con dosi ripetute fino a 3-5 mg; bambini: 0,03-0,1 mg/kg e.v. per 3-5 volte). Il glucagone può anche essere infuso per via venosa alla dose di 1-5 mg/ora. Fra gli effetti collaterali sono compresi nausea, vomito, iperglicemia ed ipokaliemia. L'isoproterenolo, un beta-agonista puro, ha vantaggi teorici per i pazienti in terapia cronica con beta-bloccanti. Possono verificarsi aritmie quale risultato di una severa anafilassi, per la concomitante ipotensione, o per l'ischemia o l'aumento dell'automatismo cardiaco indotto dall'adrenalina. Trattare le aritmie in modo standard con lidocaina (bolo e.v. di 1-1,5 mg/kg, quindi 2-4 mg/min e.v.), mantenendo il monitoraggio continuo del ritmo.

Manovre d'emergenza

Le manovre di assistenza al paziente con compromissione della ventilazione richiedono una grande competenza tecnica. Vanno riservati ai casi specifici che nell'anafilassi possono essere riconducibili all'edema della glottide ed all'insufficienza respiratoria più avanzata. Ovviamente poiché tutti i pazienti con un certo grado di compromissione delle vie aeree sono ipossici, la prima ed immediata manovra dovrebbe essere la somministrazione di un supplemento di ossigeno.

Successivamente, verificato l'insuccesso delle procedure mediche, possono essere applicati dei dispositivi aggiuntivi per le vie aeree, rappresentati dai tubi oro-faringei e naso-faringei. I primi non dovrebbero essere applicati in pazienti coscienti o con riflessi delle vie aeree superiori conservati per la possibile insorgenza di laringospasmo e vomito con il rischio di rigurgito e possibile aspirazione. Il dispositivo oro-faringeo può essere inserito con due metodiche. La prima prevede di spingere in basso la lingua con un laringoscopio o un abbassalingua ed inserendo il tubo, secondo la curvatura naturale, posteriormente alla lingua. Un metodo alternativo, che non andrebbe utilizzato nei bambini, è quello di spostare il mento in avanti, introducendo il tubo con la punta rivolta verso il palato duro e successivamente ruotarlo di 180° per farlo passare dietro la lingua. I tubi naso faringei invece sono disegnati per essere introdotti attraverso le narici fino al faringe. Sono tollerati da pazienti svegli o semi-coscienti. Il tubo lubrificato con anestetico solubile, va inserito attraverso la narice (prestare attenzione a non forzare in caso di ostacolo, ma cambiare narice o calibro del tubo), ad angolo obliquo rispetto al setto. Lo si fa progredire fino al naso-faringe e quindi lo si ruota nel faringe posteriore. I tubi oro e naso faringei sono dispositivi temporanei, che devono essere sostituiti con dispositivi definitivi non appena possibile. Questi sono rappresentati dai tubi naso-tracheali ed oro-tracheali. In casi eccezionali si ricorre alla cricotiroidotomia. L'intubazione naso-tracheale viene riservata ai pazienti con riflessi delle vie aeree integri o in pazienti che non presentano una riduzione del livello di coscienza. La cricotiroidotomia va attuata nei pazienti in cui l'intubazione endotracheale risulta impossibile.

Problematiche clinico-terapeutiche

La decisione più difficile nel trattare l'anafilassi sistemica riguarda l'uso dell'adrenalina. Molti medici, temendo i suoi effetti collaterali cardiovascolari, sospendono o rinviando la somministrazione di questo farmaco, talvolta con esiti fatali. Un errore comune è quello di ritenere che gli attacchi severi siano preceduti da sintomi più modesti o da una storia di reazioni lievi. Molte reazioni severe progrediscono rapidamente verso lo shock anche prima di un'adeguata valutazione medica. In altri casi, omettere di usare l'adrenalina o rinviarne l'uso di oltre 1 ora dall'inizio dei sintomi ha contribuito all'esito fatale nei casi di anafilassi da alimenti o da punture di insetto. L'adrenalina sottocute ha un minor rischio di effetti collaterali rispetto all'uso i.m. o e.v., ma se sono necessarie altre dosi, bisogna iniziare una infusione lenta e costante. E' preferibile aumentare gradualmente l'infusione piuttosto che iniziare con alti dosaggi per ridurli poi. Tenendo presenti gli effetti collaterali del farmaco l'adrenalina andrebbe utilizzata con cautela nei pazienti con oltre 35 anni in quelli con coronaropatie o con ipertensione severa o in terapia con beta-bloccanti. L'edema della glottide secondario ad anafilassi risente generalmente del trattamento con adrenalina, mentre i pazienti con angioedema ereditario in genere non rispondono all'adrenalina, agli antistaminici o agli steroidi e diviene pertanto importante il controllo delle vie aeree con intubazione diretta o con la cricotiroidotomia. I pazienti dovrebbero essere sottoposti a terapie di supporto e spesso ad intubazione per 48 ore. Nei casi acuti di angioedema ereditario sono stati usati l'acido epsilon-amino-caproico (20-30 g per via

orale o e.v.) ed il plasma fresco congelato, pur se la loro efficacia è discutibile. L'acido epsilon-amino-caproico inibisce la conversione del plasminogeno in plasmina e si ritiene che riduca l'attivazione del complemento. In Europa è disponibile per gli episodi acuti un concentrato purificato di inibitore della C1-esterasi. In caso di reazione ad ACE-inibitori con angioedema orale e glottideo, l'uso locale, topico o sistemico di adrenalina spesso riduce l'entità dell'edema, si dovrà in questo caso porre immediata e particolare attenzione al trattamento dell'ostruzione delle vie aeree considerando la possibilità dell'intubazione o della cricotiroidotomia. Gli antistaminici e gli steroidi sono invece di scarso beneficio nel trattamento dell'angioedema. Particolare attenzione va posta all'uso dell'adrenalina in corso di reazioni anafilattiche durante l'infusione di streptochinasi. L'infusione va ovviamente sospesa nei pazienti con reazioni severe. In quelli che hanno un angioedema orale è d'obbligo la somministrazione dell'adrenalina, anche se bisogna prevedere la possibilità di accentuare l'ischemia miocardica. Infatti sarebbe peggiore la prognosi in caso di una anafilassi non trattata, insieme ad ipossia ed ipotensione. Bisognerà anche somministrare antistaminici e steroidi e.v. ed iniziare altre terapie, quali l'infusione di nitroglicerina, monitorando la pressione arteriosa vista la possibilità di accentuare l'ipotensione. Per questa ultima situazione si procederà ad infusione rapida di cristalloidi. Si dovrà istruire il paziente con storia di allergia a veleno di imenotteri all'uso della adrenalina autoiniezzabile, oltre alle misure locali quali il ghiaccio, l'uso del laccio (1 minuto ogni 10 minuti) ed il porre l'arto in posizione declive. I pazienti dovrebbero essere istruiti anche a chiedere immediatamente assistenza medica, assumere compresse di antistaminico e cortisonico. I pazienti con anafilassi sistemica, in trattamento cronico con beta-bloccanti, presentano problematiche del tutto peculiari. In questi casi si può instaurare una resistenza ai normali regimi terapeutici. I beta-bloccanti riducendo l'inotropismo ed il cronotropismo cardiaco possono indurre marcata ipotensione e bradicardia. L'ipotensione può risultare refrattaria, la tachicardia sostituita da una marcata bradicardia e sono più facili le reazioni bifasiche o tardive. In questi casi l'atropina risulta utile per aumentare la frequenza cardiaca. Viene somministrata alla dose di 0,3-0,5 mg ogni 10 minuti fino ad un massimo di 2 mg. Bisogna tener presente che non vi sono comunque effetti sull'inotropismo su cui invece bisogna agire con il glucagone. Tale ormone ha un effetto inotropo indipendente dalle catecolamine o dai loro recettori, e non risente per tale motivo del blocco dei recettori dato dal beta-bloccante. In questi pazienti quando si instauri un broncospasmo si preferirà utilizzare la teofillina in sostituzione dei beta-agonisti, ponendo particolare attenzione alla possibile ipotensione indotta dal farmaco. La quantità di liquidi richiesti per ripristinare il volume ematico è di molto superiore nei pazienti in trattamento con beta-bloccanti, potendo essere necessario giungere fino ai 5-7 l. Per i motivi suesposti i pazienti in trattamento con beta-bloccanti, con shock anafilattico anche non severo, dovrebbero essere trasferiti al più presto in reparto di rianimazione fino alla stabilizzazione clinica. Pur se non vi sono particolari indicazioni sul tipo di steroide da utilizzare in corso di anafilassi, bisognerà tener presente che alcuni pazienti con pseudoallergia a FANS hanno un peggioramento dello shock con la somministrazione di idrocortisone. Se si ritiene che l'allergene sia stato assunto recentemente con la ingestione di alimenti, considerare la lavanda gastrica, l'uso di carbone attivo (adulti: 50 g per via orale; bambini: 1-2 g/kg per os) o entrambi oltre la terapia standard.

Ricovero

Tutti i pazienti con anafilassi, anche quando le prime misure di emergenza hanno sortito effetto, vanno ricoverati. Non si può stabilire a priori il periodo di osservazione di un paziente con shock anafilattico. Tenendo presente la possibilità di un decorso bifasico e protratto di una anafilassi si possono osservare periodi asintomatici di 1-8 ore, con ripresa

successiva dei sintomi. Pertanto i pazienti con reazioni respiratorie o emodinamiche severe obbligano alla osservazione del paziente in ospedale e ad un trattamento continuo per 24-48 ore. I pazienti in terapia con beta-bloccanti, quelli che hanno ingerito antigeni che continuano ad essere assorbiti per ore o quelli con sintomi tardivi dopo l'esposizione, sono a rischio di sintomatologia ricorrente e dovrebbero pertanto essere ricoverati. Il miglior indicatore predittivo di una reazione prolungata o severa è un una reazione precoce significativa, con compromissione di tipo respiratorio o cardiovascolare. Si dovrà precisare all'atto della dimissione quali farmaci, alimenti o situazioni dovranno essere evitate, si dovrà fornire la prescrizione per gli antistaminici ed un breve ciclo di steroidi e l'indicazione a fornirsi di adrenalina autoiniezzabile. Si dovrà istruire il paziente sulla prevenzione dell'anafilassi, in particolare per le reazioni da farmaci e da alimenti, le reazioni da veleno di imenotteri (in questo caso suggerire la vaccinazione) e sulle misure terapeutiche preventive da attuare in specifiche situazioni di potenziale rischio.

Prevenzione

La rapida insorgenza, il polimorfismo dei quadri clinici, la imprevedibilità del decorso e la possibile evoluzione improvvisa verso l'exitus nonostante una completa ed appropriata terapia, indicano che la gestione dell'anafilassi deve essere basata sulla prevenzione primaria e secondaria. Per attuarle è indispensabile conoscere i vari fattori eziologici ed i meccanismi patogenetici della malattia. La prevenzione primaria risulta estremamente difficile, soprattutto per quanto riguarda la prevenzione della sensibilizzazione. Se è vero, infatti, che ad esempio una riduzione del consumo di farmaci può risultare in riduzione della sensibilizzazione allergica, si rileva spesso un'allergia da farmaci in soggetti che non hanno fatto uso particolarmente esagerato di farmaci. Certamente comunque un'attenzione al problema, può dare risultati incoraggianti. La prevenzione secondaria deve essere indirizzata a specifiche categorie di pazienti che hanno particolare rischio di sviluppare una reazione. Tali pazienti debbono essere sottoposti a consulenza allergologica per attuare esami in vivo ed in vitro che permettano di identificare gli allergeni sensibilizzanti, con particolare attenzione ai farmaci ed ai veleni di imenotteri. I pazienti con nota sensibilizzazione per farmaci, veleno di imenotteri e comunque a rischio per anafilassi sistemica dovrebbero avere una medaglietta o un bracciale di riconoscimento con le opportune note. Nei pazienti a rischio i farmaci dovrebbero essere somministrati prevalentemente per via orale e comunque bisognerà tenere il paziente in osservazione per almeno 20 minuti. Si deve consigliare ai pazienti con rischio di anafilassi di avere a disposizione preparati di adrenalina autoiniezzabili. I pazienti debbo essere istruiti sul fatto che il cortisone e gli antistaminici non possono essere ritenuti farmaci di prima scelta in caso di anafilassi. I pazienti allergici a veleno di imenotteri vanno indirizzati dall'allergologo per gli opportuni trattamenti immune specifici, che hanno dimostrato una efficacia quasi nella totalità dei casi trattati. Trattamenti iposensibilizzanti, quando assolutamente necessari possono, essere effettuati anche per i farmaci. Recentemente si stanno mettendo a punto anche schemi e preparati per il trattamento delle sensibilità al latte. Bisogna porre infine attenzione ai trattamenti di malattie collaterali, evitando la somministrazione di beta-bloccanti ed ACE-inibitori ai pazienti a rischio di anafilassi. Alcune condizioni richiedono specifiche misure di prevenzione. In caso di reazioni ad MCR bisogna considerare a rischio i pazienti che abbiano sperimentato precedenti reazioni, i pazienti particolarmente defedati, quelli con anamnesi di atopia, in trattamento con beta-bloccanti, in trattamento con IL2, con insufficienza renale o malattie cardiovascolari importanti, con recenti crisi epilettiche, gli anziani, i pazienti affetti da anemia falciforme o feocromocitoma. Particolare attenzione deve essere posta in pazienti con rischio di aspirazione endobronchiale. Usando un regime di pretrattamento (Tabella 7), l'incidenza di

reazioni nei pazienti ad alto rischio è stata ridotta allo 0,5% con MCR a bassa osmolarità, ed al 9,1% con MCR convenzionali. Non è raccomandato l'uso routinario di mezzi di contrasto a bassa osmolarità, perché questi sono considerevolmente più costosi rispetto agli altri mezzi di contrasto.

La prevenzione più importante per i pazienti con reazioni da ipersensibilità da moderata a severa a veleno di imenotteri è il trattamento immune specifico, attuato da un allergologo dopo le opportune valutazioni clinico-laboratoristiche. Possono ridurre la possibilità di puntura alcune misure comportamentali quali:

Evitare movimenti bruschi all'avvicinarsi di insetti
Evitare di consumare cibi all'aperto, tenendo anche cura dei rifiuti alimentari
Zanzariere alle finestre delle abitazioni ed uffici
Evitare l'uso di profumi
Evitare abiti neri o con colori vivaci
Affidare a personale specializzato la bonifica di nidi
Rimuovere immediatamente il pungiglione dopo una puntura di ape, raschiando con l'unghia, con una lama o carta di credito, senza spremere il sacco velenifero
Avere a disposizione adrenalina per auto-somministrazione
Non impiegare beta-bloccanti

Alimenti: I pazienti con reazioni severe dovrebbero essere indirizzati per la esecuzione dei test cutanei o per le prove orali in doppio cieco, placebo/controllo, allo scopo di identificare gli allergeni specifici. La terapia desensibilizzante spesso non è necessaria se gli agenti responsabili sono stati rigorosamente eliminati dalla dieta. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad indossare un braccialetto "Medic-Alert" e a portare con se un kit per la auto-somministrazione di adrenalina. E' dubbio se l'allattamento al seno possa offrire una protezione dallo sviluppo di allergie nel bambino, ed altrettanto dubbio è il risultato delle diete di eliminazione consigliate a madri fortemente allergiche durante la gravidanza e l'allattamento. E' indispensabile che nell'evitare gli alimenti sensibilizzanti si ponga attenzione agli allergeni presenti in cibi commercialmente allestiti (*cibi nascosti*) ed ai cibi geneticamente modificati, perché possono contenere proteine di alimenti sensibilizzanti. Anafilassi da esercizio: Avvertire i pazienti di eseguire esercizi sempre insieme ad un compagno, portando con sé un kit per l'auto-somministrazione di adrenalina e di evitare esercizi post-prandiali. Inoltre, i pazienti dovrebbero sospendere l'attività fisica ai primi segni di reazioni cutanee. Gli antistaminici a scopo profilattico sono di valore limitato nella prevenzione dell'anafilassi indotta dall'esercizio. Lattice: Il trattamento profilattico con steroidi ed antagonisti degli H1 e H2 recettori è stato impiegato con un certo successo in pazienti con sensibilità al lattice, tuttavia è preferibile attuare misure di prevenzione secondaria quali la sostituzione di guanti al lattice con quelli vinilici, l'utilizzo di cateteri, maschere per ventilazione, dispositivi aggiuntivi per le vie aeree prive di lattice. Nel praticare terapie parenterali, prelevare i farmaci dai contenitori senza forare il tappo di plastica ed evitare di mantenere a lungo i farmaci in siringhe di plastica. Il materiale in plastica, quando inevitabile, va lavato a lungo giacché il materiale nuovo è maggiormente pericoloso. Rammentare al paziente la possibilità di cross- reazioni tra il lattice ed alcuni alimenti quali avocado, castagne e banane, kiwi. Quale misura generale negli ospedali

dovrebbero essere istituiti percorsi latex-free per assistere i pazienti con allergia a l lattice. Allergie a farmaci: I pazienti con reazioni da moderate a severe dovrebbero essere indirizzati ad un allergologo o ad un immunologo per la identificazione definitiva dell'allergene. Una storia completa può consentire di restringere la scelta dei test necessari e del RAST. In rari casi, quando è necessario un farmaco malgrado una allergia, non esistendo nessuna altra possibile opzione, è indicata una terapia desensibilizzante a breve termine da parte di un allergologo. La desensibilizzazione è stata utilizzata con successo per la penicillina, gli antisieri eterologhi per i morsi di serpente, l'insulina e la sulfasalazina. La procedura dovrebbe essere attuata in Ospedale con la disponibilità della equipe di rianimazione. Si somministrano per via orale o per via venosa dosi rapidamente crescenti del farmaco fino a quando il paziente tollera la dose terapeutica. La conoscenza degli agenti eziologici permetterà di limitare il contatto con l'allergene ed in particolare dovranno essere evitate le sostanze farmaceutiche cross-reagenti. Una problematica particolare è rappresentata dalle reazioni anafilattoidi da FANS. In teoria tutti i FANS dovrebbero cross- reagire per identità del meccanismo di azione (interferenza con la ciclossigenasi del metabolismo dell'acido arachidonico). In realtà sono possibili sensibilità a singole sostanze, ed in genere i FANS più tollerati sono quelli con minore interferenza sul metabolismo dell'ac. Arachidonico. Anche nel caso di sensibilità ai FANS, in particolare per l'ASA è stato attuato un protocollo di desensibilizzazione che si è dimostrato efficace, anche se non scevro di rischio di reazioni, attuato da mani esperte in ambiente protetto. I pazienti con un angioedema ereditario già noto dovrebbero ricevere 2 unità di plasma fresco congelato per ripristinare i livelli dell'inibitore di C1-esterasi prima di procedure chirurgiche, compresi gli interventi odontoiatrici. Gli steroidi anabolizzanti, come il danazolo (600 mg dati per via orale ogni giorno) o lo stanozololo (4 mg per os, 4 volte al giorno) per 3-5 giorni prima dell'atto chirurgico, consentono di incrementare la produzione epatica di inibitore delle C1-esterasi. E' stato usato anche l'acido epsilon-amino-caproico (4 mg per os, 4 volte al giorno) per 23 giorni prima dell'intervento. In pazienti selezionati viene impiegata la profilassi cronica con danazolo, stanozololo o acido epsilon-amino-caproico.

Considerazioni pediatriche

Allergie alimentari :

I neonati, a causa della immaturità del loro sistema immune e del tratto gastrointestinale, sono più suscettibili alle allergie alimentari, con un più facile accesso agli antigeni ingeriti, ed il conseguente risultato di una eccessiva produzione di IgE. L'allattamento materno può proteggere contro lo sviluppo di alcune allergie alimentari sia per la ridotta esposizione alle proteine estranee che per la protezione offerta dalle IgA materne. Anche il ritardo nello svezzamento può prevenire alcune allergie alimentari, soprattutto per i cibi solidi. La sintomatologia dell'allergia alimentare, prodromo di possibili reazioni anafilattiche, possono presentarsi talora subdolamente ritardo della crescita oltre che con sintomi gastrointestinali di meteorismo, crampi, vomito e diarrea. Tra le reazioni più severe vanno annoverate le enterocoliti alimentari nei neonati con 1 settimana-3 mesi di vita. L'alimento responsabile della reazione va ovviamente eliminato e molti bambini diventano tolleranti verso gli allergeni alimentari quando questo venga eliminato dalla dieta per anni. Tuttavia, i pazienti con allergie a noccioline, arachidi, frutti di mare o pesce raramente sviluppano tolleranza. I bambini con reazioni gravi dovrebbero portare un braccialetto Medic-Alert. I bambini più grandi o i loro genitori dovrebbero essere istruiti sull'auto-somministrazione di adrenalina. (0,15 ml della soluzione 1: 1.000). Il personale di assistenza nelle scuole e negli asili dovrebbero essere informati dell'allergia ed istruiti nell'uso di adrenalina. Molti

eventi anafilattici fatali si verificano fuori di casa ed il ritardo nel praticare l'adrenalina può contribuire alla prognosi infausta.

Vaccinazioni :

I componenti dei vaccini per parotite-morbillo-rosolia sono sviluppati in embrioni di pollo e contengono tracce di ovoalbumina. Si ritiene che questo vaccino possa essere somministrato con tranquillità ai bambini sensibili alle proteine delle uova, anche se molti pediatri preferiscono un approccio più prudente. Si può in tal caso ricorrere ad un test con puntura cutanea di una soluzione 1:100 o 1:10 del vaccino. Se il risultato è positivo, si somministrano sottocute dosi graduali del vaccino fino a raggiungere la dose intera di 0,5 ml. E' invece più dubbia la possibilità che alcune reazioni da vaccino possano essere imputate a conservanti quali il timerosal. Pungiglioni di insetti : L'uso della immunoterapia per veleno di imenotteri nei bambini è controverso per la pericolosità della immunoterapia stessa ed anche a causa della minor incidenza di reazioni in caso di una nuova puntura.

