

44. Appendice 4: la malaria

III edizione print edition

Luigi Barbieri, Giovanna Testa



44. Appendice 4: la malaria.....	1445	44.2.7. Penetrazione dei merozoiti nei globuli rossi.....	1453
44.1. EZIOLOGIA DELLA MALARIA EPIDEMIOLOGIA	1447	44.2.8. Fase intra-eritrocitaria: schizogonia intra-eritrocitaria.....	1453
44.1.1. Agente eziologico: sono quattro le specie di Plasmodium che infettano l'uomo:.....	1448	44.2.9. Knobs e sequestro degli eritrociti parassitati.....	1454
44.2. CICLO VITALE DELLA MALARIA	1449	44.2.10. Schizogonia e rottura degli eritrociti.....	1455
44.2.1. I 3 cicli dei plasmodi della malaria.....	1449	44.2.11. Conseguenze dell'emolisi intra-vascolare.....	1456
44.2.2. Infezione della zanzara.....	1450	44.2.12. Adesione all'endotelio e coinvolgimento di altri organi.....	1457
44.2.3. Divisioni asessuate: sporozoit.....	1450	44.2.13. Sviluppo di forme sessuate: micro- e macro-gametociti.....	1458
44.2.4. Inoculo degli sporozoit nell'ospite vertebrato.....	1451	44.3. IMMUNITÀ ALLA MALARIA	1459
44.2.5. Invasione degli epatociti.....	1452	44.3.1. Modalità di resistenza alla malaria.....	1460
44.2.6. Riproduzione asessuata: schizogonia eso-eritrocitaria.....	1452	44.4. RESISTENZA AI FARMACI	1461
		44.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE	1462



**WORLD
MALARIA
REPORT 2012**



44.1. *Eziologia della malaria* *Epidemiologia*

 I dati si riferiscono al 2010 (da WHO World malaria report 2012)

- 219,000,000 di casi in un anno
- 660,000 morti in un anno
- 86 % dei casi mortali si riferiscono a bambini di età inferiore a 5 anni
- 90 % dei casi mortali si verificano in Africa

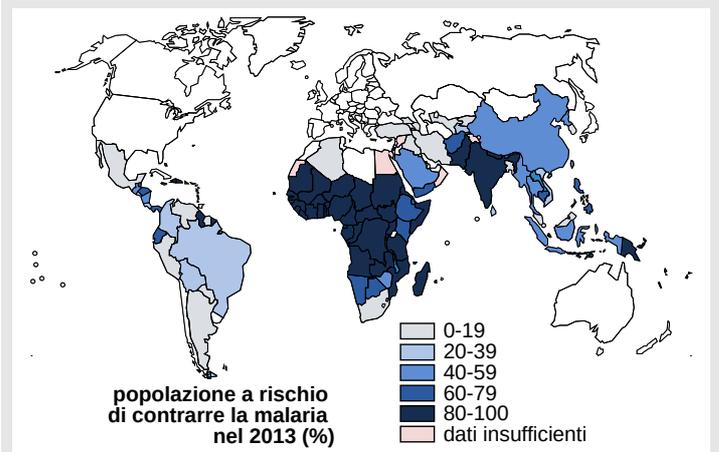


Figura 44.1. Distribuzione della malaria. Dati da worldmaliareport.org

44.1.1. AGENTE EZIOLOGICO: SONO QUATTRO LE SPECIE DI *PLASMODIUM* CHE INFETTANO L'UOMO:

Tabella 44.1. Caratteristiche delle specie di *Plasmodium* che infettano l'uomo

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
fase intra-epatica	5.5 d	8 d	9 d	15 d
ciclo eritrocitario	48 h	48 h	50 h	72 h
ricadute	no	si	si	si
eritrociti preferiti	giovani, tutti	reticulociti	reticulociti	cellule più vecchie
febbre	terzana maligna	terzana benigna		Quartana

