

18. Immunità ai parassiti

I edizione

In collaborazione con la dott.ssa Giovanna Testa

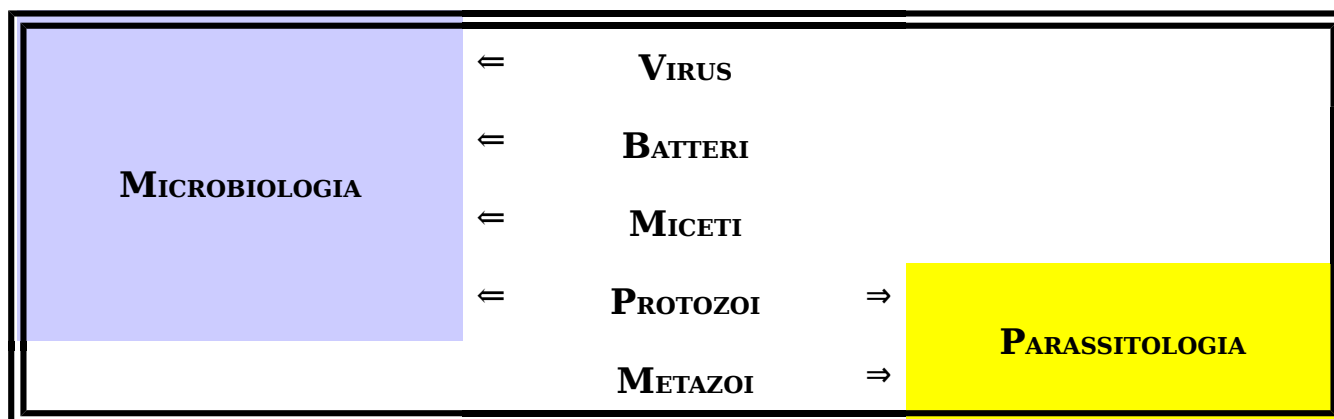


(vale per tutto il capitolo)

18. Immunità ai parassiti.....	1	18.3.5. Reazioni autoimmuni.....	9
18.1. GENERALIA PARASSITOLOGICA.....	3	18.3.6. Immuno-depressione.....	9
18.1.1. Cronicità.....	5	18.4. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE.....	10
18.1.2. Sensibilità ai farmaci.....	5	18.4.1. Principali meccanismi di evasione della risposta immunitaria.....	10
18.2. EQUILIBRIO IMMUNITÀ-PATOGENICITÀ.....	6	18.4.2. Sequestro anatomico.....	11
18.2.1. Immunità naturale.....	6	18.4.3. Mascheramento antigenico.....	11
18.2.2. Complemento.....	6	18.4.4. Acquisizione di resistenza ai meccanismi effettori.....	12
18.2.3. Fagocitosi.....	6	18.4.5. Modificazione degli antigeni di membrana.....	13
18.3. RISPOSTE IMMUNI SPECIFICHE CONTRO I PARASSITI.....	7	18.4.6. Geni VSG dei tripanosomi.....	15
18.3.1. Produzione di anticorpi IgE specifici ed eosinofilia.....	8	18.4.7. Rilascio di antigeni.....	16
18.3.2. Induzione di risposte granulomatose accompagnate da fibrosi.....	8	18.4.8. Modificazione della risposta immune.....	16
18.3.3. Linfociti T citotossici (CTL) specifici.....	9	18.4.9. Ciclo del protozoo <i>Toxoplasma gondii</i>	17
18.3.4. Formazione di immuno-complessi.....	9	18.5. MALARIA.....	18
		18.5.1. Agente eziologico: quattro le specie di <i>Plasmodium</i> che infettano l'uomo.....	18

18.5.2. Distribuzione della malaria nel mondo.....	19	18.6.3. Filariasi.....	22
18.6. CICLI BIOLOGICI DEI PARASSITI.....	20	18.6.4. Tenie.....	23
18.6.1. Morbo di Chagas: tripanosomiasi americana da <i>Trypanosoma cruzi</i>	20	18.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	24
18.6.2. Idatidosi.....	21		

18.1. Generalia parassitologica



La parassitologia e la microbiologia si dividono le patologie da protozoi, mentre quelle da metazoi fanno parte solamente della parassitologia

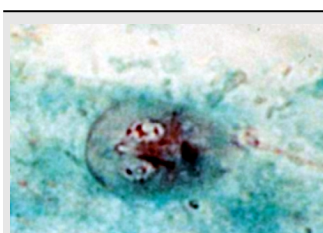


Figura 18.1. Giardia intestinalis. Per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Università di Bologna.

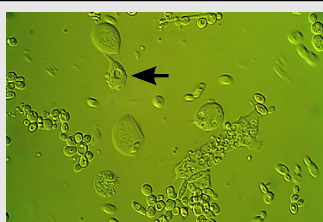


Figura 18.2. Trichomonas vaginalis. Per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Università di Bologna.