Scomparsa immediata del dolore e del gonfiore da vespe, api e simili (studiare i tropicali) per un meccanismo d'esplosione (espressione letterale)

.....+ H – COOH (ac. Formico), diminuendo il rischio anafilattico o tossico per punture multiple

Applicazione entro 60 sec. sopra la puntura di 2 ml di prodotto (una goccia).

CAPITOLO XVII

Cosmetica

La cellulite è il tormento di tantissime donne. Se ne parla tantissimo, con opinioni spesso contrastanti (per esempio: c'è chi afferma che è solo un problema di grasso in eccesso e chi invece la considera una vera e propria patologia), esiste un notevole business che ruota intorno a cure miracolose, a tecniche particolari e a intrugli magici. Innanzi tutto non sembra molto convincente la teoria che la cellulite sia dovuta solo al grasso in eccesso, poiché esistono molte donne magre con tale problema, anche se non si può negare che la donna, anche se magra, tende per questioni ormonali ad accumulare subito le eventuali calorie in esuberanza come depositi di grasso nei glutei e nelle cosce.

Le cause che possono portare alla formazione della cellulite sono molteplici (spesso concorrono insieme a renderla difficile da risolvere):

- cattive abitudini alimentari (diete ipercaloriche, troppi grassi, eccesso di sodio, pasti sregolati, poca frutta e verdura fresca),
- mancanza di esercizio (pochi muscoli coincidono con un metabolismo molto lento e con poca tonicità),
- sbalzi del peso corporeo (l'effetto yo yo dovuto a diete squinternate fai da te),
- cattiva circolazione (microcircolazione capillare insufficiente),
- drenaggio linfatico inefficace (scarsi ricambi nutritivi e di ossigeno, difficoltà ad eliminare le tossine e a ridurre gli edemi),

- deposito di grasso in eccesso,
- ritenzione idrica,
- predisposizione genetica familiare,
- sovrappeso adolescenziale,
- pelle poco elastica o comunque poco sana,
- stress (condiziona le ghiandole surrenali e la pelle, oltre che a poter indurre ad eccedere col cibo).

Quali possono essere i rimedi?

Prima di tutto cercare di migliorare la salute della pelle, se non altro perché in una pelle più elastica la cellulite è sicuramente meno evidente, quindi: eliminare o perlomeno limitare fumo ed alcool, contenere l'assunzione dei lipidi (soprattutto quelli saturi di origine animale), bere molta acqua povera di sodio, ingerire molta verdura e frutta fresca (preferendo le più ricche di acqua e di antiossidanti, ovvero di vitamine A, C, ed E, di zinco e selenio), massaggiarsi per migliorare la circolazione e il drenaggio linfatico, limitare lo stress

La strategia anticellulite deve basarsi su quattro fronti fondamentali: dieta, esercizi, massaggi ed integrazione naturale.

La dieta da sola non è sufficiente, un regime dietetico di drastica riduzione calorica provoca un afflosciamento generale e una riduzione della massa magra, è consigliabile consumare sei pasti al giorno con proteine di qualità, carboidrati complessi, verdure amare (come: tarassaco, cicoria, carciofo) con effetti disintossicanti, drenanti e di riequilibrio del metabolismo dei grassi, ortaggi e frutta fresca (privilegiando per esempio: lattuga, zucchine, cetrioli, cocomeri, pompelmi, ciliegie, fragole, che sono ricchi di acqua e antiossidanti), bere molta acqua controllando il contenuto in sodio.

L'esercizio fisico è di grande aiuto, si migliora il tono muscolare, si potenzia la circolazione e si incrementa la massa magra (il tessuto muscolare è quello metabolicamente più attivo, avere un metabolismo di base più veloce significa bruciare anche a riposo). L'ideale è alternare, tipo gli affondi e lo squat, con ginnastica o spinning o stepper. Il massaggio, in un serio programma contro la cellulite, ha un ruolo importante, perché può migliorare la microcircolazione capillare e il drenaggio linfatico. La linfa è un fluido ricco di proteine, che fornisce ossigeno e sostanze nutritive alle cellule, un ristagno, o una linfa particolarmente lenta, causa difficoltà nella produzione di collagene ed elastina, componenti fondamentali del tessuto connettivo, e formazione di edemi. Una microcircolazione scarsa equivale ad uno scarso afflusso di sangue, che comporta problemi di scarso nutrimento, di ossigeno insufficiente e di difficoltà nell'eliminare le tossine, con ristagno di sostanze sgradite.

Ulteriori nuove tecniche anticellulite sono rappresentate dall'ozonoterapia e dall'impiego dell'elettrostimolatore. La cellulite, chiamata scientificamente "pannicolopatia fibro-edematosa", indica una condizione alterata del tessuto sottocutaneo (il pannicolo) ossia dello strato di tessuto ricco di cellule adipose che si trova sotto la pelle ed è caratterizzata da ipertrofia (aumento di volume) delle cellule adipose, ritenzione idrica e stasi di liquido negli spazi intercellulari. L'inizio della formazione della cellulite è da imputare all'insorgenza di una cattiva circolazione venosa e linfatica (la linfa è un liquido che raccoglie i materiali di scarto dell'organismo e scorre in canali paralleli a quelli del sangue) che causa un rallentamento del flusso sanguigno e una ritenzione di liquidi da parte dei tessuti. L'insorgere della cellulite si può dividere in tre fasi:

la prima fase, detta edematosa, è caratterizzata dalla presenza di edemi localizzati soprattutto intorno alle caviglie, ai polpacci, alle cosce e alle braccia: questi gonfiori sono provocati dalla presenza nel tessuto adiposo di liquidi fuoriusciti dai vasi sanguigni;

nella seconda fase, detta fibrosa, le cellule adipose, che non riescono più a svolgere le loro normali funzioni metaboliche a causa della presenza dei liquidi nei tessuti, si ingrossano comprimendo le fibre elastiche che svolgono la funzione di rendere la pelle morbida e tesa; anche le fibre collagene, che svolgono invece una funzione di sostegno dei tessuti, e i capillari subiscono delle alterazioni. Il tessuto modifica quindi la sua struttura; inoltre si osserva la formazione di piccoli noduli e la comparsa della cosiddetta "buccia d'arancia";

nella terza fase, detta sclerotica, il tessuto diventa duro al tatto e si osserva la comparsa di noduli di grandi dimensioni. Vi è un forte rallentamento del flusso sanguigno e linfatico e compaiono degli ematomi causati dalla fragilità capillare. La superficie cutanea, che assume l'aspetto detto "a materasso", è fredda e dolente al tatto. La situazione a questo punto è compromessa in modo quasi definitivo e una regressione è estremamente difficile.

Tipi di cellulite

Esistono diversi tipi di cellulite:

la cellulite compatta o dura che colpisce soprattutto i soggetti in buona forma fisica e con una muscolatura tonica. Si presenta come una massa dura, poco mobile ed aderente ai tessuti sottostanti; la zona interessata è spesso dolente e sulla cute compaiono frequentemente delle smagliature. Si localizza prevalentemente sulle ginocchia, sulle cosce e sui glutei :

- la cellulite flaccida o molle che si manifesta prevalentemente in persone di mezza età che hanno un tessuto ipotonico oppure in soggetti che variano frequentemente di peso. Può insorgere come tale fin dall'inizio oppure essere il risultato di una trasformazione della cellulite dura. La cellulite molle è costituita da infiltrati mobili con presenza di noduli sclerotizzati; si localizza prevalentemente all'interno delle cosce e delle braccia e le zone interessate si muovono condizionate dai movimenti e dalle posizioni del corpo;

- la cellulite edematosa che è caratterizzata dalla prevalente presenza di una componente idrica; i liquidi ristagnanti a livello degli arti, dei glutei e del bacino conferiscono ai tessuti un aspetto gonfio e spugnoso.

Cause

La comparsa della cellulite può dipendere da diverse cause (costituzionali, genetiche, ormonali) che spesso si sommano tra loro e il cui effetto può essere aggravato da diversi fattori, per esempio la sedentarietà, lo stress, l'alimentazione scorretta, la stipsi.

Questo disturbo colpisce prevalentemente le donne di razza bianca e in modo particolare le donne mediterranee che presentano una conformazione fisica denominata "a pera" caratterizzata dalla presenza di fianchi larghi, ricchi di cellule adipose; questa conformazione è dovuta all'azione particolarmente intensa degli estrogeni, ormoni che favoriscono la ritenzione di liquidi e che quindi potrebbero influire sull'eventuale comparsa della cellulite. L'insorgenza della cellulite è influenzata, oltre che dall'ereditarietà e cioè da una predisposizione familiare dovuta a fattori genetici, anche da fattori ormonali ed in particolare dalle variazioni che i livelli degli ormoni ovarici, ipofisari e tiroidei possono subire nel corso delle varie tappe della vita di una donna (pubertà, gravidanza, menopausa). Tutte le condizioni che provocano un rallentamento del circolo sanguigno determinando stasi creano i presupposti ideali per la comparsa o per il peggioramento della cellulite. Tali condizioni possono essere ricondotte alla presenza di patologie oppure

rappresentare l'effetto di cattive abitudini legate all'uso di abiti troppo attillati che comprimono i vasi impedendo una corretta circolazione o di scarpe troppo alte e strette che ostacolano il ritorno venoso e linfatico. Lo stress, l'abuso di caffè e di alcool, il fumo, l'affaticamento fisico e psichico contribuiscono indubbiamente all'insorgenza della cellulite così come la mancanza di esercizio fisico, la sedentarietà, gli sbalzi di peso corporeo e soprattutto le cattive abitudini alimentari con assunzione di diete ipercaloriche (ricche di grassi animali, di proteine, di zuccheri, di sale e povere di verdura e frutta) e consumo di pasti sregolati.

Cellulite **dopo applicazioni (lavaggi) a cute calda e prodotto a 35°** insistere a giorni alterni fare il corpo a zone per una durata secondo quantità e gravità (es. mezza coscia e fare solo quella, a risultato ottenuto passare ad altra zona e così via fino a completamento di tutte le zone cellulitiche)il tempo, per una durata secondo gravità.
Scomparsa immediata di odori (sudori) ascellari o altrove per almeno 24 – 48 ore.

Note

CAPITOLO XVIII

Tumori maligni e benigni

Risposta positiva nell'impedire l'adesione cellulare (metastasi) e con metodologia anche scompaginamento e morte delle cellule del tumore primario. Diminuzione del rischio nell'area genitale, cervice uterina e cavità orale in seguito alla scomparsa di virus oncogeni quali alcuni tipi di Human Papillomavirus, Herpes, Adenovirus et altri più rari con possibile verifica PCR.

Ogni anno in Italia si registrano ancora circa 240 mila nuovi casi di tumore e 140 mila sono i decessi. Ci sono dunque quasi un milione e mezzo di persone affette da questa malattia, fra pazienti guariti, nuovi casi e quelli in trattamento. L'incidenza di queste patologie però è in costante aumento. In gran parte ciò è dovuto all'invecchiamento della popolazione e all'allungamento della vita media, ma anche all'esposizione a fattori di rischio noti e non noti e a sostanze cancerogene, come il fumo di sigaretta, e alla diffusione di inquinanti nell'ambiente. Si stima che nel 2010 vi saranno circa 270 mila nuovi casi di tumore all'anno e 145 mila decessi.

I dati relativi agli ultimi decenni hanno mostrato che l'incremento della mortalità va rallentando rispetto all'incidenza. Questa tendenza è il risultato del miglioramento della sopravvivenza dei malati, che in Italia ha raggiunto in media il livello di 55% di sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi. Sono risultati importanti, che dipendono dal miglioramento della diagnostica e dell'efficacia delle terapie a disposizione, come anche dalla maggiore precocità delle diagnosi grazie ad attività di screening

organizzate o spontanee (mammella, cervice uterina, colon-retto). Un ruolo importante va riconosciuto anche alla maggiore attenzione culturale alla salute, diffusasi nella popolazione italiana attraverso i media. In diversi paesi europei, come in Italia, sono in corso programmi di screening di popolazione, soprattutto per il tumore della mammella, del colon retto e della cervice uterina, mentre è ancora in fase di discussione la validità del test PSA per il carcinoma alla prostata. Per quanto riguarda l'incidenza dei tumori nei giovani, uno studio presentato alla fine del 2001, condotto dall'Istituto nazionale di statistica, l'Istituto superiore di sanità e l'Associazione per la lotta ai tumori nell'età giovanile, ha mostrato che su un totale di circa 21 milioni di persone di età compresa fra 15 e 39 anni, circa 100 mila sono gli adolescenti e i giovani adulti ammalati di una qualche forma di tumore.

Uno studio dettagliato condotto dalla Lega italiana per la Lotta contro i Tumori, l'Associazione italiana di epidemiologia e l'Associazione italiana registri tumori, e pubblicato lo scorso anno sulla rivista *Epidemiologia & Prevenzione (E&P)*, presenta i dati italiani più recenti dei registri tumori sulla sopravvivenza alle diverse forme di tumore.

I dati riguardano oltre 200 mila casi manifestatisi su una popolazione di circa 7 milioni di abitanti entro il 1994, e mostrano che nel complesso la sopravvivenza a 5 anni è del 37 per cento negli uomini e del 56 per cento nelle donne. La maggiore differenza che si osserva fra i due sessi è dovuta alla aggressività differente dei diversi tipi di tumori che colpiscono prevalentemente uomini o donne. A parità di tipo di tumore e di età le differenze di sopravvivenza fra uomini e donne sono lievemente a vantaggio del sesso femminile. In generale lo studio di *E&P* mostra che è possibile dividere le diverse forme tumorali in 4 fasce, a seconda della sopravvivenza media. Una prima fascia con una sopravvivenza maggiore del 75 per cento raggruppa i tumori al labbro, i melanomi cutanei, i tumori della mammella, quelli della tiroide, i linfomi di Hodgkin, i tumori del testicolo negli uomini e quello al corpo dell'utero nelle donne.

Fra i tumori con sopravvivenza dal 50 al 75 per cento si collocano, quello alle ghiandole salivari, al colon, al retto, alla laringe, all'osso e ai tessuti molli, alla prostata, alla vescica, al rene, i linfomi non-Hodgkin e la leucemia linfatica cronica.

La terza fascia raggruppa le forme tumorali con sopravvivenza fra il 25 e il 50 per cento, che comprende tutti i tumori della sfera orl, allo stomaco, all'intestino tenue, all'ovaio, il mieloma multiplo e la leucemia mieloide cronica. Infine nell'ultima fascia ci sono le forme tumorali con sopravvivenza inferiore al 25 per cento. E' un gruppo, purtroppo, ancora molto numeroso e raggruppa: tumore all'esofago, al fegato, al pancreas, alla colecisti, al polmone, alla pleura, all'encefalo e le leucemie acute. Un confronto fra dati relativi a casi diagnosticati fra il 1990 e il 1994, e fra il 1986 e il 1989, mostra che nel complesso di tutti i tumori maligni la sopravvivenza è migliorata di 7 punti percentuali per gli uomini e di 6 per le donne. Miglioramenti consistenti si osservano per i tumori dello stomaco, del colon, per il melanoma della pelle, per i tumori della mammella e del corpo dell'utero, della vagina e della vulva, del testicolo, del rene, della tiroide e dei linfomi. Se poi si va a distinguere la sopravvivenza per classi di età, per il complesso di tutti i tumori si vede che questa decresce all'aumentare dell'età: negli ultra 75enni è la metà rispetto a quella dei pazienti con età compresa fra 15 e 44 anni. I tumori infantili rappresentano una patologia particolare con categorie diagnostiche differenziate rispetto agli adulti. L'esito per le leucemie linfatiche acute, che rappresentano la categoria maggioritaria, è buono e ha visto miglioramenti molto forti negli anni '90 raggiungendo il livello di 78% di sopravvissuti a 5 anni della diagnosi. La sopravvivenza dei tumori infantili

complessiva per tutti i tumori è del 72%, molto migliore di quella (55%) per gli adulti. I dati relativi agli ultimi decenni hanno mostrato che l'incremento della mortalità va rallentando rispetto all'incidenza. Questa tendenza è il risultato del miglioramento della sopravvivenza dei malati, che in Italia ha raggiunto in media il livello di 55% di sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi. Sono risultati importanti, che dipendono dal miglioramento della diagnostica e dell'efficacia delle terapie a disposizione, come anche dalla maggiore precocità delle diagnosi grazie ad attività di screening organizzate o spontanee (mammella, cervice uterina, colon-retto). Un ruolo importante va riconosciuto anche alla maggiore attenzione culturale alla salute, diffusasi nella popolazione italiana attraverso i media.

Si verificano in tutte le classi di vertebrati ed invertebrati. Non si sono originati recentemente: la paleopatologia ha messo in evidenza segni di masse (forse neoplastiche) nei dinosauri 100 milioni di anni fa. Il primo tumore realmente dimostrato è un sarcoma osteogenico presente in un frammento di mandibola trovato in Africa e datato circa 100.000 anni fa. Sarcomi e carcinomi sono stati riscontrati in alcune mummie egiziane e vengono descritti nei papiri. I Greci erano a conoscenza delle principali caratteristiche dei tumori e adottavano procedure curative chirurgiche radicali non troppo diverse delle attuali. L'analogia tra tumore e granchio (cancro) è attribuibile a Galeno, che assimilava le zampe dell'animale ai vasi che irrorano il tumore.

Definizioni

Tumore e neoplasia sono termini che di solito vengono usati in modo intercambiabile, per definire le forme sia benigne che maligne, anche se il termine tumore dovrebbe essere limitato ai tumori solidi con una localizzazione distinta, mentre neoplasia ai tumori che non formano una lesione locale morfologicamente distinguibile (ad esempio leucemie). Cancro è un termine generico riservato alle forme maligne. I tumori benigni spesso, ma non sempre (melanoma, epatoma ecc.), vengono definiti con il suffisso '-oma': adenoma, leiomioma, epitelioma, condroma ecc. Il prefisso identifica il tessuto o la cellula di origine. Spesso vengono classificati a seconda del loro aspetto macroscopico. Per esempio, se hanno un aspetto compatto e simile al cavolfiore, vengono chiamati polipi. polipi si ritrovano comunemente nel colon. Anche i papillomi originano dalla superficie epiteliale; tuttavia, a differenza dei polipi, essi hanno l'aspetto di una complessa arborizzazione (papillare). Teratomi sono tumori benigni che originano da più foglietti germinali e quindi contengono cellulari diversi (ad es. pelle, neuroni, cellule gliali, cartilagini). Si formano principalmente nelle gonadi o a volte nel mediastino. Carcinoma indica un tumore maligno di origine epiteliale. Viene utilizzato come termine generale o come suffisso: adenocarcinoma. Sarcoma indica un tumore maligno di origine connettivale. Viene utilizzato come termine generale o come suffisso: fibrosarcoma. Il suffisso '-blastoma' si usa per i tumori maligni di origine embrionale: neuroblastoma; retinoblastoma. Leucemia e linfoma sono utilizzati per tumori che originano nel midollo e nei linfonodi rispettivamente. Poiché spesso le caratteristiche dello stroma determinano la morfologia del tumore, una sotto-classificazione tiene conto di questo aspetto macroscopico. Se lo stroma è scarso, il tumore ha una consistenza soffice e spesso necrotica e viene chiamato midollare (ad es. il carcinoma midollare della mammella); se invece lo stroma è consistente a causa della stimolazione locale della sintesi di collagene da parte del parenchima stesso, il tumore ha una struttura dura e fibrosa con una superficie di

taglio granulosa e viene chiamato scirroso (ad es. il carcinoma scirroso della mammella). Il termine papillare implica che il tumore abbia un aspetto simile ad una felce con lo stroma fibrovascolare situato centralmente (ad es. l'adenocarcinoma papillare della tiroide). Vi sono poi tumori chiamati mucinosi perché in grado di produrre mucina ed eventualmente di riversarla negli spazi cistici e nel tessuto interstiziale (ad es. il carcinoma mucinoso della mammella). Il tumore costituisce una crescita incontrollata di cellule che hanno un grado di fedeltà variabile rispetto ai loro precursori - Il tumore è di solito irreversibile e continua dopo la rimozione dello stimolo che l'ha prodotto - I tumori rappresentano un gruppo di malattie con caratteristiche comuni. Quattro caratteristiche descrivono il comportamento deviante della cellula neoplasica rispetto alla controparte normale: • Autonomia di crescita • Anaplasia • Clonalità • Metastatizzazione. Possono originare in tutti i tessuti (limitatamente alle cellule che mantengono una capacità proliferativa), ma le caratteristiche possono essere diverse da organo a organo. Nonostante più di mezzo secolo di intense ricerche sulle basi biochimiche della neoplasia, non sono state individuate alterazioni biochimiche esclusive della cellula tumorale o cruciali per la cancerogenesi. L'eziologia è complessa: un tumore può avere diverse cause ed un singolo fattore causale può dare origine a diversi tipi di tumore. Sostanzialmente la causa di uno specifico tumore raramente è nota, ma è emerso in questi ultimi anni il concetto base che il cancro è una alterazione genetica acquisita. Tradizionalmente il cancro veniva considerato il risultato di una crescita cellulare incontrollata con una velocità di proliferazione maggiore rispetto a quella delle cellule normali. In realtà la velocità di proliferazione della cellula tumorale non è aumentata, anzi può essere diminuita, ma la massa tumorale aumenta in quanto è aumentato il numero di cellule in proliferazione (frazione di crescita), cioè molte più cellule vengono generate rispetto a quelle che muoiono in un dato tempo. La trasformazione di una cellula da normale a cancerogena è dovuta all'alterazione dei normali meccanismi di regolazione del ciclo cellulare, cioè di quella batteria di geni coinvolti nella crescita e differenziazione della cellula. Lo scoperta che gli oncogeni costituiscono forme mutanti di geni normali (proto-oncogeni) con un ruolo centrale nella regolazione della crescita cellulare avvalorava questa interpretazione. La principale suddivisione dei tumori è tra tumori benigni e tumori maligni.