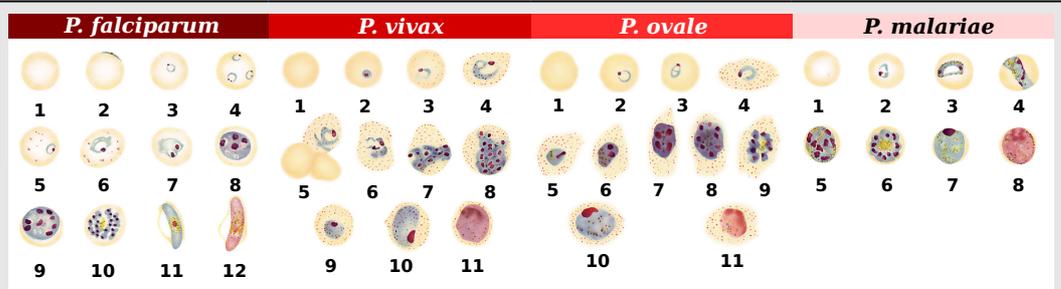


Figura 44.2. Varie forme dei plasmodi. Liberamente tratto da rp.wa.gov.au/malaria/diagnosis

Legenda. *P. falciparum*: 1 eritrocito normale, 2 marginale, 3 anello, 4 anelli con doppio punto, 5 anello, 6 trofozoito giovane, 7 trofozoito, 8 schizonte precoce, 9 schizonte, 10 schizonte maturo, 11 gametocito femminile, 12 gametocito maschile. *P. vivax*: 1 eritrocito normale, 2 anello, 3 anello maturo, 4 trofozoito, 5 schizonte precoce, 6 schizonte precoce, 7 schizonte, 8 schizonte maturo, 9 gametocito immaturo, 10 gametocito femminile, 11 gametocito maschile. *P. ovale*: 1 eritrocito normale, 2 anello giovane, 3 anello maturo, 4 cometa, 5 trofozoito, 6 trofozoito maturo, 7 schizonte giovane, 8 schizonte, 9 schizonte maturo, 10 gametocito femminile, 11 gametocito maschile. *P. malariae*: 1 eritrocito, 2 anello, 3 banda precoce, 4 banda, 5 schizonte precoce, 6 schizonte maturo, 7 gametocito femminile, 8 gametocito maschile

44.2. Ciclo vitale della malaria

44.2.1. I 3 CICLI DEI PLASMODI DELLA MALARIA

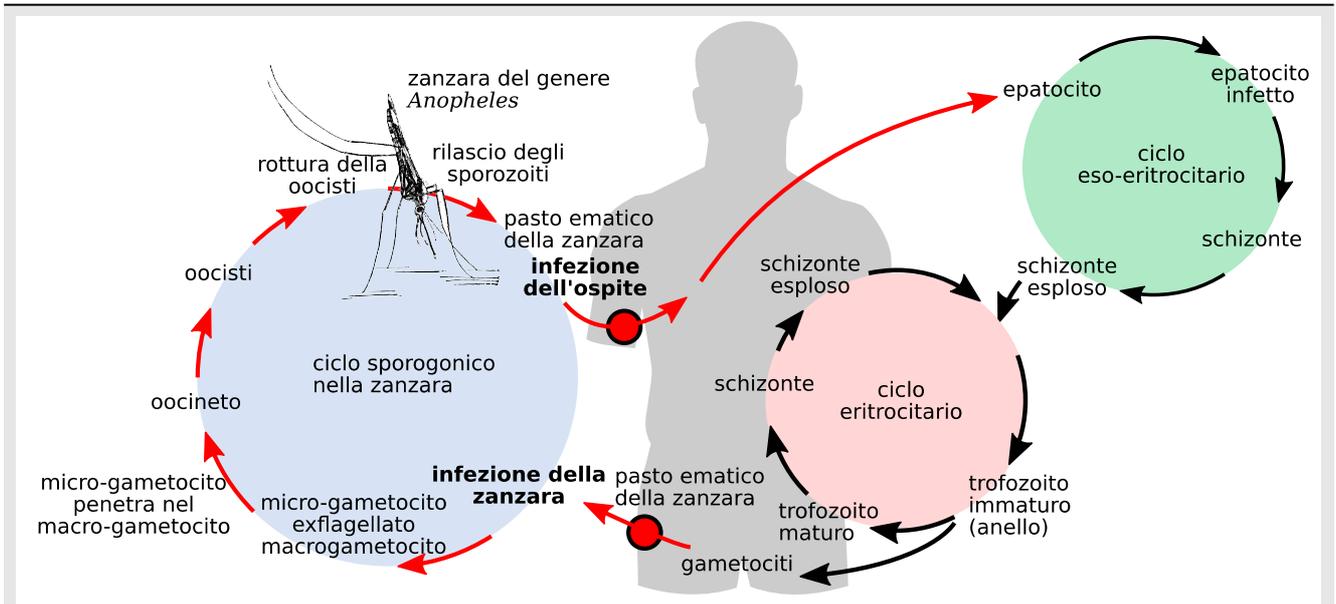


Figura 44.3. Ciclo vitale della malaria: ciclo nella zanzara e cicli nell'uomo

44.2.2. INFEZIONE DELLA ZANZARA

- Una zanzara femmina appartenente al genere *Anopheles* punge una persona infetta, succhiando il sangue che contiene **micro- e macro-gametociti** (forme sessuate)

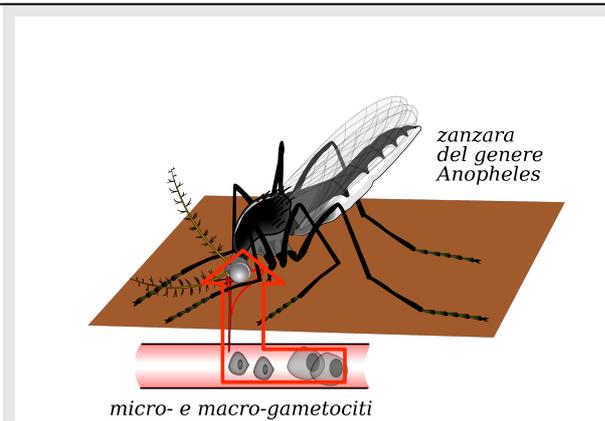


Figura 44.4. Infezione della zanzara

44.2.3. DIVISIONI ASESSUATE: SPOROZOITI

- I gametociti maschile e femminile si fondono in uno **zigote** nell'intestino della zanzara
- Dallo zigote si sviluppa per divisioni asexuate una **oocisti** che rompendosi da origine ad un gran numero di **sporozoiti mobili (sporogonia)**
- Gli sporozoiti invadono le ghiandole salivari della zanzara. Il secreto infetto delle ghiandole salivari contagia un nuovo ospite al prossimo pasto ematico

44.2.4. INOCULO DEGLI SPOROZOITI NELL'OSPITE VERTEBRATO

- La puntura della zanzara femmina infetta inocula gli sporozoiti nel circolo ematico dell'ospite vertebrato