TUMORI BENIGNI: sono localizzati e non infiltrano il tessuto normale. Sono spesso circoscritti da una capsula di tessuto connettivo o da tessuto normale compresso. Sono solitamente più differenziati da quelli maligni. Producono danni rilevanti solo per compressione od ostruzioni di importanti strutture anatomiche o nei casi in cui sono dotate di capacità secernente (ad esempio insulinoma, feocromocitoma ecc.)

TUMORI MALIGNI: sono invasivi, dato che le cellule infiltrano i tessuti normali circostanti e metastatizzano in localizzazioni distanti dal punto d'origine del tumore. La via di metastatizzazione può essere il sangue (ematogena), la linfa (linfatica) e anche l'esfoliazione nelle cavità corporee (transcelomatica). Tuttavia alcuni tumori hanno capacità di crescita e metastatizzazione molto rallentate e possono essere risolti mediante escissione chirurgica. Le caratteristiche citologiche sono l'anaplasia o l'atipia cellulare, l'attività mitotica, l'invasività. La differenziazione istologica tra tumori benigni e maligni è estremamente importante sul piano prognostico e terapeutico. Non si basa su criteri strettamente scientifici, ma sulla correlazione storica tra determinate caratteristiche istologiche e citologiche e l'evoluzione biologica del

tumore. Non esistono neppure al microscopio elettronico indici sicuri che permettano di definire una cellula maligna e nemmeno neoplastica. Vi sono quindi casi in cui l'interpretazione diagnostica di benignità o malignità rimane estremamente incerta.

DIFFERENZE TRA TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Caratteristiche	T. benigni	T. maligni
velocità di crescita	<ul style="list-style-type: none"> • basso indice mitotico • mitosi normali • nucleoli normali 	<ul style="list-style-type: none"> - elevato indice mitotico - mitosi anomale - nucleoli grandi
grado di differenziazione	<ul style="list-style-type: none"> • molto simile al normale • mantiene le funzioni normali 	<ul style="list-style-type: none"> - spesso scarsa - funzioni alterate o perse
diffusione	<ul style="list-style-type: none"> • incapsulati • non invasivi • non metastatizzanti 	<ul style="list-style-type: none"> - privi di capsula - localmente invasivi - spesso metastatizzanti

INVASIVITA' E METASTASI

Le due proprietà esclusive delle cellule tumorali maligne sono la capacità di invadere localmente e di dare metastasi a distanza. Sono questi gli aspetti responsabili della maggior parte dei decessi per cancro.

Diffusione per contiguità

I tumori maligni crescono in modo caratteristico nell'ambito del tessuto di origine, dove aumentano il loro volume e infiltrano le strutture normali. Ad es. la maggior parte dei carcinomi comincia con una crescita localizzata nell'epitelio. Fino a quando non superano la membrana basale vengono definiti "carcinoma in situ" e sono facilmente asportabili. In alcuni casi la crescita del tumore può essere così estesa che la sostituzione del normale parenchima provoca l'insufficienza funzionale di quell'organo (ad es. epatomi) e/o provocare fenomeni di compressione (ad es. astrocitomi). La crescita invasiva caratteristica dei tumori maligni spesso ne comporta l'estensione diretta al di fuori del tessuto d'origine; in questo caso il tumore può secondariamente danneggiare la funzione di un organo adiacente.

Diffusione metastatica

Costituisce la capacità di un tumore di trasferire cellule maligne da una localizzazione ad un'altra non direttamente in connessione con la prima. Grazie alla loro invasività, i tumori maligni entrano in contatto con i vasi sanguigni e linfatici. Dopo l'invasione dei vasi linfatici e sanguigni (soprattutto i capillari e le venule), è necessario che le cellule neoplastiche si distacchino dal tumore primitivo, vengano trasportate attraverso l'albero circolatorio, vengano fermate nel microcircolo di un organo, attraversino la parete vascolare in direzione opposta e, infine, si moltiplichino in maniera autonoma nella nuova sede. ☒ L'utilizzazione della via linfatica o di quella ematica è più legata alla ricchezza della rete linfatica di un organo che alle proprietà del tumore. In media i linfatici vengono penetrati più facilmente dato che le membrane basali sono presenti solo nei vasi di maggior calibro. Le cellule tumorali che raggiungono le cavità sierose, come quelle peritoneale e pleurica, diffondono facilmente e direttamente per contiguità o possono essere trasportate dal liquido in nuove sedi lungo le membrane sierose. La capacità di formare metastasi non è una proprietà di tutte le cellule neoplastiche. La metastatizzazione si inizia in conseguenza della capacità intrinseca di un determinato gruppo di cellule tumorali e non è conseguenza di una insufficiente reazione da parte dell'organismo ospite. Le cellule nell'ambito di un tumore, anche se monoclonale, differiscono tra loro nella capacità di formare metastasi e variazioni sono state anche osservate nel tempo (eterogeneità tumorale). L'eterogeneità tumorale è dovuta molto probabilmente alla inerente instabilità genetica del tumore. Ciò implica che le cellule di un clone non necessariamente ereditano e mantengono inalterata tale proprietà. Molte alterazioni biochimiche sembrano coinvolte nella progressione di un tumore da un clone omogeneo ad un gruppo di sottopopolazioni cellulari eterogenee alcune delle quali posseggono tutte le proteine di membrana e gli enzimi necessari alla formazione di metastasi. E' probabilmente per questo motivo che la frequenza di metastatizzazione è bassa durante lo sviluppo iniziale del tumore. Le cellule metastatiche hanno caratteristiche istologiche simili a quelle del tumore di origine, anche se possono avere un grado diverso di differenziazione ed essere così anaplastiche da non essere facilmente ricollegabili al tumore primario. Non è per ora stata scoperta una proprietà biochimica universale o un marker biochimico che distingua le cellule con capacità metastatiche. Sicuramente le proprietà metastatiche vengono conferite dalla espressione coordinata di geni che regolano diversi aspetti del comportamento cellulare: motilità, secrezione di proteasi, ecc. L'acquisizione della capacità invasiva da parte delle cellule maligne (cioè l'abilità di superare la membrana basale e di spostarsi attraverso la matrice extracellulare) è causata dalla concomitanza di tre fenomeni distinti:

1. la diminuzione dell'adesione cellula-cellula (che normalmente è mantenuta da proteine particolari (ad es. la E-caderina);
2. L'alterazione dei meccanismi di adesione col la matrice (integrine)
3. l'attivazione della sintesi di enzimi proteolitici (ad es. metalloproteasi [collagenasi], serino-proteasi, cisteino-proteasi);
4. la capacità di rispondere a proteine ad attività chemiotattica (ad es. autotossine, citochine).

La distribuzione della metastatizzazione dipende da diversi fattori:

Il sito e il tipo di tumore

La rete ematica e linfatica regionale
Il tipo di tessuto metastatizzato
Il rapporto tra metastasi e tessuto ospite

VIE DI DIFFUSIONE METASTATICA

Esfoliazione: carcinomi ovarici - cavità peritoneale

Via Linfatica (soprattutto carcinomi):

Q. sup. esterno > linfonodi ascellari ca della mammella

Q. sup. interno > linfonodi intra- e supra-clavicolari ca broncogeni linf. periilari, tracheobronchiali, mediastinici

Via Ematogena (di preferenza venosa):

sangue refluo area portale – fegato - sarcomi e carcinomi - vene cave - polmone
ca prostata - plesso paravertebrale – vertebre - ca tiroide

La comparsa di cellule maligne nel sangue non deve necessariamente essere interpretata come segno di metastasi, poichè molte (99.95%) di queste cellule vengono distrutte in circolo. E' verosimile, tuttavia, che la probabilità di metastasi vitali sia direttamente correlabile con il numero delle cellule giunte in circolazione.

L'attecchimento delle metastasi in un organo dipende ancora dalle capacità della cellula metastatica di penetrare attraverso i capillari di quel tessuto, di sopravvivere agli effetti distruttivi del tessuto metastatizzato e dalla successiva capacità di indurre una neovascolarizzazione.

NEOVASCOLARIZZAZIONE DEI TUMORI

Un tumore non può diventare più grande di 2-3 mm (alcuni milioni di cellule) e dare metastasi senza sviluppare una nuova vascolarizzazione

Una volta avvenuta la neovascolarizzazione la crescita tumorale è rapida e si può verificare (ma non necessariamente) il fenomeno della metastatizzazione

Il passaggio "switch" al fenotipo angiogenico richiede la 'up-regulation' di fattori angiogenici e la contemporanea 'down-regulation' di inibitori dell'angiogenesi.

L'endotelio dei vasi in immediata vicinanza del tumore viene attivato da fattori di crescita da parte delle cellule stromali del tumore. Le cellule endoteliali cominciano a secernere fattori di crescita endoteliali e/o a produrre inibitori contro i fattori che normalmente arrestano il processo angiogenetico. Le cellule endoteliali secernono enzimi proteolitici che degradano parzialmente le membrane basali e la matrice extracellulare. Ciò permette la proliferazione e migrazione di cellule endoteliali che si organizzano in nuovi cordoni epiteliali. Successivamente si forma un lume e le cellule endoteliali si organizzano producendo una nuova membrana basale. Probabilmente tramite l'attiva secrezione di molecole d'adesione avviene l'unione con la rete capillare preesistente.

NEOVASCOLARIZZAZIONE DEI TUMORI ANGIOSTATINA

E' stata isolata dalle urine di ratti con tumori polmonari. Strutturalmente è una proteina di 38-kD che rappresenta un frammento della catena del plasminogeno che contiene i primi 4 ponti disolfurici del plasminogeno . Non si pensa che le cellule tumorali producano l'angiostatina, ma che siano in grado di produrre o attivare proteasi capaci di generare l'angiostatina dal plasminogeno circolante. L'angiostatina è un' inibitore specifico della proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali. L'inibizione della vascolarizzazione nel tumore produce un aumento dell' apoptosi cellulare.

ENDOSTATINA

L'endostatina è il frammento C-terminale di 20 kd del collagene di tipo XVIII, una molecola di collagene recentemente scoperta che è presente soprattutto in prossimità dei vasi. Anche l'endostatina è un inibitore specifico della proliferazione delle cellule endoteliali ed un potente inibitore dell'angiogenesi. Anche in questo caso vi è induzione di apoptosi nelle cellule tumorali.

La combinazione di endostatina ed angiostatina produce una azione sinergica che si traduce in una completa regressione tumorale in modelli sperimentali ed assenza di ricrescita dopo l'interruzione del trattamento. Trattamenti ripetuti non sembrano indurre resistenza. La tollerabilità dei trattamenti con endostatina ed angiostatina sembra essere molto buona.

NEOVASCOLARIZZAZIONE DEI TUMORI VEGF

Il fattore di crescita degli endoteli vascolari (VEGF) sembra avere un ruolo determinante nella neovascolarizzazione tumorale. E'un mitogeno specifico delle cellule endoteliali che esercita le sue funzioni tramite recettori specifici VEGFR-1 e VEGFR-2. L'ipossia costituisce un'importante stimolo per la sua espressione.VEGF ed i suoi recettori sono sovra espressi nella maggior parte dei tumori.Bloccando VEGFR-2 con un anticorpo si inibisce l'angiogenesi tumorale e si converte un fenotipo tumorale maligno in uno benigno.

CANCEROGENESI

Le nostre conoscenze sulle cause ed i fattori coinvolti nella carcinogenesi sono abbastanza vaste, tuttavia nella maggior parte dei tumori umani è di solito impossibile determinarne le cause, fatta eccezione per i rari tumori occupazionali e quelli polmonari indotti dal fumo da sigaretta.

Non è noto infatti in quale proporzione gli agenti cancerogeni noti siano realmente implicati nella genesi dei tumori spontanei nell'uomo.

I fattori implicati nella cancerogenesi possono dividersi estrinseci: cioè fattori ambientali (virus, radiazioni, prodotti chimici, dieta, ecc.)

intrinseci: genetici, correlati con l'età o fisiologici (stato immunitario, equilibrio endocrino)

I fattori ambientali interagiscono con quelli intrinseci e possono anche interagire tra loro più fattori ambientali od intrinseci. Uno stesso tumore può essere indotto da fattori diversi ed uno stesso fattore può provocare tumori diversi.

PROCESSO MULTIFASICO

Lo stimolo cancerogeno iniziale (INIZIAZIONE o INDUZIONE) produce un'alterazione della cellula dovuta ad interazione dell'agente cancerogeno con il DNA. La cellula può riparare il danno oppure fissare il danno che si traduce in una mutazione somatica.

La traduzione del danno in mutazione è di solito legata alla entrata della cellula in mitosi prima che il danno venga riparato.

La cellula ha a questo punto acquisito solo il potenziale di diventare una cellula cancerosa.

Nel periodo di latenza si verifica il fenomeno della PROMOZIONE o PROGRESSIONE.

Durante questa fase uno o più stimoli, non necessariamente cancerogeni, agiscono sulla cellula e le fanno assumere le caratteristiche della cellula cancerosa. Questi possono essere ulteriori eventi mutageni o stimoli che influenzando sul ciclo cellulare aumentino la probabilità di un ulteriore evento mutageno.

La somma degli eventi mutageni produce una cellula cancerosa con autonomia proliferativa

PERIODO DI LATENZA

Tra l'applicazione dello stimolo e la comparsa di un tumore clinicamente evidenziabile vi è un lasso di tempo relativamente lungo e abbastanza variabile.

Nel caso delle leucemie da radiazione il tempo di latenza minimo è di circa 18 mesi, quello medio di 5 anni, ma il tumore può apparire anche 15 o 20 anni dopo l'esposizione.

Meno noti sono i tempi di latenza (nell'uomo) degli agenti chimici e dei virus, ma dai dati di cancerogenesi sperimentale sembra che anche in questo caso vi siano tempi lunghi.

Il tempo di latenza sembra essere funzione della vita media della specie studiata.

TUMORI CON MUTAZIONI ACQUISITE (non ereditabili)

Sono i tumori più comuni, perché il tumore insorga devono verificarsi più di un evento mutageno nella stessa cellula (5-10 mutazioni differenti) che favoriscano la proliferazione di quel clone (N.B. non tutte le nuove mutazioni sono vantaggiose per la progressione del tumore). L'accumulo progressivo di mutazioni geniche fa

acquisire man mano al tumore caratteristiche fenotipiche particolari (es. invasività, capacità metastatizzante)

CAUSE GENETICHE DEL TUMORE

Non vi è ormai dubbio che l'alterazione di base in una cellula cancerosa consista in una modifica della struttura o dell'espressione di uno o più geni

Tutti i cancerogeni chimici, fisici e virali agiscono producendo alterazioni della struttura o dell'espressione genica

I geni che vengono alterati sono quelli coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare.

1. proto-oncogeni (attivano il ciclo cellulare)
2. anti-oncogeni o geni inibitori tumorali (arrestano il ciclo cellulare)
3. geni coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA
4. geni coinvolti nell'indirizzare la cellula verso il processo apoptotico
5. geni che controllano l'adesione cellulare

Vi sono ora evidenze sperimentali che entrambi i tipi di alterazioni (strutturale o dell'espressione) si verificano nella cellula cancerosa

Le alterazioni geniche sono di solito somatiche, solo in alcuni casi si possono ereditare alterazioni che predispongono al cancro

ONCOGENE

Gene che, se attivato, può causare la trasformazione di una cellula normale in cellula tumorale. La scoperta oncogeni risale agli anni '70 quando gli oncogeni sono stati identificati nei retrovirus trasformanti coinvolti nella cancerogenesi animale. Solo successivamente si è capito che gli oncogeni virali (*v-onc*) altro non erano che analoghi mutati di geni cellulari (*c-onc*), rimasti inseriti nel genoma virale in seguito ad una infezione.

A OGGI SONO STATI CARATTERIZZATI > 50 ONCOGENI

PROTO-ONCOGENI

All' inizio definiti OMOLOGHI CELLULARI di oncogeni virali ora si sa che costituiscono una famiglia di geni, altamente conservati lungo la scala evolutiva, che codificano per proteine coinvolte nei meccanismi fondamentali del ciclo cellulare quando sono attivati in modo sregolato diventano oncogeni

NOMENCLATURA DEGLI ONCOGENI E DEI LORO PRODOTTI ONCOGENI

v- (o c-) + acronimo di tre lettere *in italico* scelte arbitrariamente (spesso correlate al nome del virus o del tumore in cui l'oncogene è stato scoperto)

v(c)-*fos* = EBV osteosarcoma

v-*sis* = virus del Simian sarcoma

solo acronimo se non è stata scoperta la controparte virale

neu = neuroblastoma

int 2 = oncogene cellulare attivato grazie all'integrazione limitrofa di DNA virale

PRODOTTI GENICI

lo stesso acronimo dell'oncogene ma non in italico

Fos = proteina codificata da v(c)-*fos*

p + un numero che indica il peso molecolare

p 21 = gruppo di proteine (21 KDa) codificate dagli oncogeni *ras*

COSA VIENE CODIFICATO DAGLI ONCOGENI

LIGANDI MEMBRANA:

c-*sis* catena B di PDGF-like

int-2 basic FGF-like

hst FGF-like

RECETTORI DI MEMBRANA:

c-*erbB* EGF (forma troncata)

c-*fms* CSF-1 (forma alterata)

c-*met* insulina (forma alterata)

c-*ros* insulina (forma alterata)

c-*sea* insulina (forma alterata)

TRASDUTTORI:

c-*src* tirosino chinasi di membrana

c-*raf* ser/treo chinasi

c-*abl* tirosino chinasi

EFFETTORI:

c-*ras* proteine G

crk fosfolipasi C
NF-1 proteina che attiva le GTPasi
RECETTORI NUCLEARI:
c-erbA ormoni tiroidei
PROTEINE NUCLEARI REGOLATORIE:
c-fos
complesso AP-1
c-jun
c-myc

RELAZIONE ONCOGENI - CANCRO

ONC ATTIVAZIONE TUMORE %
ras mutazione carcinomi amplificazione melanomi 1-25
leucemie
myc traslocazione linf. Burkitt 100
amplificazione ca. colon 10-35
ca. mammella 10-35 neuroblastoma 20-50
retinoblastoma 20-50
abl traslocazione leuc. miel. 100

ANTI-ONCOGENI O GENI INIBITORI TUMORALI

Rb Proteina nucleare che inattiva fattori di trascrizione
p53 Produce arresto del ciclo in presenza di danni al DNA
NF-1 Proteina ad attività GTPasica (disattiva RAS)
BRCA-1
BRCA-2

ANTI-ONCOGENI O GENI INIBITORI TUMORALI

Rb Retinoblastoma, osteosarcomi, ca. della mammella, della prostata, vescica, polmone
p53 Quasi tutti i tumori umani
NF-1 Schwannomi
BRCA-1 Tumore della mammella
BRCA-2 Tumore della mammella

GENE DEL RETINOBLASTOMA

proteina nucleare che viene espressa solo nelle cellule in via di differenziazione ha diversa attività a seconda dello stato di fosforilazione il suo prodotto in forma ipo- o de-fosforilata, presente in G0/G1, si lega: a fattori specifici della differenziazione

attivandoli a fattori specifici della trascrizione bloccandoli quando la cellula entra in S si fosforila e perde le funzioni di soppressore analogamente esistono mutazioni che fanno perdere la funzione di soppressore

p 53 (GUARDIANO DEL GENOMA)

E' una proteina nucleare (53 KDa) la cui sintesi viene stimolata da danni prodotti sulla catena del DNA. Controlla la riparazione del DNA danneggiato inducendo la trascrizione di numerosi geni:

che provocano il blocco del ciclo cellulare

che provocano il blocco della sintesi di DNA

coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA (DNA polimerasi) nell'indurre apoptosi

La proteina può essere per defosforilazione, o per mutazione

Inoltre la forma mutata può legarsi a quella normale inattivandola

Alcuni prodotti di oncogeni virali (DNA virus) possono legarsi a p53 inattivandola

GENI COINVOLTI NEI MECCANISMI DI RIPARAZIONE DEL DNA

Ad es. nello xeroderma pigmentoso, una malattia autosomica recessiva una evidente sensibilità alla luce solare è associata ad un'elevata incidenza di tumori cutanei, tra cui il carcinoma basocellulare, il carcinoma a cellule squamose e il melanoma. In questa malattia manca una endonucleasi, l'enzima capace di rilevare la irregolarità nella struttura della doppia elica causata dal dimero di pirimidina

GENI CHE INDIRIZZANO VERSO L'APOPTOSI

p53 indirizza verso l'apoptosi la cellula con gravi alterazioni del DNA

bcl2 sovraespresso in numerosi tumori, previene la distruzione delle cellule con DNA danneggiato mediata da p53

GENI COINVOLTI NEI PROCESSI DI ADESIONE CELLULARE

APC Il gene coinvolto nella poliposi adenomatosa familiare del colon.

La forma mutata del gene facilita la distruzione delle giunzioni aderenti e provoca alterazioni citoscheletriche

MECCANISMI DI ATTIVAZIONE DEGLI ONCOGENI

Vi sono tre tipi di meccanismi genetici per cui un oncogene può essere attivato

Traslocazione cromosomica - Amplificazione genica - Mutazione - Infezione virale

CAUSE GENETICHE TRASLOCAZIONI

Alterazioni cromosomiche di vario tipo e con distribuzione apparentemente casuale sono state descritte in moltissimi tumori, tuttavia nella maggior parte dei casi possono rappresentare alterazioni secondarie alla proliferazione tumorale

Sono però state di recente descritte alterazioni specifiche che si associano a tipi specifici di tumore

Queste alterazioni sono indubbiamente l'elemento o per lo meno uno degli elementi eziologici dell'insorgere della neoplasia

I tre esempi più noti sono le traslocazioni (t8:2, t8:14; t8:22) nel linfoma di Burkitt, la traslocazione t8:14 nel linfoma follicolare e la traslocazione t22:9 nella leucemia mieloide cronica. La traslocazione (t14:18) sposta il gene della catena pesante dell'immunoglobulina in prossimità dell'oncogene *bcl-2* causandone la iper-espressione. L'aumento della proteina *bcl-2* impedisce l'apoptosi mediata da p53 dei linfociti B producendo linfomi follicolari

Il protooncogene *abl* può essere traslocato dal cromosoma 9 al 22 (t9:22), dove si fonde con un altro gene per formare un ibrido *bcr-abl*, il cui prodotto è dotato di una attività chinasi molto elevata. In questo caso il mutamento del livello di espressione è quindi condizionato dalla formazione di una proteina anomala. Il protooncogene *abl* codifica per delle proteine non recettoriali sulla superficie interna della membrana cellulare. Come le proteine G, ricevono messaggi dai recettori dei fattori di crescita e li trasducono a chinasi che, fosforilando specifiche proteine, stimolano l'attività mitogena delle cellule. Il cromosoma 22 recante il gene ibrido *bcr-abl*, chiamato cromosoma Filadelfia, è presente nel 95% dei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica.