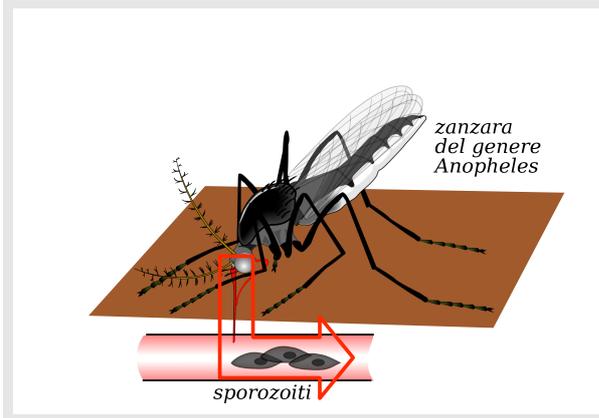


Figura 44.5. Inoculo degli sporozoiti nell'ospite vertebrato

44.2.5. INVASIONE DEGLI EPATOCITI

- Entro pochi minuti alcuni sporozoiti si attaccano alle cellule epatiche e le invadono
- L'attacco avviene attraverso il legame tra il recettore per trombospondina e properdina, che si trova sulla faccia basolaterale degli epatociti, e domini della proteina circumsporozoitica omologhi alla trombospondina

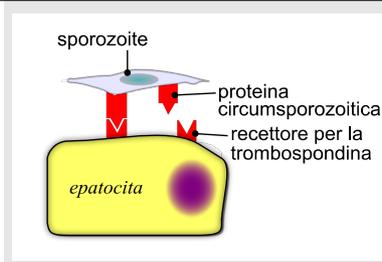


Figura 44.6. Invasione degli epatociti

- La trombospondina è una glicoproteina avente peso molecolare di 450 kDa, contenuta nei granuli α delle piastrine del sangue; è coinvolta nel fenomeno della coagulazione del sangue
- La properdina è una proteina ad attività opsonizzante

44.2.6. RIPRODUZIONE ASESSUATA: SCHIZOGONIA ESO-ERITROCITARIA

- Negli epatociti i plasmodi compiono la riproduzione asessuata (**schizogonia eso-eritrocitaria**) dando origine a migliaia di **merozoiti** mononucleati (da 10,000 a 30,000 per cellula a seconda della specie di *Plasmodium*)
- La massa di merozoiti provoca la rottura degli epatociti dando luogo al loro rilascio in circolo

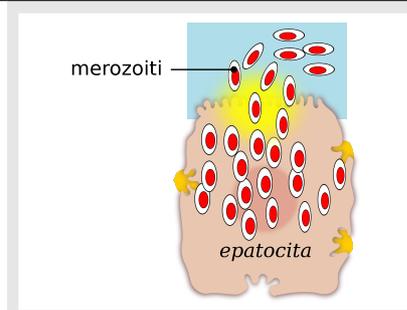


Figura 44.7. Riproduzione asessuata: schizogonia eso-eritrocitaria

44.2.7. PENETRAZIONE DEI MEROZOITI NEI GLOBULI ROSSI

- Una volta nel sangue, i merozoiti del *Plasmodium falciparum* penetrano negli eritrociti
- Entrano attraverso il legame tra una lectina (proteina legante gli zuccheri di natura non enzimatica non anticorpale) parassitaria e l'acido sialico presente sulla glicoforina eritrocitaria

44.2.8. FASE INTRA-ERITROCITARIA: SCHIZOGONIA INTRA-ERITROCITARIA

All'interno dei globuli rossi

- i parassiti si moltiplicano in un vacuolo digestivo circondato da membrana, idrolizzando l'emoglobina attraverso gli enzimi secreti
 - i merozoiti rilasciano svariate proteasi da un organulo chiamato *rhoptry*. Questo speciale organulo è presente anche in altri parassiti: *Babesia*, *Cryptosporidium* e *Toxoplasma*
 - tra gli enzimi liberati dai plasmodi c'è l'**eme polimerasi** che neutralizza l'eme, potenzialmente tossico per i protozoi stessi, polimerizzandolo in un composto insolubile chiamato **emozoina** o pigmento malarico
 - i merozoiti si trasformano in **trofozoiti**, che in seguito si dividono per dare origine a numerosi **schizonti** (schizogonia intra-eritrocitaria)
 - durante la maturazione dei parassiti nei globuli rossi, essi cambiano forma da forma ad anello (forma precoce) fino ad una forma irregolare ameboide verso la fine ciclo
 - queste forme mature sono diverse nelle diverse specie e permettono di fare una diagnosi differenziale
- Il parassita finisce per occupare quasi tutto il globulo rosso