CAUSE GENETICHE

AMPLIFICAZIONE GENICA

Sono state descritte alterazioni cromosomiche che risultano in un aumento delle copie di un gene.

Tali alterazioni sono state descritte in tumori solidi umani e sono visibili con tecniche citochimiche.

Ad es. nel neuroblastoma è stata descritta l'amplificazione di circa 700 volte del gene *N-myc*, che codifica una delle proteine che vengono espresse nel ciclo cellulare.

in un terzo dei cancri mammari e ovarici è presente amplificazione del gene *erb-B* che codifica una proteina simile al recettore per l'EGF.

Analogamente alle alterazioni cromosomiche le mutazioni di uno o pochi AA possono produrre proteine con funzione alterata, aumentata o diminuita, o possono condizionarne una alterata espressione genica quando sono coinvolte le zone che la controllano.

Le tecniche di biologia molecolare hanno già permesso di identificare alcune di queste mutazioni e senza dubbio nei prossimi anni il numero di tali mutazioni aumenterà:

tra le mutazioni descritte vi sono mutazioni puntiformi nel gene *ras* che codifica per la proteina p-21 strettamente correlata con le proteine G

Una mutazione puntiforme è stata anche descritta nel gene *erb-B*

Numerose mutazioni sono state descritte nel gene che codifica il gene soppressore tumorale p53.

Disponiamo anche di evidenze indirette come ad es.

Gli agenti mutageni sono anche cancerogeni

Situazioni in cui i meccanismi di riparazione del DNA sono alterati (ad es. Xeroderma pigmentoso) hanno una incidenza aumentata di tumori.

Normali fattori di crescita diventano oncogeni per mutazione.

CAUSE GENETICHE

ANOMALIE CROMOSOMICHE COSTITUZIONALI

Vi sono diverse anomalie cromosomiche ereditabili, le più note sono la poliposi del colon, i tumori di Wilms (tumori renali del bambino) e il retinoblastoma

L'ipotesi di Knudson sulla genesi del retinoblastoma (ipotesi delle 2 mutazioni) prevede la perdita della eterozigosia a causa del difetto cromosomico ereditato a cui segue una mutazione in grado di inattivare anche il secondo allele. I casi sporadici potrebbero essere determinati da due mutazioni somatiche acquisite.

GENE DEL RETINOBLASTOMA

Il retinoblastoma è sporadico nel 60% dei casi ed ereditario nel rimanente 40% . Nella sindrome ereditaria vi è anche un aumentato rischio (circa 200 volte) di sviluppare tumori mesenchimali, tra cui l'osteosarcoma

ONCOGENI, ONCOSOPPRESSORI E PROTEINE DEL CICLO CELLULARE COINVOLTE NEI TUMORI EREDITARI

TIPO DI TUMORE	GENE	ORGANI COINVOLTI
Retinoblastoma familiare	Rb	retina, ossa
Poliposi familiare	APC	intestino, colon
Tumore di Wilms	WT1	rene
C. familiare della mammella	BRCA1, BRCA2	mammella, ovaio, prostata
S. di Von Hippel-Lindau	VHL	rene, midollare surrene, vasi (emangioblastoma)
S. di Li-Fraumeni	p53	mammella, sist. ematopoietico, CNS
MEN 2	RET	ipofisi, midollare della tiroide, midollare del surrene

VIRUS ONCOGENI

L'eziologia virale di alcuni tumori degli animali è nota da molti anni

La trasmissibilità della leucosi del pollo per mezzo di un filtrato acellulare data al 1908

Nel 1910 Rous scoprì che il sarcoma del pollo aveva origine virale

Nell'uomo è difficile dire se i virus costituiscono una causa primaria di cancro, tuttavia vi sono chiare indicazioni di un loro ruolo nella cancerogenesi umana

I virus possibilmente implicati nella cancerogenesi umana sono alcuni virus a DNA e tra quelli a RNA solamente i retrovirus che hanno una fase del ciclo vitale a DNA.

I virus a RNA che causano le comuni malattie infettive come l'influenza, il morbillo ecc. non sono stati associati a sviluppo tumorale.

VIRUS ONCOGENI A DNA

I virus a DNA contengono due tipi di geni: quelli per gli eventi precoci (eventuale integrazione e replicazione del DNA virale) e quelli per gli eventi tardivi (sintesi delle proteine virali del capsido e per l'assemblamento del virione).

Nel fenomeno infettivo normale, tutto il ciclo riproduttivo del virus viene completato con la formazione di numerosi virioni, lisi cellulare e liberazione delle particelle virali

Nella trasformazione neoplastica avvengono invece solo gli eventi precoci:

1) Integrazione del DNA nel genoma cellulare

dipende del tipo di cellula infettata: l'intero genoma può essere integrato (anche in copie multiple), solo parte può integrarsi, oppure il genoma virale persiste sotto forma di episoma.

2) Uno o più geni virali codificano proteine che hanno un ruolo determinante nella trasformazione

3) Non sono presenti oncogeni nel genoma virale

Le proteine trasformanti devono essere continuamente espresse per mantenere lo stato neoplastico. I geni che dirigono la sintesi delle proteine trasformanti non hanno alcuna omologia con geni cellulari (a differenza degli oncogeni dei virus a RNA che hanno omologie con i proto-oncogeni cellulari)

Il meccanismo con cui i prodotti genici dei virus a DNA producono la trasformazione tumorale è soprattutto il legame e l'inattivazione delle proteine prodotte dai geni soppressori tumorali (p53 e retinoblastoma)

Questo è stato dimostrato per il poliovirus (incluso SV40), l'adenovirus ed il papillomavirus umano (HPV)

VIRUS ONCOGENI A DNA

Possono però anche attivare prodotti genici di proto-oncogeni attivatori. Ad esempio nel virus SV40, la trasformazione si è prodotta dall'antigene T medio che si lega alla proteina c-src e ne aumenta di 20 volte l'attività tirosin-chinasi. c-src è una proteina di membrana la cui attività chinasi varia durante il ciclo cellulare: è massima durante la fase mitotica mentre è minima durante l'interfase.

VIRUS ONCOGENI A DNA

HERPES VIRUS

Vi sono molti HERPES VIRUS oncogeni negli animali (ad esempio il virus della linfocitosi del pollo o malattia di Marek, per cui esiste dagli anni 50 un vaccino)

Vi sono sei HERPES VIRUS UMANI:

HSV1 (labialis)

HSV2 (genitalis)

CMV (citomegalovirus)

VZV (varicella-herpes Zoster)

EBV (Epstein Barr)

HMV6 (Human Herpes virus 6)

Il VZV non è stato in alcun modo associato al cancro, HMV6 è di scoperta molto recente ma vi sono indicazioni che possa avere un ruolo in alcuni linfomi, il CMV è stato associato al sarcoma di Kaposi nei pazienti con AIDS, HSV1 è stato associato al cancro della bocca, ma la associazione è debole.

Le principali associazioni sono tra l' HSV2 ed il carcinoma della cervice e l'EBV con il linfoma di Burkitt ed il carcinoma nasofaringeo.

HERPES VIRUS - HSV2

HSV2: l'associazione tra questo virus, responsabile delle infezioni erpetiche dei genitali ed il cancro della cervice si basa

- a) presenza di alta incidenza di cancro della cervice in donne con infezioni erpetiche
- b) presenza di un'alta incidenza di elevati livelli di anticorpi anti HSV in donne con cancro della cervice
- c) dimostrazione del DNA virale in alcune lesioni tumorali cervicali
- d) l'epidemiologia del carcinoma della cervice indica che la trasmissione sessuale è coinvolta nella sua eziologia. E' più comune nelle donne che hanno avuto rapporti sessuali precoci ed in quelle che hanno partner sessuali multipli.
- e) I 'HSV2 (e anche HSV1) sono in grado di trasformare cellule animali in cultura e raramente anche cellule umane.

Tutte queste prove sono comunque indirette e attualmente si pensa che al massimo l'infezione svolge un ruolo di supporto.

HERPES VIRUS – EBV

La maggior parte degli adulti sono EBV sieropositivi, data la frequenza di infezioni lievi e non specifiche (nel bambino piccolo) e della stessa mononucleosi (nel giovane adulto). Il virus però è in grado di trasformare i linfociti umani B in coltura e causa linfoma in alcuni primati.

In tre particolari situazioni virus viene associato ai tumori.

Linfoma di Burkitt: è limitato all'Africa tropicale (non si verifica in africani che vivono al di fuori dell'area di endemia) e colpisce i bambini, è un linfoma dei B linfociti. Il DNA virale è stato rilevato in > 90% dei casi. I linfomi dei B-linfociti, compreso quello di Burkitt, hanno una caratteristica anomalia cromosomica, la traslocazione dell'oncogene C-Myc dal cromosoma 8 ad uno dei cromosomi coinvolti nella sintesi delle catene delle immunoglobuline.

Carcinoma nasofaringeo si verifica in Asia sud-orientale (soprattutto nella Cina sud-orientale) o in persone di quelle regioni che vivono in altre zone. Il virus è stato identificato nelle cellule del carcinoma nasofaringeo, praticamente in tutti i pazienti, e specifici geni virali vengano espressi in queste cellule. Il virus è stato però anche identificato in soggetti normali.

Linfomi dei B-linfociti in pazienti immuno soppressi: sequenze del DNA virale sono state ritrovate in circa il 50 % dei casi.

PAPILLOMA VIRUS (HPV)

Negli animali i virus causano papillomi degli epitelii squamosi (cute, esofago) e della vescica, adenomi degli epitelii squamosi.

Una quota significativa di questi tumori benigni progredisce verso la malignità

Nell'uomo il papilloma virus induce lesioni benigne dell'epitelio squamoso (l'infezione virale si produce solo in cellule che sono in fase terminale di differenziazione): verruche cutanee, papillomi laringei e condilomi acuminati (verruche genitali) della vulva e cervice uterina, del pene e della regione perianale.

Occasionalmente i papillomi laringei ed i condilomi acuminati vanno incontro a trasformazione maligna in carcinoma a cellule squamose.

Sequenze del DNA di alcuni ceppi, in particolare il 16 ed il 18, sono stati trovati nel 70-90% dei tumori cervicali intraepiteliali e nel carcinoma invasivo della cervice uterina.

Il meccanismo con cui il papillomavirus 16 (HPV 16) produce la trasformazione neoplastica si basa sull'interazione tra proteine virali e prodotti dei geni soppressori tumorali. Infatti il virus, che si mantiene durante l'infezione in forma episomica, produce due proteine chiamate E6 ed E7 che sono direttamente coinvolte nella genesi tumorale. E6 interagisce con la proteina p53 e la indirizza verso una rapida degradazione. E7 interferisce nel complesso che si forma tra prodotto del gene del retinoblastoma ed i fattori di trascrizione cellulare (E2F).

POLIOMA VIRUS

Polioma virus: è solo un virus animale, ed induce tumori nei topi

SV-40: è uno dei pochi virus capace di trasformare le cellule umane in cultura.

Non è stato di per sé associato a nessun tumore umano, sebbene molte persone siano state infettate dal virus che contaminava i primi lotti di vaccino antipolio.

Tuttavia due virus strettamente correlati all' SV-40, BK e JC, sono stati isolati dai pazienti con leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Anche BK e JC trasformano le cellule umane in cultura ed inducono tumori negli animali (leucemie, linfomi, sarcomi).

La struttura del polioma virus e dell' SV-40 è stata completamente delucidata ed i geni responsabili della trasformazione sono stati clonati.

VIRUS DELL'EPATITE B (HBV)

La correlazione con il carcinoma epatico primitivo è puramente epidemiologica.

Il rischio di cancro aumenta di 200 volte in soggetti che hanno contratto l'infezione.

Il genoma del virus è stato riscontrato nei tumori epatici (ma anche in pazienti cirrotici).

Il virus non cresce in culture cellulari e non provoca la loro trasformazione.

ADENOVIRUS

Alcuni sono oncogeni negli animali.

Nell'uomo, per ora non è stata descritta alcuna associazione con tumori.

Sono tuttavia capaci di trasformare cellule umane in cultura.

VIRUS ONCOGENI A RNA RETROVIRUS

Costituiscono un gruppo eterogeneo di virus umani ed animali che, tranne per i virus HIV (HIV1 e HIV2) responsabili dell'AIDS, non sono associati ad alcuna patologia infettiva.

Producono molti tumori nell'animale, ad es. il tumore mammario nel topo (MMTV), leucemia e sarcomi in molte specie (virus del sarcoma di Rous).

Nell'uomo vi sono prove evidenti che sono associati almeno ad un tipo di leucemia, la leucemia acuta a cellule T, osservata in Giappone e nei Caraibi.

Questa malattia è sostenuta principalmente dal virus HTLV-I, più raramente da un secondo virus, HTLV-II.

Il virus HTLV-I è capace di trasformare in vitro i linfociti umani stimolati dall'interleuchina-2.

Il virus è endemico nei Caraibi e nel sud del Giappone. In queste aree una sostanziale proporzione della popolazione è portatrice del virus, ma una percentuale relativamente piccola sviluppa la malattia tumorale.

RETROVIRUS

I retrovirus sono costituiti da una doppia copia di un filamento di RNA (a singola catena), che durante la replicazione virale viene trascritto dalla trascrittasi inversa e si integra nel genoma.

In questa forma nota come provirus i geni virali rimangono integrati per sempre nel DNA cellulare.

Si duplicano con il DNA cellulare e non portano a morte la cellula (nel caso dei virus oncogeni) rilasciando il virus per gemmazione.

I retrovirus si possono dividere in tre classi:

- a) a trasformazione lenta
- b) a trasformazione veloce
- c) i virus umani HTLV-I, HTLV II (HIV 1e HIV 2)

VIRUS ONCOGENI A RNA RETROVIRUS LENTI

I virus a trasformazione lenta (MMTV, virus della leucosi aviaria, alcuni virus della leucemia del topo) sono in grado di replicarsi completamente, hanno bisogno molto tempo per sviluppare la neoplasia e di solito non agiscono in cellule coltivate in vitro. Queste proprietà sono spiegate dalla struttura del loro genoma e dal meccanismo d'integrazione. La struttura è la seguente:

Gag = gene che codifica le proteine strutturali

Pol=gene che codifica la trascrittasi inversa Env=gene che codifica le proteine dell'involucro

U3-U5=sequenze uniche che contengono gli elementi regolatori della trascrizione virale

R = sequenze ripetute terminali

Quando avviene l'integrazione si verifica la duplicazione delle sequenze U che formano quelle che vengono definite long terminal repeats (LTRs).

Queste regioni sono i promoters virali e costituiscono le regioni chiave per la trasformazione neoplastica, che infatti può avvenire per integrazione solo di queste regioni.

Il meccanismo oncogenetico si basa sul fatto che una regione LTR promuova la continua espressione di un gene cellulare (proto-oncogene) coinvolto nei meccanismi di crescita cellulare.

L'integrazione del virus nel genoma avviene a caso, quindi una velocità di replicazione veloce favorisce la possibilità che il promoter virale avvenga in una posizione sufficientemente vicina al proto-oncogene cellulare da controllarne l'espressione.

Non sono noti virus umani di questo tipo.

VIRUS ONCOGENI A RNA

RETROVIRUS VELOCI

I virus veloci sono molto efficienti nella trasformazione neoplastica. Includono i virus della leucemia e del sarcoma acuto del roditore e degli uccelli.

Di solito non sono in grado di replicarsi autonomamente, ma è necessaria la coinfezione con un virus "helper" che codifichi le proteine mancanti perché una

delezione parziale dei geni virali ha permesso l'inserzione di geni cellulari, detti oncogeni virali (V-*onc*) la cui espressione è sotto il controllo dei LTR. V-*onc*, di solito è un omologo di un gene che ha una funzione nella proliferazione cellulare e funziona in tutte le cellule infettate indipendentemente dalla posizione. I tumori che ne derivano sono quindi policlonali. Non sono stati identificati virus umani di questo tipo.

VIRUS ONCOGENI A RNA RETROVIRUS UMANI

I virus umani HTLV I e II (e HIV 1 e 2 che però hanno solo una debole associazione con neoplasie: ad es. sarcoma di Kaposi) appartengono ad una categoria separata, le cui caratteristiche oncogeniche non sono ancora ben definite.

HTLV I e II producono rapidamente la trasformazione in cultura di T linfociti anche se non stimolati con la interleuchina 2.

E' probabile che il meccanismo di induzione della neoplasia coinvolga l'espressione dell'IL-2 e dei suoi recettori.

Nell' HTLV-1 il gene *tax* stimola il promoter di IL-2 e del suo recettore, il gene *rex* stabilizza l' mRNA del recettore dell'IL-2.

La malattia associata all'HTLV I (più raramente dall'HTLV II) sembra sia una leucemia \linfoma caratterizzata da un decorso aggressivo.

Vi è un' area di endemia del virus nel sud del Giappone e in parte dei Caraibi dove una sostanziale proporzione della popolazione è portatrice del virus.

In queste zone, sebbene solo una piccola percentuale della popolazione si ammali, quasi tutte le neoplasie delle cellule T sono HTLV positive. Al contrario negli Stati Uniti solo una piccola percentuale delle neoplasie sono positive.

CANCEROGENESI CHIMICA

Lo studio della cancerogenesi chimica è iniziato da osservazioni epidemiologiche effettuate nell'uomo nel 700. (Tumori scrotali degli spazzacamini, descritti da Sir Percivall Pott)

L'induzione dei tumori sperimentali è stata effettuata per la prima volta nel 1915 (spennellatura di catrame nei conigli).

Da allora le osservazioni epidemiologiche e sperimentali si sono moltiplicate, tuttavia solo in casi eccezionali uno specifico agente cancerogeno può essere identificato come causa della malattia.

Anche nel tumore da fumo di sigaretta è difficile stabilire quale o quali sostanze chimiche, delle centinaia prodotte dalla combustione, siano in realtà gli agenti cancerogeni.

DEFINIZIONE DI CANCEROGENICITA' DI UNA SOSTANZA CHIMICA

L'identificazione di un agente cancerogeno chimico è estremamente importante in quanto composti chimici vengono ampiamente utilizzati sia nell'industria alimentare che ovviamente in quella farmaceutica e cosmetica.

D'altra parte l'esecuzione delle prove di cancerogenicità è lunga, costosa e i risultati sono spesso di difficile interpretazione.

Le diverse specie animali sono sensibili in modo molto specifico ai cancerogeni, ad es. la 2-naftil-amina produce tumori vescicali nell'uomo e nel cane (ad alte dosi) ma non nei roditori.

All'opposto alcune sostanze sono tumorigene solo in alcune specie animali (MAP, nel cane Beagle).

Alcuni agenti chimici possono essere solo promotori, ma non di per sé cancerogeni.

La via di somministrazione è determinante come la dose.

DEFINIZIONE DI CANCEROGENICITA' DI UNA SOSTANZA CHIMICA

In pratica la valutazione del potenziale di carcinogenicità di un nuovo prodotto si basa su diversi elementi valutativi

a) Tests nell'animale (in più specie animali) protratti per almeno due anni.

La valutazione deve tenere conto delle frequenze di tumori spontanei nella specie e nel ceppo studiato. La dose utilizzata è di solito nell'ambito intermedio-alto di quelle utilizzate negli studi di tossicologia.

b) Tests "in vitro" di mutagenesi su batteri o su cellule in cultura di mammiferi, con e senza attivazione metabolica.

c) Osservazioni epidemiologiche (se esistono) sull'esposizione umana al composto.

CANCEROGENESI CHIMICA MECCANISMO D'AZIONE

Varia nelle diverse classi di cancerogeni e spesso non è nota.

Nei casi in cui conosciamo il meccanismo d'azione si verifica quasi sempre l'interazione con il DNA che può produrre lesioni o alterazioni cromosomiche:

rottture di un singolo o di entrambi i filamenti

alchilazione o specifiche alterazioni di singole basi

inserzioni o delezioni di basi o trasposizioni di segmenti cromatidici

ponti 'cross-links' tra- o intra-filamento

la cellula di solito riconosce il danno cromosomico e cerca di ripararlo con enzimi costitutivi o indotti dal danno chimico

La riparazione può essere:

a) Senza errore - ripristino del DNA normale (error free)

b) Con introduzione - formazione di DNA alterato da errori (error prone)

morte cellulare

pro-cancerogenesi

La conseguenza della lesione dipende in qualche misura dello stato del ciclo cellulare: è maggiore quando la cellula entra subito in mitosi.

I cancerogeni molto spesso per essere attivati devono essere metabolizzati in composti più attivi: tali composti si formano soprattutto per azione delle ossidasi P-450 microsomiali del fegato, enzimi normalmente coinvolti nel metabolismo dei farmaci. I metaboliti generati dal sistema microsomiale epatico possono poi venire ulteriormente modificati da altri enzimi.

Ogni cancerogeno ha un suo spettro di tessuti bersaglio spesso limitato ad un singolo organo. La base di tale specificità non è ben nota.

Specie, ceppo, sesso dieta possono influenzare l'effetto dei carcinogeni.