44.2.9. KNOBS E SEQUESTRO DEGLI ERITROCITI PARASSITATI

- Quando i plasmodi raggiungono la forma di schizonte secernono proteine che formano delle protuberanze di 100 nm sulla superficie dei globuli rossi, chiamate *knobs*
- Proteine malariche sulla superficie dei *knobs*, chiamate sequestrine, si legano alle cellule endoteliali attraverso ICAM-1, CD46 ed il recettore per la trombospondina
- Le cellule infette vengono immobilizzate e non circolano più (sequestrate)
- In questo modo circolano solo gli eritrociti infettati con le forme immature, che sono elastici e non restano intrappolati nella milza, mentre quelli che contengono gli schizonti molto più rigidi evitano il sequestro e la distruzione splenica, sfuggendo così anche alla processazione antigenica

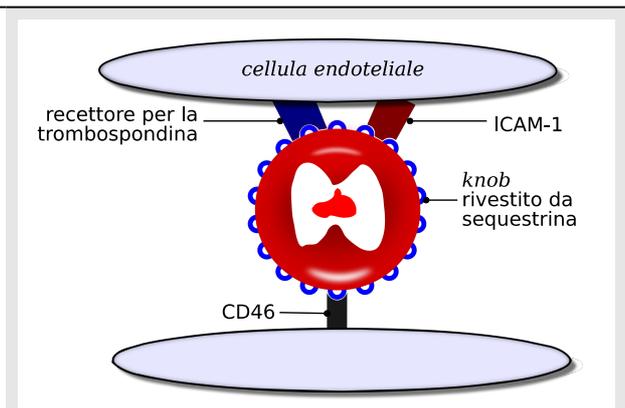


Figura 44.8. Sequestro degli eritrociti parassitati

44.2.10. SCHIZOGONIA E ROTTURA DEGLI ERITROCITI

- Gli schizonti vanno incontro a divisioni nucleari multiple (schizogonia) originando da 6 a 24 merozoiti che rompono il globulo rosso e si riversano nel plasma
- La maggior parte dei parassiti dentro il globulo rosso si sviluppano in merozoiti, lisano l'eritrocita e vanno ad infettare nuovi eritrociti, dando origine ai cicli febbrili tipici della malaria

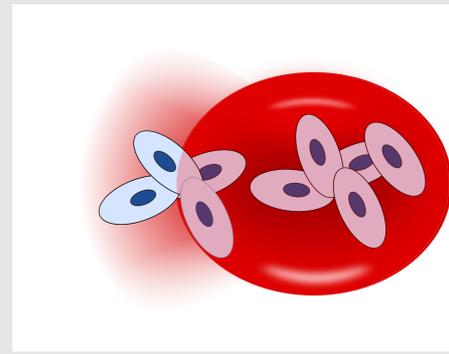


Figura 44.9. Schizogonia e rottura degli eritrociti

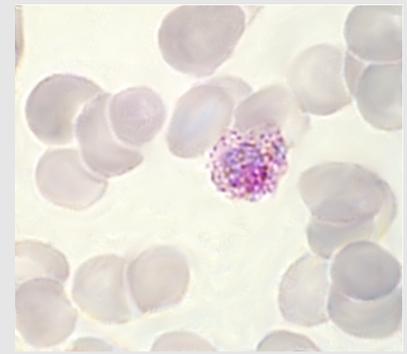


Figura 44.10. Plasmodium ovale: schizonte. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

44.2.11. CONSEGUENZE DELL'EMOLISI INTRA-VASCOLARE

Gli eritrociti rotti inoltre rilasciano emoglobina e detriti cellulari

L'emolisi intra-vascolare porta a:

- iperplasia reticolo-endoteliale
- epatosplenomegalia
- nefrosi emoglobinurica che può essere fatale

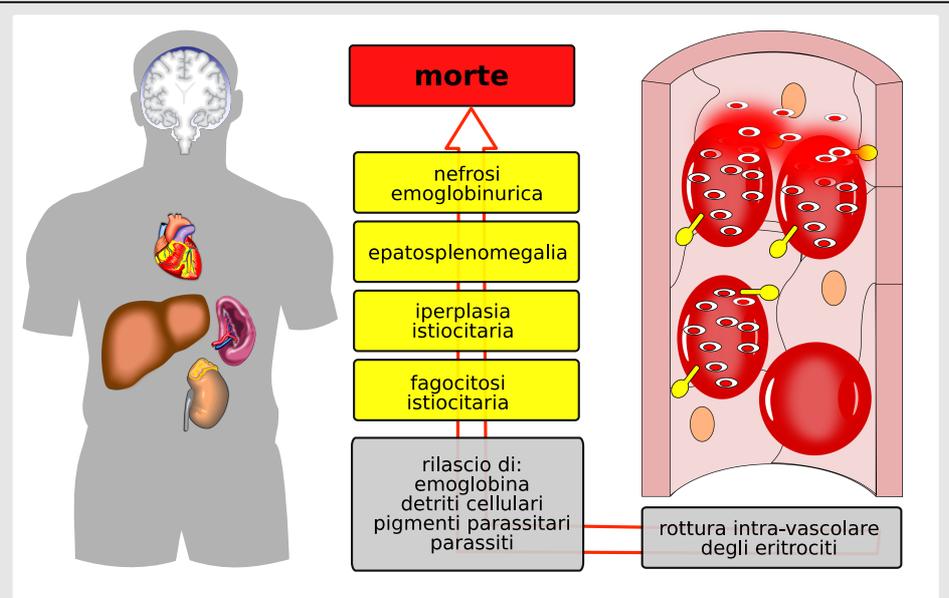


Figura 44.11. Conseguenze dell'emolisi intra-vascolare. Liberamente tratto da Rubin (1994)

44.2.12. ADESIONE ALL'ENDOTELIO E COINVOLGIMENTO DI ALTRI ORGANI

- L'adesione degli eritrociti parassitati alle cellule endoteliali dei capillari causa trombi di fibrina
- I trombi di fibrina a loro volta provocano microinfarti nel cervello, cuore, rene ed altri organi profondi
- Questi hanno come conseguenza encefalopatia, scompenso cardiaco congestizio, edema polmonare e frequentemente morte
- Il coinvolgimento cerebrale nel caso di infezione con *P. falciparum* è dovuta all'adesione dei parassiti alle cellule endoteliali del cervello