Prodotti organici

Idrocarburi policiclici

Amine aromatiche

Agenti alchilanti

Derivati anilini

Azo composti

Prodotti inorganici

Arsenico

Asbesto

Ferro

Cromo

Nichel

Berillio

Cobalto

Carcinogeni non genotossici

CARCINOGENESI CHIMICA PRODOTTI ORGANICI

Idrocarburi policiclici aromatici

Sono derivanti dal catrame (cioè il residuo di combustione ad alta temperatura che deriva soprattutto da carbon fossile e petrolio), sono tra i cancerogeni meglio studiati. A questa classe appartengono il benzopirene, il dibenzoantracene, il 3-metilcolantrene.

Sono costituiti da sostanze con più anelli benzilici condensati: la cancerogenicità appare nei composti a 4 o 5 (più marcata) anelli benzilici.

I composti di questa classe devono subire attivazione metabolica.

I composti più attivi sembra derivino dalla formazione di epossidi.

Hanno un ampio spettro di organi bersaglio e provocano la crescita tumorale nel punto di applicazione.

Sperimentalmente lo specifico tumore varia quindi dal punto di applicazione.

applicazione cutanea: epitelioma

applicazione i.m. o s.c.: sarcoma

introduzione per os: adenocarcinomi intestinali e gastrici

introduzione i.v.: tumori polmonari per piccoli emboli che si formano nell'organo.

PRODOTTI ORGANICI

Idrocarburi policiclici aromatici

Vi sono però alcuni esempi di tumori a distanza, ad es. leucemie e tumori mammari dopo applicazione cutanea.

Non solo gli idrocarburi policiclici sono responsabili della cancerogenesi del catrame; altri agenti cancerogeni sono infatti contenuti nel prodotto di combustione (derivati del fluorene, composti acridinici, carbazoli) e hanno un ruolo:

a) nella patologia professionale

tumori degli spazzacamini, dei pescatori con reti catramate

tumori dei lavoratori della pece

tumori degli addetti alla asfaltatura e alla distillazione del carbone per preparare gas illuminante

b) nel fumo

La combustione del tabacco produce una certa quantità di catrame che varia in funzione della qualità di tabacco, della concia ecc.

Venti sigarette producono in media 400 mg di catrame. Inoltre il fumo produce sostanze irritanti che possono agire da promotori a livello polmonare.

nell'inquinamento ambientale

La combustione di gasolio, benzina

d) contaminanti dei cibi cotti ad alta temperatura

(grigliatura della carne, tostatura del caffè, ecc.)

Derivati dell'anilina (amine aromatiche)

Fanno parte di questo gruppo l'anilina, la benidina, la naftilamina, l'aminodifenile.

A differenza degli idrocarburi policiclici le amine aromatiche non agiscono nel punto d'ingresso dell'organismo ma soprattutto nelle vie di eliminazione producendo carcinomi della vescica.

Richiedono un lungo tempo d'azione (fino a 20 anni) e sono precedute da manifestazioni precancerose (papillomatosi vescicale).

La dimostrazione della cancerogenicità nell'animale si è rilevata alquanto difficile a causa della specie specificità.

Le amine aromatiche devono venire metabolizzate dai sistemi microsomiali epatici in N-idrossi derivati.

I metaboliti reagiscono direttamente con il DNA ad esempio la N-idrossi-2-naftilamina

Derivati dell'anilina (amine aromatiche)

L'esposizione a questi prodotti si verifica soprattutto nei lavoratori dell'industria dei coloranti, ma anche, con rischi molto più bassi, in quella della gomma, tessile ecc. dove i coloranti vengono impiegati.

È interessante notare che nell'animale sperimentale diete ricche di triptofano provocano un aumento della carcinogenicità vescicale.

azo composti

Contengono nella molecola due atomi di azoto uniti con un legame - N = N - ; quelli cancerogeni contengono anche anelli benzilici. Il gruppo azo è essenziale per la cancerogenicità, ma non tutti i composti con tale gruppo sono cancerogeni.

Determinano soprattutto tumori epatici (epatocarcinoma, colangiocarcinoma) dopo somministrazione orale o parenterale.

Fanno parte di questo gruppo composti che venivano usati ampiamente come coloranti alimentari come ad es. il 4-dimetilamino-arobenzene (DAB o giallo di burro)

composti alchilanti

Si definiscono con questo nome sostanze capaci di cedere gruppi alchilici (metilici, etilici ecc.) ad altri composti.

Non richiedono attivazione metabolica, tuttavia altri composti (ad esempio le nitrosamine ed il cloruro di vinile) vengono attivate metabolicamente in composti alchilanti.

Il prototipo di questa classe è l'iprite o "gas mostarda", ma un vasto numero di composti vengono usati nella chemioterapia anticancerosa per la loro capacità di bloccare le mitosi (cloranbucil, ciclofosfamide, cis-platino, metionina ecc.) o nei processi industriali (cloruro di vinile).

Va incluso anche in questo gruppo l'aflatossina B1 (che però deve venire attivato), un composto lattonico che viene prodotto dall'*aspergillus niger*, un fungo che contamina le derrate alimentari dei prodotti contenenti olio (arachide ecc.) nei paesi caldi.

È il più potente cancerogeno conosciuto.

Il meccanismo d'azione dei composti alchilanti sembra essere diverso a seconda che i composti siano mono o bifunzionali.

Nei composto monofunzionale si verifica alchilazione di specifiche basi del DNA. La alchilazione dell'O in posizione 6 della guanina ad es. è mutagena in quanto durante la duplicazione del DNA si verifica un appaiamento anormale con la timina invece che con la citosina.

Il danno può venir riparato da specifici sistemi enzimatici (numerosi enzimi sono coinvolti in questi processi).

Un sistema molto studiato è il prodotto del gene *ada* dell'E. Coli. Questa è un'alchil-trasferasi che lega irreversibilmente il gruppo metilico inserito sull'O-6 della guanina ripristinando la normale struttura. I composti plurifunzionali, come ad es. le mostarde azotate, la mitomicina C, creano ponti intramolecolari tra le catene di DNA. La riparazione di questi danni è più facilmente soggetto all'errore (error prone)

CANCEROGENESI CHIMICA PRODOTTI INORGANICI

Molti metalli o composti metallici possono indurre cancro (arsenico, ferro, cromo, nichel, berillio, cobalto ecc.) ma il meccanismo d'azione è poco noto.

I cationi divalenti, essendo elettrofili, possono interagire con le basi del DNA (guanine) o con i gruppi fosfato.

Molti tumori da metalli sono legati alla professione svolta.

Tra i meglio documentati vi sono i tumori indotti dall'arsenico negli addetti all'agricoltura esposti ad insetticidi contenenti arsenico. In questi soggetti vi è un'aumentata incidenza di tumori della pelle per contatto diretto o polmonari per inalazione.

L'arsenico tuttavia non è cancerogeno negli animali, mentre è mutageno nei tests 'in vitro' su batteri o cellule di mammifero.

COMPOSTI NON GENOTOSSICI

La genotossicità è indubbiamente il meccanismo principale di cancerogenesi della maggior parte dei composti chimici

Tuttavia vi sono prodotti come la diossina, Hepaclor che sono cancerogeni, ma la cui mutagenicità non è mai stata dimostrata nonostante i numerosi studi.

E' possibile che questi composti agiscano stimolando la proliferazione cellulare permettendo ad altri composti di agire come cancerogeni

CANCEROGENESI DA AGENTI FISICI

Gli agenti fisici cancerogeni considerati sono:

- le radiazioni ultraviolette
- le radiazioni ionizzanti
- l'asbesto
- i corpi estranei

RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

La radiazione ultravioletta (UV) è una porzione dello spettro elettromagnetico a corta lunghezza d'onda, adiacente alla zona del violetto della luce visibile.

Si dividono in: UV-A da 400 nm (limite inferiore del visibile) a 315 nm, UV-B da 315 a 280 nm; UV-C da 280 a 10 nm (completamente filtrata dall'atmosfera, viene prodotta artificialmente dalle lampade germicide)

Gli effetti della radiazione UV sulle cellule comprendono: l'inattivazione di enzimi, l'inibizione della divisione cellulare, la mutagenesi, la morte cellulare ed il cancro

L'effetto cancerogeno per le radiazioni naturali è stato dimostrato solo per radiazioni di lunghezza d'onda compresa fra 290 e 320 nm (UV-B)

L'effetto biochimico più importante della radiazione UV è la formazione di dimeri di pirimidina nella catena del DNA, sebbene anche altri fotoprodotti possano avere importanza.

I dimeri di pirimidina si possono formare tra due timine, tra due citosine o tra timina e citosina. La formazione di dimeri distorce l'asse del fosfodiesterio della doppia elica nella zona di ciascun dimero.

La riparazione del danno si basa su di un processo di escissione-resintesi del tratto di DNA danneggiato.

Nello xeroderma pigmentoso, una malattia autosomica recessiva una evidente sensibilità alla luce solare è associata ad un'elevata incidenza di tumori cutanei, tra cui il carcinoma basocellulare, il carcinoma a cellule squamose e il melanoma.

In questa malattia manca una endonucleasi, l'enzima capace di rilevare la irregolarità nella struttura della doppia elica causata dal dimero di pirimidina

RADIAZIONI IONIZZANTI

Le radiazioni X e gamma sono parte dello spettro elettromagnetico con lunghezza d'onda di circa 10^{-8} e con energia fotonica sufficientemente elevata per eccitare o espellere elettroni dalle loro orbite formando ioni.

Le radiazioni beta sono in realtà emissioni di elettroni e quelle alfa di particelle, neutroni e protoni.

In ogni caso il danno prodotto sulle molecole può derivare direttamente dalla ionizzazione o dall'attacco di radicali prodotti dalle molecole d'acqua circostanti.

L'entità della ionizzazione prodotta dipende dall'energia ceduta dalla radiazione al tessuto che è chiamato "linear energy transfer" (LET) che si misura in KeV/micron.

Il LET differisce tra le radiazioni, le particelle alfa hanno valori più alti delle radiazioni X, le radiazioni beta e gamma, hanno valori variabili in funzione dell'isotopo emittente

Le radiazioni ionizzanti inducono un ampio spettro di danni nel DNA: rotture di uno o di entrambi i filamenti, ponti tra ed intrafilamento, danni cromosomici (rotture, delezioni, cromosomi ad anello ecc.) o cromatidici, ma anche alterazioni di basi. Il danno causato ad un tessuto dipende dall'attività proliferativa di quel tessuto.

Come nel caso dei cancerogeni chimici vi è la possibilità di riparazione dei danni tramite diversi sistemi enzimatici. La riparazione 'error free' avviene però più frequentemente con rotture di un singolo filamento in cui il filamento intatto serve da stampo.

La possibilità di riparazione giustifica l'osservazione che la stessa dose di radiazioni refratta in più somministrazioni è meno dannosa di quanto non lo sia in un'unica applicazione.

Non è possibile stabilire con assoluta certezza che le mutazioni indotte dalle radiazioni o da una non corretta riparazione sono la causa prima (iniziazione) del

processo neoplastico, tuttavia esistono molte osservazioni epidemiologiche e sperimentali che accreditano questa possibilità.

La dose di radiazioni assorbita si misura in grays (Gy), che pari a 1 joule/kg. 1Gy= 100 rad (l'unità di misura precedentemente utilizzata)

La radioattività di fondo (1 mGy /anno) dovuta ai raggi cosmici, ai radionuclidi naturalmente presenti nell'ambiente, ecc. è probabilmente uno degli elementi che partecipano all'induzione del tasso mutageno naturale.

L'esposizione medica alle radiazioni varia a seconda dell'esame da alcuni microGy a 10-20 mGy

Mentre è chiaro dai dati epidemiologici che alte dosi di radiazioni producono cancro, non si sa se esiste una dose al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

ASBESTO

Non è definitivamente stabilito se i tumori associati all'esposizione all'asbesto debbano essere considerati da agenti fisici o chimici.

L'asbesto, materiale largamente utilizzato nell'edilizia, nella coibentazione e in varie industrie, comprende una famiglia di silicati fibrosi, molto simili tra loro, classificati come "serpentine" o "anfiboli".

Le serpentine, di cui il crisotilo è l'unico esempio di importanza commerciale, sono come fibre flessibili, mentre gli anfiboli, rappresentati principalmente dalla crocidolite e dall'amosite, sono rigidi e fini bastoncelli.

La deposizione delle fibre di asbesto nei polmoni dipende più dal loro diametro che dalla loro lunghezza.

Le fibre spesse (3-10 μm) si fermano nelle vie respiratorie superiori e sono responsabili della fibrosi polmonare, mentre quelle sottili (<0.25 μm) si depositano nelle vie aeree terminali e negli alveoli, si trovano più di frequente nella crocidolite e sono responsabili dei tumori.

Il tumore caratteristicamente associato con l'esposizione alle fibre di asbesto è il mesotelioma maligno delle cavità pleurica e peritoneale.

Questo tumore è estremamente raro nella popolazione generale, mentre è stato osservato nel 2-3% dei lavoratori fortemente esposti all'asbesto.

Il periodo di latenza, cioè l'intervallo tra l'esposizione e la comparsa del tumore, è di circa 20 anni, ma può essere anche il doppio.

E' probabile che i tumori riflettano lo stretto contatto tra membrane pleuriche e peritoneali e le fibre di asbesto ad esse trasportate dai vasi linfatici, tuttavia la patogenesi del mesotelioma associato all'asbesto è attualmente sconosciuta.

Vi è un' aumentata incidenza anche di tumori polmonari, in particolare il sinergismo con il fumo è forte, e forse anche di tumori gastrointestinali e laringei.

Le fibre di asbesto vengono inalate durante il lavoro in miniera, la fabbricazione e l'installazione di materiale isolante in asbesto, nelle vicinanze di fabbriche di asbesto, nell'aria contaminata negli edifici in riparazione o in demolizione, dai vestiti degli operai che manipolano l'asbesto.

CORPO ESTRANEO

Numerosi e vari sarcomi sono stati indotti nei roditori in seguito all'impianto di materiali inerti, come pellicole di plastica o metalliche, fibre varie (tra cui la lana di vetro), ecc.

La natura chimica di questi materiali non è una proprietà importante ai fini della cancerogenesi, dal momento che anche dischi di carbonio puro possono dare sarcomi.

Piuttosto, sono importanti le dimensioni, la levigatezza della superficie e la durata della permanenza dell'impianto.

Queste forme di tumore sono altamente specie-specifiche. Per esempio, ratti e topi sono molto suscettibili alla cancerogenesi da corpo estraneo, mentre i porcellini d'India sono molto resistenti.

L'uomo è di certo molto resistente, come è dimostrato dall'assenza di tumori in seguito all'impianto di protesi di plastica e di metallo.

Un caso speciale di possibile cancerogenesi da corpo estraneo sono i tumori associati a certe infestazioni parassitarie. Per esempio, da molto tempo si è correlato il carcinoma della vescica all'infezione a livello vescicale da *Schistosoma haematobium*

Non è chiaro se la comparsa del tumore rifletta la reazione da corpo estraneo in se stessa oppure la liberazione di sostanze cancerogene da parte del parassita.

IMMUNOLOGIA E TUMORI

Nella maggior parte delle neoplasie non vi sono antigeni tumore-specifici

L'immunosoppressione non aumenta l'incidenza di tumori, tranne nel caso di quelli di probabile origine virale

L'evidenza di una sorveglianza immunitaria, e cioè di un comune meccanismo per l'eliminazione di tutti i tumori allo stadio iniziale, è una evidenza indiretta e per molti versi debole, applicabile solo nel caso dei virus oncogeni a DNA, altamente antigenici

Il sistema immune ci protegge sostanzialmente solo dall'infezione virale

Esistono alcuni tumori, anche non virali, che esprimono antigeni tumore-specifici derivati da alterazione di geni tumorali. Tuttavia, nonostante la presenza di linfociti (B, T_H, T_C) che infiltrano i tumori, le risposte immunitarie contro le cellule tumorali sono deboli. Esiste infatti una disfunzione immunitaria nel soggetto portatore di tumore, il cui meccanismo non è ancora chiarito, che impedisce una efficace risposta citotossica. L'immunoterapia dei tumori, ancora largamente sperimentale, deve utilizzare tecniche di potenziamento della risposta contro gli antigeni tumorali

STADIAZIONE DEI TUMORI

Nel tentativo di predire il comportamento clinico di un tumore maligno e di stabilire i criteri di terapia, molti tumori vengono classificati secondo il grading citologico e istologico o secondo i protocolli di stadiazione che descrivono l'entità della disseminazione metastatica o tumorale.

La classificazione citologica/istologica si basa sul grado di anaplasia e sul numero delle cellule in proliferazione

La generale correlazione tra grading citologico e comportamento biologico di una neoplasia non è costante.

La scelta di una condotta chirurgica o la selezione della modalità di trattamento viene influenzata più dalla stadiazione clinica secondo l'estensione della diffusione del tumore.

I criteri comunemente utilizzati si basano sulle dimensioni del tumore, sull'estensione della crescita locale, sia all'interno che fuori dall'organo, sulla presenza di metastasi ai linfonodi e, infine, di metastasi a distanza. Questi criteri sono stati codificati nel sistema internazionale di stadiazione dei tumori TNM, dove T indica la grandezza della lesione primitiva, N il numero e la distribuzione delle metastasi linfonodali e M la presenza e l'estensione delle metastasi a distanza.

Sistema TNM per la stadiazione anatomica di un tumore

T = TUMORE PRIMARIO

T0 Nessuna evidenza di tumore primario

T1-4 Grado crescente di aumento delle dimensioni del tumore. Da non palpabile a palpabile con estensione extracapsulare

N = LINFONODI REGIONALI

N0 Nessuna evidenza di coinvolgimento linfonodale

N1-4 Grado crescente di presenza di cellule tumorali nei linfonodi.

M

=

<u>Tumor Markers</u>	<u>Cancer</u>	<u>Non - neoplastic Conditions</u>
HORMONES		
Human chorionic gonadotropin	Gestational trophoblastic disease, gonadal germ cell tumor	Pregnancy
Calcitonin	Medullary cancer of the thyroid	
Catecholamines	Pheochromocytoma	
ONCOFETAL ANTIGENS		
Alphafetoprotein	Hepatocellular carcinoma, gonadal germ cell tumor	Cirrhosis, hepatitis
Carcinoembryonic antigen	Adenocarcinomas of the colon, pancreas, lung, breast, ovary	Pancreatitis, hepatitis, inflammatory bowel disease, smoking
ENZYMES		
Prostatic acid	Prostate cancer	Prostatitis

METASTASI A DISTANZA

M0 Nessuna evidenza di metastasi

M1-4 Grado crescente di coinvolgimento metastatico

SISTEMA DI STADIAZIONE DI WHITMORE-JEWETT per il tumore prostatico

- A1(T1a) Tumore ben differenziato presente in pochi prelievi biotici da un lobo
- A2 (T1b) Maggiore coinvolgimento della ghiandola
- BIN (T2a) Palpabile, < di un lobo, circondato da tessuto normale
- B1(T2b) Palpabile, < di un lobo
- B2 (T2c) Palpabile, coinvolgimento dell'intero lobo o di entrambi
- C1 (T3a) Palpabile, estensione extracapsulare, non coinvolgimento delle vescicole seminali
- C2 (T3c) Palpabile, coinvolgimento delle vescicole seminali
- D (M1) Presenza di metastasi

MARKERS TUMORALI

Sono prodotti di alcuni tumori maligni che possono venire identificati nelle cellule o nei fluidi corporei

Sono prodotti che derivano dalla specializzazione funzionale della cellula d'origine

Il marker ideale dovrebbe permettere di identificare in modo sicuro una cellula maligna da una normale. Sfortunatamente tale marker non esiste

La presenza di una sostanza marker può servire ad identificare l'origine di un tumore poco differenziato. Questo in certi casi può avere importanza terapeutica

Esempi di markers tumorali sono i seguenti:

Le citocheratine (filamenti intermedi) sono markers istologici di differenziazione epiteliale

La maggior parte dei tumori del colon esprimono l'antigene carcinoembrionico (CEA), un antigene circolante

Alcuni carcinomi tiroidei mettono in circolazione la tireoglobulina, i tumori midollari la calcitonina

Alti livelli di HCG sono indicativi di tumori trofoblastici ed il dosaggio della gonadotropina corionica si usa per valutare l'effetto della terapia

Da Harrison 14th ed.

TUMORI

Il cancro è la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari

E' stato calcolato che il 30% degli abitanti degli Stati Uniti d'America svilupperanno un tumore

Attualmente la sopravvivenza globale a 5 anni è del 50%

I quattro più frequenti tipi di cancro sono in ordine decrescente :

- Polmone
- Mammella
- Colon-retto
- Prostata

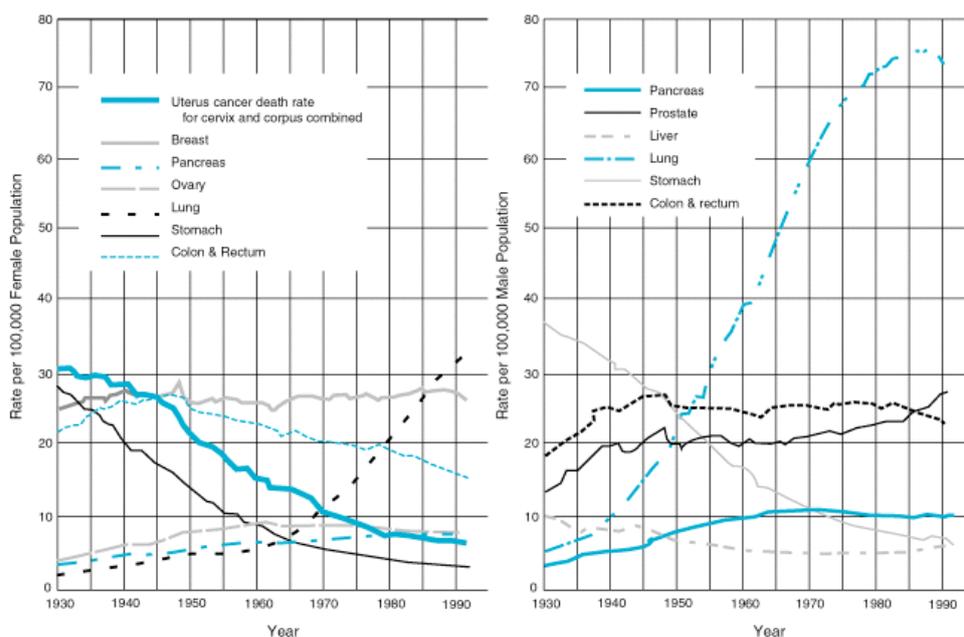


Figure 81-2. Sixty-year trend in cancer death rates for (A) women and (B) men, by site in the United States, 1930-1992. Rates are per 100,000 age-adjusted to the 1970 U.S. standard population. Note: Due to changes in the ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the liver are particularly affected by these coding changes. Denominator information for the years 1930-1967 and 1991-1992 is based on intercensal population estimates, while denominator information for the years 1968-1990 is based on postcensal recalculation of estimates. (From Parker SL et al, CA Cancer J)

Da Harrison 14th ed.

Caratteristiche	Tumori benigni	Tumori maligni
Struttura	<p>Il tessuto neoplastico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presenta cellule simili a quelle del tessuto di origine; • conserva in gran parte le caratteristiche morfologiche e funzionali del tessuto di origine; • è localizzato e facilmente individuabile. 	<p>Il tessuto neoplastico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presenta cellule molto diverse da quelle del tessuto di origine; • perde ogni caratteristica morfologica e funzionale del tessuto di origine; • è distribuito e difficile da individuare.
Crescita	<p>Espansiva: il tumore cresce lentamente, è ben delimitato e spesso contenuto in un <i>feltro</i> di fibre reticolari e collagene; si espande comprimendo i tessuti circostanti ma non si infiltra in essi.</p>	<p>Infiltrativa/Espansiva: il tumore non ha confini netti, e oltre a crescere di volume si infiltra nei tessuti circostanti, invadendoli.</p>
Velocità di crescita	Solitamente lenta.	Solitamente veloce.
Recidiva in loco (dopo intervento chirurgico)	No.	Spesso.
Metastasi a distanza	No.	Molto spesso.

D a n n i all'organismo	<p>Il tumore provoca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ingombro; • comprime i tessuti circostanti; • la funzionalità dell'organo colpito viene incrementata (iperfunzione). 	<p>Il tumore provoca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ingombro; • Diffusione di metastasi attraverso il sangue o la linfa; • infiltrazione di organi e tessuti vicini e loro progressiva distruzione. • cachessia neoplastica: grave debilitazione generale.
Prognosi	Normalmente fausta.	Normalmente infausta.

Metodologia

Maligno : con arteriografia selettiva, raggiungere la via arteriosa di alimentazione più idonea, poi, ivi raggiunta e a debita distanza, rilasciare il prodotto 1 a maggiore o totale inondazione del luogo obbligato al passaggio sanguigno verso e a beneficio neoplastico. (arterioso) Lo sconvolgimento proteico della matrice extracellulare ECM è notevole, integrine, enzimi e frazioni proteiche ne sono primariamente sconvolte, sottraendo alla cellula neoplastica recettori e sostanze indispensabili alla sua duplicazione, invasione tra i tessuti vicini (cannibalismo), adesione. Anche un'altra sostanza 2 può essere immessa subito dopo, al fine di aumentare il disagio alimentare cellulare, diminuendo di molto il flusso sanguigno arterioso, peggiorando in un modo invivibile l'ambiente circostante (spoglio di elementi vitali). Il procedere chimicamente prima che chirurgicamente come nell'uso della chemioterapia e/o radioterapia a scopo di riduzione della massa neoplastica, risulta vantaggioso poiché la dispersione cellulare avviene senza adesine metastatizzanti e altre integrine recettori stimolanti l'aggressività e la duplicazione. Caratteristica comune è la morte non apoptotica, quindi indotta unicamente per sottrazione di elementi vitali alla cellula neoplastica. Anche le cellule sane vicine soffrono ma la loro restituito è scontata dalla capacità riparativa cellulare del tessuto sano, ciò che alla cellula neoplastica manca. Risulta così impossibile alla cellula cancerosa, organizzarsi a proprio vantaggio nell' impiantarsi efficacemente altrove, senza formare a distanza la metastasi con relativa sua indispensabile neovascolarizzazione. Tuttavia anche la via infiltrativa è efficace, rispettando però una distanza di sicurezza per evitare spargimento cellulare neoplastico e, poi, in seconda battuta, raggiungere il centro o il corpo interno ancora vitale del tumore e depositare secondo ampiezza, cercando di non sciupare il prodotto in luoghi già precedentemente morti .

Benigno : L'infiltrazione al centro del danno capsulato è sufficiente. L'applicazione è legata all'ampiezza del centro, comunque fino a 1 cc di norma.

CAPITOLO XIX
Immunodeficienza
ID

CARATTERISTICHE CLINICHE COMUNI

Le sindromi da ID sono caratterizzate da incrementata suscettibilità alle infezioni, e talvolta da manifestazioni di autoimmunità e tumori del sistema reticolo-endoteliale. Le principali caratteristiche cliniche sono elencate :

Caratteristiche cliniche associate ad immunodeficienza.
Dati frequentemente presenti e altamente indicativi
Infezioni ricorrenti
Infezioni croniche
Agenti microbici inusuali
Incompleta risoluzione tra gli episodi infettivi o scarsa risposta alla terapia
Dati frequentemente presenti e moderatamente indicativi
Lesioni cutanee (eczema, candidosi, rash, seborrea, alopecia, verruche)
Diarrea cronica
Ritardo di crescita
Epatosplenomegalia
Anomalie ematologiche
Ascessi ricorrenti
Osteomieliti ricorrenti
Autoimmunità
Difetti di sviluppo
Dati associati con quadri specifici di immunodeficienza
Atassia
Teleangectasia
Nanismo ad arti corti
Endocrinopatie idiomatiche
Eczema

Albinismo parziale
Tetania
Trombocitopenia
Periodontite

Il tipo di infezione fornisce indizi importanti riguardo la qualità del difetto presente. Ad esempio, le otiti medie batteriche e le polmoniti ricorrenti sono comuni nelle agammaglobulinemie; l'infestazione intestinale da *Giardia lamblia*, inoltre, è una causa relativamente frequente di diarrea nei soggetti con deficit anticorpale. I pazienti con deficit dell'immunità cellulo-mediata, per contro, sono suscettibili ad episodi infettivi ricorrenti da miceti, protozoi ed alcuni tipi di virus, che possono presentarsi come polmoniti o infezioni croniche della cute, delle mucose o di altri organi. Le infezioni fungine e virali tendono a disseminarsi; molto comuni sono le polmoniti sostenute dal protozoo *Pneumocystis carinii* e le riesacerbazioni delle infezioni da virus erpetici. La varietà più grave di ID si realizza quando entrambi i versanti del sistema immunitario, umorale e cellulo-mediato, risultano contemporaneamente deficitari nello stesso individuo, in particolare nel bambino.

Principali infezioni nei pazienti con ID, raffrontate al tipo di deficit

Infezione	Difetto		
	Linfociti B	Linfociti T	Fagociti
Virus erpetici			
HSV 1 e 2	+	+++	
Varicella-Zoster	+	+++	
EBV		++	
CMV		+++	
Miceti			
Candida (cute e mucose)	+	+++	
Candida (sepsi)		+++	+++
Cryptococco		+++	
Histoplasma		+++	
Protozoi			
<i>Giardia</i>	+++		
<i>Toxoplasma</i>		+++	
<i>Pneumocystis carinii</i>	+	+++	
Criptosporidio	+	+++	
Batteri			
Streptococco, stafilococco	+++		+++
Micobatteri tbc		+++	
Micobatteri atipici		+++	

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Le ID primitive (IDP) sono abitualmente classificate sia in base alla modalità di trasmissione che al compartimento del SI coinvolto (linfociti-B, linfociti-T, cellule accessorie). L'identificazione delle IDP data da circa mezzo secolo: in precedenza, l'elevata mortalità infantile rendeva difficile il riconoscimento di patologie di questo tipo. La classificazione maggiormente usata tuttora è quella formulata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità :

Classificazione delle immunodeficienze primitive secondo l'OMS

Immunodeficienze combinate

Immunodeficienza combinata grave (SCID)

Legata al cromosoma X

Autosomica recessiva (agammaglobulinemia " tipo svizzero ")

Deficit di adenosina deaminasi (ADA)

Deficit di purina nucleoside fosforilasi (PNP)

Deficit di espressione di molecole di classe II del MHC

Disgenesia reticolare

Deficit di CD3g o CD3e

Deficit di CD8

Immunodeficienze con prevalente deficit di anticorpi

Agammaglobulinemia legata al cromosoma X

Sindrome da iper-IgM (deficit di Ig con aumento di IgM)

Legata al cromosoma X

Altri tipi

Delezioni dei geni delle catene pesanti delle Ig

Deficit di catena k

Deficit di IgA

Deficit selettivo di sottoclassi di IgG (con o senza deficit di IgA)

Immunodeficienza comune variabile (CVID)

Deficit anticorpale con immunoglobuline normali

Ipgammaglobulinemia dell'infanzia

Altre sindromi da immunodeficienza ben definite

Sindrome di Wiskott-Aldrich

Atassia-teleangectasia

Anomalia di DiGeorge

Immunodeficienze associate ad altre malattie

Instabilità cromosomica o difetti di riparazione
Sindrome di Bloom
Anemia di Fanconi
Sindrome ICF
Sindrome della rottura di Nijmegen
Sindrome di Seckel
Xeroderma pigmentosum

Difetti cromosomici

Sindrome di Down
Sindrome di Turner
Anelli e delezioni del cromosoma 18
Anomalie scheletriche
Nanismo ad arti corti
Ipoplasi di cartilagini e capelli
Immunodeficienza con ritardo generalizzato della crescita
Displasia immunoossea di Schimke
Immunodeficienza con assenza dei pollici
Sindrome di Dubowitz
Ritardo della crescita, anomalie facciali e immunodeficienza
Progeria (sindrome di Hutchinson-Gilford)

Immunodeficienza con difetti dermatologici

Albinismo parziale
Discheratosi congenita
Sindrome di Netherton
Acrodermatite enteropatica
Displasia ectodermica anidrotica
Sindrome di Papillon-Lefevre

Difetti metabolici ereditari

Deficit di transcobalamina 2
Acidemia metilmalonica
Oroticoaciduria ereditaria di tipo 1
Deficit di carbossilasi biotino-dipendente
Mannosidosi
Glicogenosi di tipo 1b
Sindrome di Chédiak-Higashi
Ipercatabolismo delle immunoglobuline
Ipercatabolismo familiare
Linfangectasia intestinale

Altro

Sindrome da iper-IgE
Candidosi mucocutanea cronica
Ipo- o asplenia ereditaria o congenita
Sindrome di Ivermark

Alla classificazione dell'OMS, in questi ultimi anni, si affianca un criterio classificativo più moderno, basato sui difetti molecolari e sulle sottostanti alterazioni genetiche. Le conoscenze sulla biologia molecolare dei difetti immunitari che si sono accumulate nel corso degli ultimi 10 anni ormai consentono di abbozzare una classificazione molecolare che probabilmente in futuro andrà a sostituire i precedenti criteri classificativi.

In sintesi

Immunodepressione

condizione di un soggetto che si trovi ad avere ridotte difese immunologiche per cause differenti, per esempio in corso di infezioni anergizzanti, malattie croniche o trattamenti chemioterapici antitumorali che alterano la vita dei linfociti

Anergia

assenza di risposta immunologica dell'organismo verso un antigene. È conseguenza di un'alterazione dell'immunità cellulo-mediata, dovuta prevalentemente all'intervento dei linfociti T, che impedisce all'organismo di difendersi da agenti estranei. Può essere una condizione congenita, ossia presente sin dalla nascita, o può manifestarsi in seguito a un'infezione (morbillo, tubercolosi, mononucleosi infettiva, AIDS), all'assunzione di farmaci, alla presenza di febbre, o essere associata ad altre malattie, quali linfoma o sarcoidosi.

Sistema immunitario

complesso sistema in grado di garantire all'organismo umano, mediante la produzione di anticorpi specifici e altri sofisticati meccanismi, l'immunità, cioè un'efficace difesa contro l'aggressione da parte di microrganismi patogeni o da parte di altre sostanze estranee. Il sistema immunitario, in parte innato e in parte adattativo, svolge una funzione essenziale nella difesa contro le malattie infettive e più in generale nell'azione di conservazione dell'integrità dell'organismo.

Immunità

condizione grazie alla quale l'organismo umano è in grado di combattere gli agenti infettivi (virus , batteri , funghi , protozoi). L'immunità comprende due diverse forme:

- 1) l'immunità innata
- 2) l'immunità adattativa

1) L'immunità innata funziona come prima linea di difesa verso gli agenti infettivi. I suoi elementi principali sono la cute e gli epitelii che rivestono le vie respiratorie, digestive, riproduttive e urinarie, cellule del sangue quali macrofagi, cellule natural killer, leucociti polimorfonucleati, e sostanze quali i fattori del complemento e il lisozima (enzima presente in molti tipi di secrezione, e in grado di distruggere la parete cellulare di molti batteri). Questa forma di immunità innata è anche detta naturale o congenita.

2) Se un agente infettivo riesce a superare i meccanismi di difesa dell'immunità innata, viene chiamata in causa l'immunità adattativa (nota anche come immunità acquisita), che è in grado di produrre una risposta immunologica specifica, della quale l'organismo conserva una memoria (cioè se a distanza di tempo viene nuovamente a contatto con quell'agente infettivo, l'organismo risulterà immune e quindi protetto). Gli elementi fondamentali dell'immunità acquisita sono i linfociti e gli anticorpi . La specificità e la memoria dell'immunità acquisita sono sfruttate nelle vaccinazioni (vedi immunizzazione).

Linfociti

tipo di leucociti , delle dimensioni di 7-12 μm , con un nucleo rotondeggiante, un citoplasma scarso e pochi granuli. Nel sistema immunitario hanno il compito di reagire in modo specifico nei confronti di qualsiasi agente estraneo, o antigene . Ogni linfocito possiede sulla membrana un recettore per l'antigene con una sola capacità combinatoria: ciò significa che è in grado di riconoscere e legarsi a uno solo dei tantissimi antigeni che potrebbero penetrare nell'organismo. La specificità del riconoscimento dell'antigene rimane immutata durante la vita del linfocito, il quale, una volta riconosciuto l'antigene, trasmette la specificità antigenica alle cellule- clone in cui si riproduce: questa espansione cellulare determina l'aumento del numero dei linfociti capaci di reagire verso quel determinato antigene. Ma non è solo la specificità del riconoscimento dell'antigene a conferire ai linfociti il ruolo assolutamente speciale che essi svolgono nella difesa dell'organismo. Infatti, in seguito al riconoscimento dell'antigene, che genera una risposta immunitaria primaria, alcuni linfociti vivono per lungo tempo conservando una memoria del riconoscimento antigenico. I linfociti-memoria, che hanno già riconosciuto l'agente infettivo, venendo nuovamente a contatto con lo stesso antigene danno origine a una risposta immunitaria, detta secondaria, molto più rapida e intensa. Al contrario degli altri leucociti responsabili di una risposta immunitaria aspecifica, innata, i linfociti innescano una risposta immunitaria specifica, che utilizza meccanismi di difesa basati sul riconoscimento dell'invasore e definiti come adattativi. Le due caratteristiche della risposta immunitaria adattativa (specificità e memoria), oltre a conferire l'immunità naturale da malattie infettive, rendono possibile la profilassi delle malattie infettive attraverso la vaccinazione . I linfociti circolano nel sangue e nel sistema linfatico controllando ogni distretto dell'organismo. Dal punto di vista morfologico i linfociti sembrano una popolazione omogenea, mentre dal punto di vista funzionale sono distinti in due principali tipi, i linfociti B e T, ai quali si aggiungono i linfociti „non B e non T“ (o „cellule nulle“), per esempio, le cellule natural killer.

I linfociti T. Prendono nome dal fatto che, dopo essere stati prodotti nel midollo osseo (vedi linfoblasto), migrano nel timo, dove avviene la loro maturazione, consistente in una serie complessa di eventi cellulari e molecolari, nota come educazione timica, per cui i linfociti T imparano a riconoscere le cellule dell'organismo. Si evita così che, una volta maturati ed entrati in circolo, possano reagire contro cellule dell'organismo di cui fanno parte, distruggendole. Il riconoscimento degli antigeni da parte dei linfociti T avviene tramite un recettore di membrana chiamato T_i , formato dall'associazione di due catene glicoproteiche diverse, unite da un legame disolfuro. I linfociti T maturi possono essere divisi in due tipi fondamentali: T helper (aiutanti) e citotossici o soppressori. I linfociti T helper per riconoscere l'antigene devono venire in contatto con cellule macrofagiche che „presentino“ loro l'antigene. I macrofagi che presentano l'antigene possono, per esempio, fagocitare una struttura estranea, digerirla tramite enzimi nei vacuoli di fagocitosi e demolire la struttura antigenica. Alla fine i frammenti di antigene digerito verranno esocitati ed esposti sulla superficie cellulare del macrofago. Quando viene in contatto con il macrofago, il linfocito T helper può riconoscere specificamente i frammenti della struttura antigenica demolita ed esposta all'esterno: questo evento attiva il linfocito T helper, che quando reincontra la struttura antigenica secerne una interleuchina-2. A sua volta, l'interleuchina-2 secreta dai linfociti T helper attiva quei linfociti T citotossici che abbiano anch'essi riconosciuto lo stesso antigene, inducendoli a dividersi e a dare origine a un clone di cellule citotossiche, capaci di uccidere specificamente tutte le

Chemioterapia oncologica

(o antitumorale), complesso delle terapie farmacologiche, e delle tecniche impiegate nella loro somministrazione, utilizzate nella cura dei tumori . La terapia con farmaci antineoplastici ha lo scopo di arrestare la proliferazione delle cellule tumorali nell'intero organismo, ma soprattutto a livello delle localizzazioni secondarie, cioè delle metastasi .

Gli effetti collaterali

I farmaci antitumorali (o antiblastici) possono avere diversi punti d'attacco nella cellula: in genere si distinguono diverse classi di farmaci come gli antimetaboliti (-fluoruracile), gli alchilanti (ciclofosfamide), antibiotici (adriamicina), sostanze varie (cisplatino), ma in ultima analisi il bersaglio dei farmaci è costituito dal DNA delle cellule tumorali. I farmaci attualmente in uso non consentono però di esercitare un'azione specificamente diretta contro le cellule tumorali: colpiscono genericamente tutte le popolazioni cellulari in fase di attiva replicazione, quindi anche le cellule sane (seppure in misura minore rispetto a quelle neoplastiche) e nella fattispecie quelle di tessuti ad alto ritmo proliferativo, come il midollo osseo , la mucosa orale e gastrointestinale , il bulbo pilifero , l' ovaio e il testicolo . La chemioterapia oncologica sarà tanto più efficace quanto maggiore sarà il rischio di effetti collaterali , rappresentati da: diminuzione dei globuli bianchi , dei globuli rossi e delle piastrine (prodotti dal midollo osseo); irritazioni della mucosa della bocca e del palato; nausea , vomito , diarrea (per l'effetto sull'apparato digerente); irregolarità mestruali; caduta dei capelli per l'azione sui bulbi piliferi. Allo scopo di minimizzare per quanto è possibile questi inconvenienti, sono state messe a punto particolari strategie di somministrazione della terapia. In primo luogo la chemioterapia oncologica viene effettuata in modo intermittente, secondo schemi che prevedono cicli curativi della durata di alcuni giorni, alternati a intervalli di riposo fino a 3-4 settimane: in tal modo si consente alle popolazioni cellulari normali, inevitabilmente colpite dal trattamento, di riprendersi tra un ciclo e l'altro a scapito delle cellule tumorali, generalmente più lente a recuperare il danno subito. Per ridurre ulteriormente gli effetti secondari della terapia si ricorre all'associazione di più farmaci antitumorali (polichemioterapia), aumentando l'azione globale grazie a differenti meccanismi d'azione, e diminuendo nel contempo la tossicità.