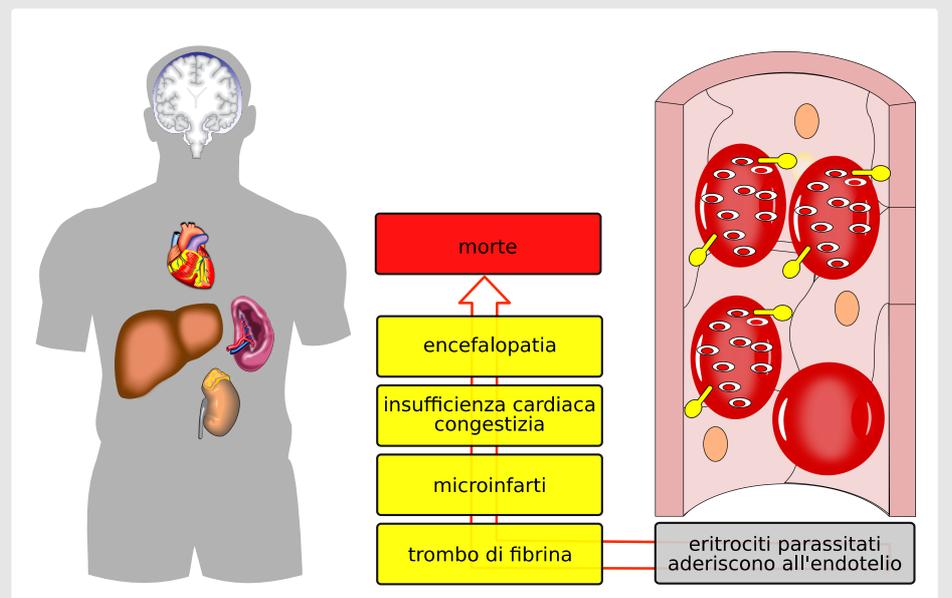


Figura 44.12. Adesione all'endotelio e coinvolgimento di altri organi.

Pazienti con malaria cerebrale presentano elevati livelli di ICAM-1, CD46 e recettore per la trombospondina. Liberamente tratto da Rubin (1994)

44.2.13. SVILUPPO DI FORME SESSUATE: MICRO- E MACRO-GAMETOCITI

- Dopo ripetuti cicli, sub-popolazioni di merozoiti si sviluppano in forme sessuate: i micro- e macro-gametociti
- i micro- ed i macro-gametociti vengono prelevati da altre zanzare, chiudendo così il ciclo

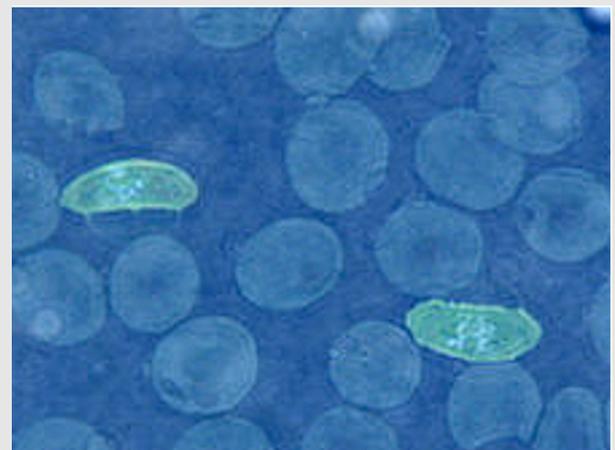


Figura 44.13. Plasmodium falciparum: gametociti. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

44.3. Immunità alla malaria

 L'immunità nei confronti della malaria è specifica per ciascun stadio:

- es.: l'immunizzazione con sporozoi conferisce protezione verso il contatto con gli sporozoi, ma non nei confronti dell'infezione con forme intra-eritrocitarie

 Gli sporozoi maturi possiedono una proteina di rivestimento chiamata proteina circumsporozoitica (CS)
 CS è l'antigene immuno-dominante degli sporozoi per quanto riguarda i linfociti B, ed il principale bersaglio degli anticorpi neutralizzanti
 Il polimorfismo degli antigeni di superficie sembra essere il risultato della pressione selettiva imposta dalle risposte specifiche

 I linfociti CTL CD8⁺ rappresentano il meccanismo principale della risposta protettiva nei confronti dello stadio extra-eritrocitario (sporozoitico) del parassita

- la loro azione sembra essere mediata dalla produzione di IFN- γ e TNF piuttosto che da una azione citolitica
- il TNF e l'IFN- γ inibiscono la replicazione dei parassiti all'interno delle cellule del fegato con un meccanismo non noto

L'immunità verso le forme eritrocitarie è invece mediata soprattutto dalle cellule T CD4⁺