Applicazioni della chemioterapia oncologica

Con schemi di questo tipo è possibile a tutt'oggi curare molti tumori, tra cui le leucemie dei bambini, i linfomi di Hodgkin e alcuni linfomi non-Hodgkin , il tumore renale di Wilms e i tumori del testicolo . Risultati inferiori ma degni di nota sono raggiungibili nel carcinoma della mammella , in quello dell'ovaio e nel tumore polmonare a piccole cellule (microcitoma). In alcuni casi la chemioterapia oncologica viene utilizzata a scopo precauzionale (chemioterapia oncologica adiuvante) dopo l'intervento chirurgico di asportazione del tumore, allo scopo di eradicare eventuali metastasi microscopiche già disseminate all'atto dell'operazione. Questo tipo di strategia ha fornito finora buoni risultati nel carcinoma della mammella, del testicolo e forse del colon-retto, quando le „spie“ della diffusione a distanza, cioè i linfonodi regionali (ascellari nel caso della mammella, viscerali negli altri), risultano invasi dal tumore. La chemioterapia oncologica adiuvante viene utilizzata anche in molti tumori dell'infanzia (tumore renale di Wilms , sarcomi dei muscoli e delle ossa, medulloblastoma). Negli ultimi anni è stato proposto di utilizzare la chemioterapia oncologica addirittura prima della chirurgia; in questo caso la chemioterapia oncologica, detta neoadiuvante, ha lo scopo di ridurre la massa tumorale al fine di renderla più

A cura di Leonardo M. Fabbri Professore associato istituto di malattie dell'apparato respiratorio Università di Ferrara:

prof. Luigi Allegra Professore Ordinario Istituto di Tisiologia e malattie dell'apparato respiratorio Università di Milano: prof. Alberto Ciaccia Professore Ordinario Istituto di malattie infettive e malattie dell'apparato respiratorio università di Ferrara

INTRODUZIONE

Uno dei problemi principali che il medico deve affrontare nel trattamento dei pazienti immunodepressi riguarda la diagnosi e la terapia di infiltrati polmonari in un paziente che sta peggiorando clinicamente. Spesso, tali pazienti hanno una malattia progressiva concomitante, come una neoplasia o la sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS). Questi pazienti possono essere stati trattati con chemioterapia intensiva che danneggia le difese dell'ospite, o possono essere stati sottoposti a trapianto d'organo con immunosoppressione. Lo sviluppo di infiltrati polmonari può essere un processo insidioso o presentarsi in modo acuto e con rapida progressione. Una delle componenti principali del problema clinico è il paradosso che c'è tra la facilità con la quale si può stabilire che qualcosa clinicamente non va la possibilità di eseguire un Rx del torace e di auscultare il torace e la difficoltà di porre una diagnosi eziologica di polmonite senza l'uso di procedure diagnostiche atte a studiare l'istologia polmonare o le secrezioni polmonari. Infatti, molta letteratura che riguarda le infezioni polmonari nell'ospite immunocompromesso si è rivolta ai molteplici problemi che insorgono nell'esecuzione di una diagnosi corretta delle probabili complicanze infettive. È chiaro, comunque, che il paziente immunodepresso, a seconda della rilevanza del deficit delle difese dell'ospite, può essere predisposto a molteplici complicanze infettive che colpiscono il parenchima polmonare. Inoltre, ci può essere, come nel caso di chemioterapia antineoplastica o di trapianto d'organo, una sequenza temporale abbastanza prevedibile nella quale possono essere anticipate le complicanze infettive dell'immunodepressione a carico del polmone. Dato che i polmoni sono il filtro della circolazione, sono una finestra appropriata per processi infettivi che possono coinvolgere virtualmente ogni parte del corpo. D'altro lato, infezioni respiratorie che iniziano nei polmoni possono diffondersi ad altri punti chiave dell'organismo, come le meningi, le ossa, gli organi addominali, il cuore e persino l'apparato urogenitale. Questo capitolo sottolinea l'importanza di un approccio orientato clinicamente alla valutazione ed al trattamento di infezioni polmonari che si sviluppano in situazioni di immunodepressione. Revisioni complete di questo argomento sono state pubblicate altrove. Il campo sta mutando continuamente, dato che sono stati riconosciuti nuovi patogeni, nuovi quadri morbosi e nuove sindromi infettive. Tutto questo per non parlare dell'epidemia di AIDS in

corso, che ci ha mostrato come una distinzione selettiva e/o un'alterazione di un singolo componente critico delle difese dell'ospite, possa predisporre ad infezioni. Dovute ad un diverso gruppo da patogeni come *Pneumocystis carinii* e microbatteri, ma stranamente non microrganismi che ci si potrebbe aspettare, come *Nocardia* o *Listeria*. Rimane ancora da chiarire perché alcuni problemi infettivi, particolarmente se colpiscono i polmoni, si sviluppino in alcune situazioni di immunodepressione e non in altre, per coloro che studiano la patogenesi delle complicanze respiratorie conseguenti ad immunodepressione.

CARATTERISTICHE DELL'OSPITE

È stato costruito uno schema concettuale ormai bene accettato sui tipi di alterazione delle difese dell'ospite, interventi terapeutici che possono mimare tali alterazioni intrinseche, ed alcuni dei microrganismi comunemente prevedibili come patogeni infettanti in presenza di alterazioni di ciascun componente delle difese dell'ospite. Uno schema di questo tipo è per sua stessa natura artificiale, e non considera il fatto che in una stessa malattia possano essere presenti alterazioni multiple. Ancora più importante è il fatto che la terapia farmacologica può causare severe esacerbazioni di un'alterazione preesistente. Ad esempio, la neutropenia funzionale che si ha in associazione con una leucemia acuta è nettamente, peggiorata dall'uso di agenti citotossici per eradicare le cellule neoplastiche del midollo osseo. Un altro aspetto di considerevole importanza, è che i difetti puri sono rari e molti tipi di farmaci che si usano oggi non sono selettivi nel danno al sistema immunitario. La leucemia acuta è conosciuta come un esempio classico di malattia nella quale è ridotto sia il numero che la funzione (durante la ricaduta) della serie neutrofila dei fagociti. Comunque, quando si somministrano corticosteroidi come parte della terapia di una leucemia acuta linfocitica dell'infanzia, uno dei più comuni processi infettivi documentati, anche durante lo stato di remissione, è la polmonite da *P. carinii*. Questa suscettibilità ad infezione da *Pneumocystis* è dovuta probabilmente all'uso costante di corticosteroidi nella leucemia acuta linfocitica. Fino a poco tempo fa, la malattia di Hodgkin era il miglior esempio di malattia con un difetto nella cosiddetta immunità cellule-mediata: l'interazione cooperativa fra fagociti mononucleati e linfociti helper attivati e citotossici. D'altra parte, la terapia attuale per la malattia di Hodgkin comprende molti farmaci chemioterapici a cicli e corticosteroidi. Un problema, ormai ben caratterizzato, nelle risposte anticorpali umorali o mediate da linfociti B, si sovrappone ad un difetto nativo nell'immunità cellule-mediata. I pazienti trattati aggressivamente per la malattia di Hodgkin con splenectomia, radioterapia intensiva e chemioterapia sono oggi più predisposti a infezioni batteriche dovute a microrganismi capsulati come lo pneumococco o *L'Haemophilus influenzae*.

**Compromissione delle difese dell'ospite, terapie che imitano un quadro di malattia
E complicanze infettive**

Difese dell'ospite	Malattia	Terapia	Infezioni
Leucociti polimorfonucleati.	Leucemia mielocitica acuta	Ciclofosfamide Citaribina.	respiratorie Stafilococchi
Monociti/Macrofagi/Linfociti.	Morbo di Hodgkin AIDS	Corticosteroidi Ciclosporina Globuline antimiociti	Batteri gram-negativi Aspergillus Candida. Micobatteri Nocardia
Anticorpi circolanti.	Mieloma multiplo	Corticosteroidi Antimetaboliti	Pneumocystis Candida.
Barriere fisiche.	Leucemia linfatica cronica Traumi, ulcerazioni Danno vascolare Corpi estranei		Pneumococchi Altri batteri Incapsulati

Pertanto, una malattia caratterizzata da un difetto classico nell'immunità cellulo-mediata è stata trasformata o modificata dalla terapia in una entità nosografia nella quale noi dovremo prevedere problemi secondari ad alterazioni dell'immunità umorale. Si è ugualmente posta molta enfasi sul difetto dei T helper nei pazienti con AIDS. Comunque, studi più recenti puntualizzano l'esistenza di un'anomalia diffusa della regolazione immunitaria nell'AIDS, e la capacità di risposta anticorpale umorale sembra essere limitata in modo significativo. Questo si osserva nel caso della risposta anticorpale umorale alle infezioni, persino di natura disseminata come quelle dovute a micobatteri. I cosiddetti esempi puri di stati ipogammaglobulinemici, sono malattie come il mieloma multiplo e la leucemia linfatica cronica. Quando si tratta il mieloma con corticosteroidi, comunque, i pazienti possono divenire ancor più funzionalmente ipogammaglobulinemici, ed il paziente con mieloma può essere predisposto ad infezione dovuta agli stessi parassiti intracellulari che si hanno più tipicamente in caso di difetto dell'immunità cellulo-mediata. Chiaramente, i fattori predisponenti e gli effetti dell'intervento terapeutico non comprendono alcuni

importanti fattori predisponenti ad infezioni polmonari. Per quanto riguarda altri componenti delle difese dell'ospite, deve essere ricordato che quei pazienti, abbastanza rari, con difetti del complemento possono essere predisposti ad infezioni respiratorie da pneumococco, H. influenzae tipo B e Neisseria. L'anomalia nelle difese dell'ospite può non essere di natura immunologica. Sappiamo che traumi, ulcere della mucosa superficiale orale, insufficienza vascolare e corpi estranei possono essere importanti fattori non immunologici predisponenti ad infezione. In pazienti con ulcerazione orale e tracheobronchiale grave o ostruzione, può venire aspirata la flora orale e l'inoculo risultante depositato nei polmoni non contiene soltanto la flora orale normale aerobica ed anaerobica, ma spesso contiene anche bacilli gram-negativi. È ormai ben accertato che una precedente colonizzazione del tratto superiore dell'apparato respiratorio predispone o è correlata allo sviluppo di polmonite da gram-negativi. In presenza di ulcerazioni e/o ostruzione tracheobronchiale, possono venire aspirati o inalati microrganismi che possono trovare un ambiente di crescita nel parenchima, polmonare. Una protesi endotracheale o di tracheostomia, può costituire un corpo estraneo persistente e creare lesioni all'albero tracheobronchiale con successive ripetute aspirazioni. Comunque, non è necessario che il corpo estraneo riguardi direttamente l'apparato respiratorio. La polmonite batteriemia è generalmente molto meno comune se l'infezione respiratoria avviene per via aerogena, piuttosto che ematogena. Comunque, l'uso crescente di cateteri vascolari a permanenza e di cateteri venosi centrali, può creare un focolaio di infezione intravascolare con conseguenti emboli settici che migrano e provocano infarti settici. Bisogna inoltre aggiungere a questa discussione sui fattori dell'ospite, il concetto che alcuni tipi di neoplasia possono trasformarsi in un altro tipo. L'evoluzione di mieloma multiplo o malattia di Hodgkin in leucemia acuta è stata, sfortunatamente, ben descritta e può essere posta in relazione agli effetti di una chemioterapia intensiva sul sistema emopoietico. In una situazione di questo tipo, i processi infettivi che si potrebbero prevedere sono quelli più tipicamente associati con la malattia che sta sopravvenendo.

EZIOLOGIA DEGLI INFILTRATI POLMONARI

L'elenco è dettagliato ma non è certo completo. I clinici hanno ovviamente cercato in questi ultimi anni di identificare le situazioni che sono più correggibili e, pertanto, la maggior attenzione è stata rivolta verso i processi batterici. Fra le polmoniti batteriche le più importanti sono quelle causate da cocci gram-positivi e bacilli gram-negativi. Le polmoniti da pneumococco sono tipicamente collegate a deficit dell'immunità umorale; le infezioni con deficit della funzione fagocitaria sono collegate a polmoniti gravissime, spesso di natura rapidamente progressiva, dovute sia a *Staphylococcus aureus* che a bacilli gram-negativi. La polmonite, da *Legionella* può essere acuta o può essere un'infezione più cronica che comprende consolidamento lobare o segmentario (per lo meno all'inizio), ed una serie di manifestazioni sistemiche. Le infezioni da *Nocardia* possono presentarsi con qualsiasi quadro radiologico, anche se, in genere si presentano come quadri di tipo cavitario o con morfologia di tipo infiltrativi a carattere segmentario. Sebbene si confidasse nella scomparsa progressiva da micobatteri, tale tendenza si è dimostrata vera soltanto per la tubercolosi in era pre-AIDS. Desta, notevole preoccupazione la crescente importanza delle micobatteriosi atipiche, sia a livello polmonare che come malattia disseminata, negli ospiti con depressione immunitaria. Questi microrganismi si ritrovano con aumentata frequenza nei pazienti con infezione da HIV. Il più importante dei virus patogeni elencati nella è il citomegalovirus (CMV). Questo membro del gruppo degli herpes virus è forse il singolo virus opportunistico più importante

nei pazienti portatori di trapianto d'organo o sottoposti ad intensa chemioterapia antineoplastica. Ha un ruolo certamente importante come agente infettante primitivo o secondario nei pazienti con AIDS. L'Herpes simplex è una causa frequente di lesioni nell'orofaringe e, talvolta, nell'esofago; la polmonite è comunque relativamente rara, sebbene sia stata descritta a seguito di intubazione endotracheale prolungata. Gli adenovirus e il virus varicella-zoster possono provocare gravi infezioni polmonari nell'ospite immunocompromesso, con quest'ultimo sensibile alla terapia con acyclovir. I patogeni fungini elencati stanno assumendo importanza clinica crescente. Nonostante la Candida sia di gran lunga il più importante fungo opportunistico patogeno nei pazienti immunocompromessi, una polmonite da Candida pura è un evento relativamente raro. L'interessamento polmonare della specie di Candida è spesso parte del quadro di malattia disseminata con coinvolgimento di quasi tutti i principali apparati. L'inalazione è la via principale di infezione da Cryptococcus, Mucor, Aspergillus ed altri miceti opportunistici elencati. Dai polmoni l'infezione si può estendere ad altre parti del corpo. È corretto affermare che l'istoplasmosi e la coccidioidomicosi dovrebbero essere fortemente sospette; in pazienti immunocompromessi con una storia, di possibile esposizione a causa di residenza in un'area endemica. Non di rado l'esposizione può essere avvenuta molti, anni prima della riattivazione; è pertanto molto importante una accurata anamnesi occupazionale e dei viaggi. Tra i parassiti uno è di particolare importanza come problema clinico: Pneumocystis carinii. Il Toxoplasma è spesso elencato tra le cause di malattie, polmonari anche se questo è, un evento molto raro. Sembra vera la stessa conclusione per amebiasi e ascaridiosi, per quanto riguarda il loro, interessamento polmonare, almeno che il paziente non abbia avuto una chiara storia di esposizione geografica. Sebbene siano evidentemente messi in risalto i processi infettivi, le cause non infettive che possono provocare infiltrati polmonari sono molto importanti per il clinico che cerca di interpretare la radiografia del torace in relazione agli eventi clinici. L'edema polmonare, infatti, sebbene sia generalmente considerato un processo diffuso, può essere piuttosto localizzato; la stessa cosa si può dire per la polmonite da radiazioni, quando si presenta con un'area ben definita di danno polmonare secondario alla terapia. Le lesioni polmonari indotte da farmaci citotossici, possono essere una causa crescente di infiltrati non specifici; è ormai ben noto che alcuni farmaci possono provocare fibrosi polmonare. La trasfusione di globuli bianchi eterologhi può provocare reazioni da leucoagglutinine nei polmoni e può essere causa di deficienza respiratoria acuta. Raramente, la lisi di cellule leucemiche nel parenchima del polmone può causare infiltrati polmonari. L'emorragia polmonare può presentarsi come opacità radiologiche diffuse o localizzate che costituiscono un problema interpretativo per il clinico. Non è sempre facile distinguere fra le lesioni da radiazioni o da farmaci e polmonite interstiziale aspecifica (PIA, detta anche polmonite interstiziale idiopatica) o polmonite organizzata. A volte la polmonite interstiziale aspecifica è la conseguenza di un ritardo nelle indagini diagnostiche invasive, poiché la terapia empirica e la diagnosi ritardata portano ad un mancato isolamento dei microrganismi. In quest'epoca di intenso trapianto di organi, la polmonite interstiziale idiopatica aspecifica è diventata il problema dei clinici e degli anatomopatologi. Nel paziente sottoposto a trapianto del midollo queste alterazioni aspecifiche possono essere il risultato del condizionamento con radiazioni, con o senza gli effetti della malattia da rigetto sul polmone. Un tipo di incompatibilità tissutale fra donatore ed ospite ancora poco definito può essere il fattore scatenante iniziale della malattia da rigetto. La polmonite interstiziale aspecifica viene, inoltre riconosciuta sempre più come una complicanza dell'AIDS. La possibilità che microrganismi ancora non identificati siano la causa di infiltrati polmonari costituisce un problema ancora irrisolto. L'esperienza con la legionellosi, e più

recèntemente con le infezioni da Chlamydia ci insegna che dovrebbero essere sospettati come responsabili i germi patogeni emergenti. Un naturale passo avanti nella diagnosi potrebbe comunque essere compiuto per mezzo di nuove tecniche di colorazione o con nuovi metodi di coltura. La revisione del materiale istopatologico dei casi di polmonite interstiziale diffusa negli anni precedenti il 1970, quando la pneumocistosi non era una patologia largamente riconosciuta, con uso di colorazioni a base di sali d'argento, ha spesso rivelato, infatti, la presenza di tipiche forme cistiche. Comunque, non ci sono state probabilmente cause importanti di diagnosi mancata di infezione polmonare in pazienti immunocompromessi da quando è stata identificata la Legionella. Anche la legionellosi si manifesta sporadicamente in focolai epidemici nosocomiali, e la sua associazione con la polmonite nei pazienti immunodepressi è molto variabile.

Agenti infettivi (Cause)	<p><u>Batterici</u></p> <p>Staphylococcus aureus Streptococcus pneumonite Batteri gram-negativi Legionella nocardia Chiamydia</p> <p><u>Virali</u></p> <p>Citomegalovirus Virus Herpes simplex Adenovirus Virus varicella-zoster</p> <p><u>Fungini</u></p> <p>Crypiococcus Aspergillus Mucormicosi Candida Trichosporin Petriellidium boydii Histoplasma Coccidioidomicosi</p> <p><u>Micobatterici</u></p> <p>M. tuberculosis M. avium M. kansasii</p> <p><u>Parassiti</u></p> <p>Pneumocystis Strongyloides Toxoplasma Entamoeba histolytica</p>
Cause non infettive	<p>Ascaris Edema polmonare Lesioni polmonari citotossiche farmaco-indotte</p>

Eziologia degli infiltrati polmonari nei pazienti immunocompromessi

Una delle massime cliniche più largamente accettate è che è pericoloso fare una diagnosi eziologica di polmonite sulla base del cosiddetto modello di identificazione degli infiltrati

polmonari. Questa massima non è certamente meno appropriata se si parla del paziente immunocompromesso con polmonite.

RIASSUNTO

In molti pazienti con immunodepressione, lo sviluppo di infezioni respiratorie opportunistiche rappresenta il colpo di grazia di un andamento clinico progressivamente ingravescente. La conoscenza della malattia principale e dei più comuni agenti opportunistici è essenziale per la gestione del paziente. L'approccio iniziale al paziente immunodepresso che sviluppi polmonite non è sostanzialmente differente da quello del paziente con normali difese immunitarie, ma la sopravvivenza è strettamente correlata alla rapidità con la quale gli accertamenti clinici vengono effettuati e una terapia appropriata viene iniziata. Alcune revisioni hanno evidenziato l'alta mortalità nelle polmoniti bacillari gram-negative e fungine nei pazienti immunodepressi. È probabile che la guarigione clinica sia correlata sia alla rapidità con la quale viene iniziata una terapia appropriata, che all'abilità di far regredire o migliorare la malattia evidenziata.

Aumento della risposta immunologica (+ CD4) . Benefici tangibili nella qualità della vita per il pronto intervento nel bloccare e impedire in tempo l'istaurarsi di malattie opportunistiche da deficit immunologici
Applicazione aree esterne (topiche)

CAPITOLO XX

Follicolite decalvante

Guarigione .

E' la più frequente delle alopecie cicatriziali neutrofiliche

La follicolite decalvante è probabilmente la varietà di alopecia cicatriziale meglio caratterizzata su piano clinico. Si tratta comunque di patologia infrequente, che interessa individui di ambedue i sessi anche se in classi di età diverse: nei maschi l'inizio si può verificare anche nell'adolescenza, mentre nelle femmine colpisce, di solito, dopo i 30 anni. La follicolite decalvante si contraddistingue per la formazione di pustole o di papulo-pustole che centrano il follicolo del capello (pustole follicolari) più facilmente riscontrabili ai margini di lesioni sclero-atrofiche rotondeggianti o ovalari. Il cuoio capelluto può essere l'unica sede interessata, ma talvolta può associarsi l'impegno di altre regioni fornite di peli. La sclero-atrofia è l'evoluzione naturale delle lesioni pustolose. Il primo elemento tipico e patognomonico della follicolite decalvante è la pustola follicolare. Per il processo infiammatorio più follicoli tendono a fondersi e così i capelli residui fuoriescono a ciuffi dallo stesso ostio follicolare nei pressi delle aree cicatriziali. I ciuffi di capelli che escono integri, da un solo ostio follicolare sono il secondo elemento tipico (anche se non patognomonico) della follicolite decalvante. In questi pazienti, è talora dimostrabile l'associazione con una dermatite seborroica e l'esame culturale delle lesioni pustolose permette abitualmente di isolare uno stafilococco aureo il cui ruolo patogenetico è tuttavia oggetto di discussione. Il decorso della malattia è cronico-ricidivante con una tendenza alla stabilizzazione solo dopo molti anni: le lesioni, di numero e dimensioni variabili, tendono lentamente ad aumentare interessando pian piano gran parte del cuoio capelluto. Il quadro istologico è caratterizzato dalla presenza di ascessi follicolari nelle fasi flogistiche acute, con numerosi granulociti neutrofili, eosinofili e plasmacellule che inglobano il follicolo e le ghiandole sebacee, mentre nelle fasi più tardive si osserva la formazione di granulomi da corpo estraneo in risposta alla distruzione dei follicoli, seguiti poi da una fibrosi più o meno estesa. Sul piano patogenetico l'infezione stafilococcica sembra essere la condizione iniziale a cui seguirebbe una risposta immunologica linfocito-mediata capace di condizionare l'evoluzione scleroatrofica della malattia. Questa risposta immunologica da linfociti T sarebbe scatenata dalla liberazione di particolari proteine derivanti dallo stafilococco che agirebbero da superantigeni. Oppure sarebbe una betatossina per i fibroblasti, prodotta dallo stesso stafilococco aureo, a realizzare il quadro cicatriziale.

La terapia, problematica, mira fondamentalmente alla eradicazione dello stafilococco aureo con doxaciclina, minociclina, bacampicillina, rifampicina e da ultimo il ketoconazolo. È stata usata, ed è usata con qualche utilità, anche l'isotretinoina per os alle stesse dosi in uso per la terapia dell'acne cistica

Applicazione con lavaggi estesi a tutto il cuoio capelluto, zona decalvata e non. Lasciare asciugare e poi lavarsi la testa, ripetere una volta ogni 4 giorni per due settimane, riposare due settimane e ripetere qualche ciclo.....

CAPITOLO XXI

Perifollicolite

Guarigione

Condizione flogistica attorno a un follicolo pilifero, di solito determinata da stafilococco aureo. Si manifesta con piccolissime pustole, ripiene di pus cremoso giallastro, circondate da alone iperemico.

Applicazione con lavaggi estesi a tutto il cuoio capelluto, lasciare asciugare e poi lavarsi la testa, ripetere una volta ogni 4 giorni per due settimane, riposare due settimane e ripetere qualche ciclo..... osservare la completa scomparsa pustolosa e relativa restitutio .

CAPITOLO XXII

Candida mucogenetica cronica

Mancanza dell'immunità alla Candida da difetto immunogenetico (cellula – mediata) Facile guarigione con recidive lontane e facilmente curabili. L'immunodeficienza di tipo cellulare caratterizzata da infezioni persistenti da Candida a carico delle mucose, del cuoio capelluto, della cute e delle unghie e spesso associata a un'endocrinopatia, specialmente all'ipoparatiroidismo e all'iposurrenalismo. L'esordio può avvenire nel periodo neonatale con la comparsa di un mughetto persistente, oppure può essere differito fino all'età adulta avanzata. Questo disordine è leggermente più frequente nel sesso femminile. La malattia ha gravità molto variabile, dal coinvolgimento di un solo elemento ungueale fino all'interessamento generalizzato delle mucose, della cute e dei capelli e alla presenza di lesioni granulari sfiguranti del volto e del cuoio capelluto. Non si manifesta candidosi sistemica né aumentata suscettibilità ad altre infezioni. Ne esistono diverse forme cliniche, compresa una forma autosomica recessiva associata a ipoparatiroidismo e morbo di Addison (sindrome Candida-endocrinopatia). I reperti immunologici caratteristici sono l'anergia cutanea alla Candida, l'assenza di risposte proliferative nei confronti degli antigeni della Candida (ma con normali risposte proliferative ai mitogeni) e buone risposte anticorpali nei confronti della Candida e di altri antigeni. In alcuni casi si osservano reperti associati come alopecia, bronchiectasie, displasie dentarie, epatite e deficit di biotina con deficit enzimatico di carbossilasi. La terapia consiste nell'impiego di farmaci antifungini per via topica (nistatina, clotrimazolo) o sistemica (ketoconazolo, fluconazolo, amfotericina B). Talora le unghie colpite devono essere rimosse chirurgicamente. L'immunoterapia con transfer factor, epitelio timico, ormoni timici o linfociti immuni non dà benefici permanenti. Il trapianto di midollo osseo ha avuto successo in un solo caso. Determinati organi (p. es. la retina, i testicoli) sono "sedi privilegiate" che vengono ignorate o tollerate dal sistema immunitario. Allo stato attuale, sembra che questi organi esprimano un'alta densità di ligando del Fas sulle loro superfici cellulari. Qualunque linfocita tenti di attaccare questi organi andrà incontro al legame crociato del suo Fas e a subire l'apoptosi sarà il linfocita stesso. Questa strategia di sottrazione all'azione del sistema immunitario viene utilizzata anche da molti tumori; alcuni di essi esprimono il ligando del Fas sulla loro superficie e inducono così l'apoptosi in qualunque linfocita provi ad attaccarli.

Applicazioni come al punto **005**

CAPITOLO XXIII

Ulcera di Buruli

Piaga (ulcera) infettiva dell'estesa fascia tropicale (Messico, Perù, Africa, Asia e Australia compresa) raramente mortale, dolorosa e sempre invalidante. Non trattabile da terapie antibiotiche ma solo intervenendo chirurgicamente e con possibili frequenti ricadute **il morbo di Buruli** è una malattia provocata da una infezione da micobatteri dello stesso ceppo della **tubercolosi** e della **lebbra** oggi molto diffusa in costa d'avorio dove le vittime più frequenti (**90%**) sono i **bambini**. Questa malattia, se non curata, porta a decesso per setticemia (infezione generale del sangue) e la **terapia** e' principalmente **chirurgica**: con la pulizia della ferita con profondi raschiamenti dei tessuti, eseguiti in loco per lo piu' senza anestesia, si può arrestare il morbo. Dopo ripetute pulizie chirurgiche resta però una profonda cicatrice che spesso, rimarginando a livello delle articolazioni, provoca il blocco e l'**immobilità degli arti**

Applicazioni come al punto **005**

CAPITOLO XXIV

HIV

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV, acronimo dall'inglese Human Immunodeficiency Virus), attualmente viene generalmente considerato il responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita AIDS. È un Retrovirus del genere Lentivirus. In base alle conoscenze attuali, HIV è suddiviso in due ceppi: HIV-1 ed HIV-2. Il primo dei due è prevalentemente localizzato in Europa, America ed Africa centrale. HIV-2, invece, si trova per lo più in Africa occidentale ed Asia e determina una sindrome clinicamente più moderata rispetto al ceppo precedente.

Morfologia

Il virione di HIV ha un diametro di circa 100 nm e presenta un capsido con forma icosaedrica ed un envelope che ospita le proteine di membrana virali gp120 e gp41. Il materiale genetico del virione è costituito da due copie di RNA a polarità positiva, le quali sono legate a due proteine basiche del peso, rispettivamente, di 7 e 9 Kd (denominate p7 e p9). Tale complesso, insieme alla trascrittasi inversa (una DNA polimerasi RNA-dipendente), alla proteasi ed all'integrasi è contenuto in una sezione centrale della particella virale denominata core. Esso presenta una struttura cilindro/conica ed è costituito completamente da una sola proteina (p24).

Tra il core e l'involucro lipoproteico si trova uno strato di materiale elettrondenso costituito completamente dalla proteina virale p17 miristilata. Si noti che la miristilazione è un fenomeno importante per la successiva interazione della p17 con la membrana cellulare al fine di dare avvio alla gemmazione.

Il genoma

Come tutti i retrovirus HIV possiede i tre geni fondamentali per la sua replicazione: Gag, Pol ed Env. Gag codifica per le proteine del core del virione: p24, p17, p9, p7. Da Pol derivano la trascrittasi inversa, la proteasi e l'integrasi mentre Env codifica per le proteine dell'involucro esterno. Sia Gag che Pol sono trascritti in un mRNA che viene poi tradotto in una proteina di 180 Kd (p180) che viene poi clivata tramite proteolisi. La sua scissione determina la formazione della proteasi (p10), della trascrittasi inversa (p51/p66), della integrasi e di una proteina di 55 Kd (p55). Dalla p55, sempre per proteolisi, derivano la p17, la p24 e la p15. La p15 è il progenitore della p9 e della p7, anch'esse ottenute tramite l'intervento della proteasi. Env viene tradotto in una proteina di 88 Kd che viene successivamente glicosilata ed a seguito di ciò il suo peso molecolare aumenta fino a 160 Kd (p160). Essa viene scissa a formare le due glicoproteine legate alla membrana

esterna: la gp120 e la gp41. La gp41 è una proteina transmembrana con l'estremo NH₂ localizzato all'interno del virione mentre la parte COOH è esterna e serve come punto di legame per la gp120. Oltre a questi geni, HIV ne contiene altri sette geni accessori che hanno funzioni regolatorie del ciclo virale e della sintesi proteica: Tat, Rev, Nef, Vpr, Tev, Vif, Vpu (quest'ultimo nel genoma di HIV-2 non esiste e ve n'è un altro chiamato Vpx). Agli estremi si trovano due sequenze (dette long terminal repeats, LTR) contenenti elementi regolatori dell'espressione genica. In esse infatti si rinvengono regioni di legame per fattori sia di origine virale che cellulare i quali possono così aumentare od inibire il livello di trascrizione del genoma. Nei LTR si ritrovano siti di poliadenilazione, per il legame di fattori di trascrizione come SP1 e NF- κ B, la sequenza regolatrice TATA, la sequenza di transattivazione, dove si va a legare la proteina Tat, ed anche zone con elementi regolatori inibenti (RN, regolazione negativa). Il gene Tat, composto di due esoni, codifica per una proteina di 14.15 Kd con funzione di transattivatore che, in collaborazione con un fattore cellulare, è in grado di intensificare l'espressione dei geni virali. La sua azione si esplica tramite il legame ad una regione dei LTR definita TAR (trans-active region). Si ritiene che con la sua azione sia in grado di aumentare la trascrizione dei geni virali di circa 1000 volte. Rev è essenziale per la trascrizione dei geni Gag, Pol ed Env. Sembra, infatti, che essa sia in grado di agire su Env a livello post-trascrizionale legandosi ad una metà del gene sbloccando così la traduzione precedentemente inibita da fattori cellulari legatisi. Probabilmente l'azione a livello di Pol e Gag è simile. Sembrerebbe pure che sia in grado di inibire lo splicing del gene Env. Il gene Nef codifica per una proteina di 27 Kd capace di legare il GTP, dotata di attività GTP-asi, suscettibile di miristilazione e fosforilazione. Essa esplica un'azione inibitrice della trascrizione legandosi alla regione RN dei LTR. Vpr codifica per una proteina di 15 Kd (p15) che si ritrova associata al virione. Si sospetta che essa sia coinvolta nella riattivazione del virus in corso di infezione latente. Altri dati, inoltre, fanno supporre una sua possibile partecipazione nell'infezione di cellule a bassa proliferazione (come i macrofagi) e nel blocco del ciclo cellulare nella fase G₂ al fine di favorire l'attività dei LTR. Per quanto riguarda i geni rimanenti sembrerebbe che Vif sia importante per l'infettività del virione. Si è visto, inoltre, che vif interagisce con una citidina deaminasi cellulare prevenendone la sua inclusione all'interno del virione in formazione ed evitando che essa possa danneggiarne il materiale genetico.

La funzione del gene Tev è ancora ignota. Il genoma di HIV è ricco di zone di sovrapposizione. Ciò avviene non solo tra geni codificanti ma anche tra questi ultimi e varie regioni regolatorie. I genomi di HIV-1 e HIV-2 differiscono, come espresso precedentemente, nei geni Vpu e Vpx. In HIV-2, infatti, il primo manca e viene sostituito dal secondo. Quest'alta presenza di embricature nel genoma fa sì che ogni proteina possa venir sintetizzata solamente a seguito di complessi fenomeni di splicing alternativo.

Di HIV-1 è nota la sua estrema variabilità. Esso viene diviso in due gruppi. Il primo, definito M, viene ulteriormente suddiviso in otto sottotipi i quali differiscono nei geni env per il 30% e gag per il 14%. Il secondo gruppo, indicato con O, è raro e si ritrova in Camerun. In generale in Europa e in America è più diffuso il ceppo di tipo B. In Africa si ritrovano più spesso i sottotipi A, C, D ed in Asia si ritrovano quelli di tipo E, C e B.

Il ciclo virale sia HIV-1 che HIV-2 sono in grado di infettare le cellule che presentano sulla loro membrana il recettore CD4. Ai fini dell'ingresso nella cellula CD4 da solo è insufficiente ed il virus si deve legare ad un altro recettore. Queste ultime sono molecole appartenenti alla famiglia dei recettori con sette domini transmembrana accoppiati con la proteina G (seven transmembrane domain G-protein-coupled receptor). Come corecettori HIV utilizza principalmente CXCR4 (usati dai ceppi con tropismo per i linfociti T) e CCR5 (tipici del ceppo avente tropismo per i macrofagi). E' la proteina gp120 a legarsi ai recettori virali. Essa è in grado di legarsi a CD4 formando un complesso la cui costante di dissociazione si aggira intorno a 4×10^{-9} . Il legame con CD4 coinvolge tre regioni non contigue ed altamente conservate di gp120 separate da altre zone, invece, estremamente variabili. Dopo che è avvenuto il legame si avviano i fenomeni che danno luogo alla fusione tra la membrana virale e quella della cellula. Si è dimostrato, sulla base di studi mutazionali, che per il processo di fusione è importante il contributo della gp41, in particolare della sua parte N terminale e che questo processo avvenga in seguito a cambiamenti conformazionali scatenati dal legame con CD4 e, probabilmente, anche grazie all'attacco dell'ansa V3 di gp120 da parte di alcune proteasi cellulari. Queste modifiche permettono, poi, l'inserimento della sequenza N-terminale di gp41, formata da aminoacidi apolari, all'interno della membrana cellulare. Comunque sia, il processo di fusione non avviene senza il legame di gp120 ai suoi corecettori che, come accennato precedentemente, sono molecole appartenenti ai recettori per le chemochine: CXCR4 e CCR5. CCR5 è il recettore utilizzato dalle β -chemochine RANTES, MIP- α , MIP- β , LD78 α ed LD78 β mentre CXCR4 ha come ligando naturale la chemochina SDF-1 (Stromal Derived Factor 1). Il legame del virus ad uno od all'altro di questi recettori permette di dividere i ceppi di HIV in *R5-using* e *X4-using* i quali utilizzano, rispettivamente il CCR5 e il CXCR4 per entrare nella cellula. Il legame di gp120 ai suoi corecettori sembra che avvenga cronologicamente dopo quello al CD4. Si è visto che HIV è in grado di infettare produttivamente i seguenti tipi cellulari: linfociti, macrofagi, cellule della microglia e cellule dendritiche. Da alcuni esperimenti si è avanzata l'ipotesi che esso possa infettare anche i timociti ed i precursori midollari forse appartenenti all'linea mieloide-monocitica. Anche gli astrociti subiscono l'infezione da parte di HIV sebbene essa non sia produttiva. Al momento non è dimostrato che anche i neuroni possano venir infettati dal virus.

Dopo che il virus è penetrato nella cellula il suo RNA viene trascritto come DNA ad opera della trascrittasi inversa e successivamente viene integrato nel genoma della cellula ospite dall'integrasi virale. Una volta che il genoma virale si è integrato in quello dell'ospite può rimanere inattivo dal punto di vista trascrizionale per un periodo di tempo compreso tra mesi od anni. L'input che dà l'avvio alla trascrizione del genoma virale si suppone sia costituito dall'insieme di stimoli che possono attivare la cellula infetta: antigeni, citochine o anche infezioni da parte di altri virus. Ciò avviene in quanto la trascrizione dei geni di HIV è strettamente dipendente da quella dei linfociti infetti. Ciò è stato confermato da vari esperimenti nei quali si è visto che la stimolazione di linfociti o macrofagi infetti con diversi tipi di citochine è in grado di favorire la trascrizione dei geni virali nonché quelli della cellula ospite. Ciò probabilmente avviene attraverso la mediazione di fattori di trascrizione dei quali uno dei più coinvolti sembra essere NF- κ B. In effetti citochine quali IL-6 e TNF- α sono in grado di stimolare i fenomeni di trascrizione genica ed anche di attivare ed aumentare la quota di tale fattore. L'espressione dei geni virali viene divisa in due fasi: precoce e tardiva. Nella prima vengono espressi i geni regolatori mentre nella seconda quelli strutturali. I geni regolatori, di cui i più noti sono Tat, Nef e Rev e la cui sintesi avviene nel citoplasma grazie ad eventi di splicing molteplici, consentono l'amplificazione della trascrizione genica ad opera della RNA polimerasi cellulare di tipo II e la

stabilizzazione degli RNA messaggeri creati successivamente. Nella fase tardiva avviene la sintesi dei geni strutturali i cui trascritti vengono portati nel citoplasma e lì sottoposti ad un solo splicing ed infine tradotti in proteine. E' a questo livello che interviene la proteina rev che, come espresso precedentemente, si lega ai trascritti e ne facilita il trasporto nel citoplasma. Quando la sintesi viene completata le varie proteine strutturali si assemblano tra di loro determinando la formazione delle particelle virali che vengono poi rivestite da un envelope lipoproteico.

Modalità di trasmissione

Il virus presenta diverse modalità di trasmissione. La più diffusa è quella per via sessuale seguita dal contatto con sangue od emoderivati infetti. Nei paesi in via di sviluppo particolarmente importante è la trasmissione matrilineare o durante il parto o nell'allattamento. Vanno infine ricordati i rischi derivanti dall'uso di materiale medico-dentistico non sterilizzati e dal contatto del personale sanitario o di laboratorio con campioni infetti. La trasmissione sessuale è attualmente la modalità più diffusa di infezione. Agli inizi dell'epidemia gli omosessuali erano la categoria esposta ma attualmente l'infezione è prevalente tra gli eterosessuali che in molti paesi costituiscono gli individui più a rischio. Il virus si isola dal fluido seminale o come particella libera od all'interno delle cellule mononucleate. Si è visto che esso aumenta nel caso di stati infiammatori coinvolgenti i genitali a seguito del richiamo di elementi del sistema immunitario. HIV si identifica inoltre nello striscio cervicale e nel fluido vaginale.

Tra le modalità di rapporti sessuali, quello anale viene considerato più a rischio di infezione. Ciò perché la funzione di barriera dell'intestino nella zona anale è piuttosto bassa, essendo quest'ultimo costituito da una membrana piuttosto sottile. A seguito di ciò è molto più facile traumatizzare l'epitelio anale durante un rapporto creando così delle lacerazioni più o meno grandi che facilitano l'inoculazione del virus. Non è neppure escluso che si possano infettare direttamente le cellule di Langherans della mucosa od altri elementi suscettibili (es. le cellule immuni delle placche del Peyer) senza che siano avvenute lacerazioni traumatiche della mucosa. Il rapporto vaginale è meno a rischio di quello anale, in quanto l'epitelio vaginale è più spesso e più resistente ai traumi. La donna ha comunque un rischio venti volte maggiore di infettarsi rispetto ad un uomo e il maggior rischio di infezione delle donne sembra da imputarsi al fatto che il fluido seminale infetto rimane nel organismo femminile piuttosto a lungo. Infine è da considerare che tutte le infezioni che provocano ulcerazione dei genitali aumentano la suscettibilità nei confronti di HIV. Il rapporto orale è probabilmente tra tutti quello meno a rischio anche se sono stati documentati casi di infezione anche attraverso tale modalità. Un altro veicolo di trasmissione assai importante, soprattutto nei paesi a più alto tenore di vita è il sangue ed i suoi derivati. Le categorie a rischio per infezione tramite il sangue e gli emoderivati sono i tossicodipendenti che usano droghe per via endovenosa condividendo la stessa siringa tra più persone e gli individui soggetti a trasfusione. Attualmente il rischio d'infezione tramite emoderivati è stato drasticamente ridotto tramite l'uso di procedure di screening su tutti i campioni e al trattamento con processi virucidici sui prodotti emoderivati. Il virus è propagabile in modo verticale attraverso il contagio madre-figlio. Per lo più si ritiene che ciò avvenga nel periodo perinatale, in particolare al momento del parto durante il quale il

bambino può entrare in contatto col sangue materno durante il tragitto nel canale del parto. Tuttavia sono stati anche registrati casi limitati in cui l'infezione era già avvenuta nel primo o secondo trimestre. Al fine di ovviare al possibile contagio si è ricorso al parto cesareo che ha dimostrato una riduzione importante del rischio di trasmissione al bambino. Sono stati messi anche a punto dei protocolli con la zidovudina da assumere dopo il secondo trimestre e che hanno anch'essi dimostrato una sensibile diminuzione del tasso di trasmissione dal 22,6% al 7%. Si è anche documentata la possibilità di infezione madre-figlio attraverso il latte od il colostro materni ed effettivamente il virus si può ritrovare in entrambi i fluidi. Questo comporta l'avvertenza di evitare l'allattamento al seno per tutte le madri contagiate dal virus. Ciò comporta dei problemi soprattutto nei Paesi in via di sviluppo in cui l'allattamento materno è spesso l'unica fonte di sopravvivenza e di protezione dalle infezioni per il neonato.

Prevenzione

Una volta conosciute le vie di trasmissione la prevenzione è conseguente.

L'HIV si trasmette per via sessuale, ematica e materno fetale. Perché il contagio avvenga è necessario che lo sperma, il liquido vaginale o il sangue della persona infetta venga a contatto con il sangue della persona non infetta. La via di trasmissione naturale è quella sessuale. La trasmissione ematica prevede l'intervento di un qualche strumento come l'uso di siringhe sporche di sangue di altre persone o trasfusioni di sangue o comunque uso di strumenti contaminati da sangue che vengono a contatto con il sangue della persona non infetta.

Scomparsa della positività e degli effetti clinici da deficit immunologici Applicazioni in flebo con il prodotto al 6 – 9 per mille
--

Note:

CAPITOLO XXV

Sinusite cronica

La sinusite è una delle malattie più comuni. Consiste nell'infiammazione della mucosa di uno o più seni paranasali. Se tutte le cavità sono coinvolte si parla di pansinusite. Di solito la sinusite compare in seguito a un'infezione della cavità nasale, ma anche il nuoto, i tuffi, le lesioni o fratture delle ossa che delimitano i seni paranasali o un'infezione di un dente dell'arcata superiore, soprattutto il canino, possono causare la patologia. Alcune malformazioni congenite, come la deviazione del setto nasale, possono essere causa di sinusite. La sinusite che non risponde alla terapia antibiotica può richiedere un intervento chirurgico per migliorare la ventilazione ed il drenaggio attraverso la rimozione del materiale mucopurulento condensato e dei detriti epiteliali.

Scomparsa microbica resistente agli antibiotici dopo lavaggi nelle cavità nasali
Applicazione instillazione di alcune gocce (2 ml) a narice.

CAPITOLO XXVI

Leishmaniosi cutanea

Le leishmaniosi sono malattie infettive provocate da alcuni microrganismi protozoi trasmessi all'uomo da alcuni insetti quali i pappataci, detti per questo "vettori". Diffuse soprattutto nei paesi a clima caldo, le leishmaniosi sono di due tipi: viscerale e cutanea. La prima, detta anche kala-azar, si manifesta dopo 2-4 mesi di incubazione con febbre, danno epatico e anemia. Il secondo tipo di leishmaniosi è detta anche "bottone d'oriente", e porta alla comparsa di lesioni della pelle (ulcere) sul viso e sulle braccia, e delle mucose nasali e orali.