44.3.1. MODALITÀ DI RESISTENZA ALLA MALARIA

Tabella 44.2. Resistenza alla malaria: alcuni esempi

aplotipo HLA B53	Molti soggetti di origine africana mostrano una resistenza al <i>Plasmodium falciparum</i> associata all'aplotipo HLA B53 capace di presentare efficacemente al sistema immunitario alla superficie degli epatociti antigeni specifici dello stadio intra-epatico della malaria Le cellule T citotossiche sono quindi in grado di eliminare gli epatociti infettati, facendo abortire l'infezione
gruppo sanguigno Duffy	Molti soggetti originari dell'Africa occidentale che hanno fenotipo del gruppo sanguigno Duffy negativo sono resistenti ai merozoiti del <i>Plasmodium vivax</i> ; questi ultimi infatti non possono legarsi agli antigeni Duffy Fya o Fyb sulla superficie dei globuli rossi attraverso una lectina di superficie. Non si può così realizzare la fase intra-eritrocitaria
inibizione della eme polimerasi	La cloroquina induce resistenza inibendo l'enzima eme polimerasi. L'eme tossico che si forma dalla degradazione dell'emoglobina blocca la proliferazione del parassita
falcemia	Individui con il tratto falcemico sono parzialmente resistenti alla malaria perché gli eritrociti parassitati vanno incontro molto rapidamente a falcizzazione, e vengono quindi rimossi dal circolo dai macrofagi splenici Questa resistenza ha costituito un fattore di pressione positiva sulla conservazione del gene della anemia falciforme in zone dove la malaria era endemica
anticorpi contro la sequestrina	Individui immuni alla malaria hanno anticorpi contro la sequestrina L'immunità tuttavia non è duratura in quanto i parassiti sono in grado di produrre una famiglia di sequestrine immunologicamente distinte tra loro

44.4. Resistenza ai farmaci



- L'ampia e crescente comparsa di *P. falciparum* resistente ai farmaci anti-malarici a basso costo, come **cloroquina** e **sulfadossina-pirimetamina** sta contrastando sempre di più la lotta contro la malaria
- cloroquina e sulfadossina-pirimetamina sono ancora i farmaci più largamente diffusi nella maggior parte dell'Africa a causa della loro disponibilità a basso costo
- Tuttavia quando più del 30% dei casi trattati non rispondono, come succede in molti paesi africani, viene raccomandato un terapia di prima linea alternativa
- Al momento a WHO raccomanda che tutti i paesi che abbiano riscontrato resistenza del *P. falciparum* alle terapie mono-farmaco come cloroquina e sulfadossina-pirimetamina, usino terapie combinate, preferenzialmente a base di **artemisina**
- Le terapie combinate a base di artemisina utilizzano una combinazione di farmaci anti-malarici, uno dei quali è un derivato dell'artemisina (es.: artesunate, artemeter, diidro-artemisina)
- L'artemisina viene estratta da una pianta: la *Artemisia annua* Sotto il nome di *Qinghaosu*, estratti di questa pianta sono stati utilizzati nella medicina tradizionale cinese nel trattamento della febbre da oltre 2000 anni



Figura 44.14. *Artemisia* sp.

44.5. Principali fonti utilizzate

Okie, S. (2008) *New attack on malaria*. *N. Engl. J. Med.* 358, 2425-2428

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

White, N.J., Breman, J.G. (2008) *Malaria*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1280-1294

World Health Organization (2012) *World malaria report 2012*. WHO press, Geneva

World Health Organization (2010) *Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010*. WHO press, Geneva

Siti web

dpc.cdc.gov/dpdx/HTML/Malaria

pathmicro.med.sc.edu/parasitology

rp.wa.gov.au/malaria/diagnosis

ucm.es/info/parasitol

who.int/malaria

workforce.cup.edu/buckelew

worldmaliareport.org

visitato il 26/06/2013

visitato il 19-01-2008

visitato il 26/06/2013

visitato il 21/12/2007

visitato il 05/06/2011

visitato il 21/12/2007

visitato il 26/06/2013

accessibile il 26/06/2013

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

accessibile il 26/06/2013

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

accessibile il 26/06/2013

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

accessibile il 26/06/2013