Figura 18.3. Uncino di Tenia echinococco (100×). Per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Università di Bologna.



Figura 18.4. Strongyloides stercoralis. Per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Università di Bologna.



I parassiti sono responsabili di un numero di malattie e di decessi assai superiore a quello provocato dai microrganismi propriamente detti in particolare nei paesi con un basso sviluppo igienico-sanitario

Circa un terzo della popolazione mondiale è ad ogni momento soggetto ad una malattia parassitaria, la malaria da sola interessa 300 milioni di persone e causa un milione di morti all'anno



La maggior parte dei parassiti presenta un complesso ciclo vitale, una sola parte del quale si svolge nell'ospite umano (o vertebrato); un'altra parte si svolge in ospiti intermedi quali mosche, zecche e gasteropodi

L'uomo viene infettato direttamente (es.: puntura) od indirettamente da un mezzo inquinato (es.: acqua)



Nematodi, vermi cilindrici: sono in grado di superare la mucosa intestinale o la cute e di colonizzare i tessuti e gli organi profondi (es.: Trichinella)

Cestodi: o vermi piatti sono metazoi ermafroditi a forma di nastro che abitano il tratto intestinale (es.: Tenia)

Trematodi: sono vermi parassiti dalla vita molto lunga (es.: Fasciola)

18.1.1. CRONICITÀ

-  Una caratteristica fondamentale delle infezioni parassitarie è la loro cronicità. questo fenomeno si spiega con
- scarsa virulenza dei parassiti
 - immunità naturale debole
 - meccanismi di evasione
 - resistenza alla risposta adattativa da parte del parassita

-  La persistenza dei parassiti nell'uomo porta a reazioni immunologiche croniche, che possono tradursi in un danno a carico dei tessuti o anche in alterazioni della risposta immune
- Ne consegue che alcuni aspetti clinico-patologici delle infestazioni parassitarie (a volte le più significative) sono dovute alla risposta dell'ospite e non all'infezione in sé

18.1.2. SENSIBILITÀ AI FARMACI

-  Molti farmaci attivi nei confronti dei parassiti hanno una forte tossicità, essendo il metabolismo di protozoi e metazoi parassiti (eucarioti) molto più simile a quello dei mammiferi di quanto non lo sia quello dei batteri (procarioti)
-  A motivo della continua esposizione, i soggetti che vivono in aree endemiche necessiterebbero di ripetuti cicli di terapia, cosa spesso impossibile per:
- il costo economico
 - la tossicità intrinseca
 - lo sviluppo di forme resistenti

18.2. Equilibrio immunità-patogenicità

18.2.1. IMMUNITÀ NATURALE

Di tutte le specie di protozoi ed elminti con cui entriamo in contatto, solo un numero esiguo è in grado di colonizzare il nostro corpo

-  Le specie che colonizzano il nostro corpo hanno sviluppato meccanismi per resistere ai nostri sistemi di difesa immunitaria naturale e specifica

I parassiti protozoari ed elmintici a localizzazione parenchimale sono quelli meglio adattati a superare le difese naturali dell'ospite e a resistere all'immunità adattativa

18.2.2. COMPLEMENTO

In molti casi lo stadio isolato dall'ospite invertebrato intermedio attiva la via alternativa del complemento, e viene lisato dal MAC (componente di attacco alla membrana), mentre i parassiti derivati dall'ospite vertebrato sono di solito resistenti alla lisi complemento-dipendente

-  Varie sono le cause di questo fenomeno: la perdita di molecole di superficie capaci di legare il complemento, o l'acquisizione di proteine regolatorie dell'ospite quali il DAF (*decay accelerating factor*, proteina di membrana che è in grado di accelerare il decadimento della C3 convertasi complementare nei pressi della membrana cellulare, proteggendo così la cellula)

18.2.3. FAGOCITOSI

-  I macrofagi possono fagocitare i protozoi, ma molti organismi patogeni sono resistenti alla uccisione ed alla digestione intra-cellulare, replicandosi all'interno dei macrofagi
- Alcuni parassiti sono di dimensioni non idonee alla fagocitosi e presentano tegumenti resistenti agli enzimi litici delle cellule macrofagiche, (es.: elminti)

18.3. Risposte immuni specifiche contro i parassiti

☞ I protozoi e gli elminti si differenziano notevolmente nelle loro caratteristiche strutturali e biochimiche. I diversi parassiti di conseguenza evocano risposte adattative completamente diverse, differenti anche da quelle evocate da virus e batteri

I meccanismi che possono essere innescati dai parassiti comprendono praticamente tutti quelli noti

Tabella 18.1: Risposte immuni ai parassiti

IgE ed eosinofilia	Nelle infezioni elmintiche viene osservata di frequente un'intensa produzione di anticorpi IgE specifici per il parassita, accompagnata da eosinofilia spiccata La risposta IgE-basofili + eosinofili si è sviluppata nell'evoluzione come difesa contro i parassiti ed ha come effetto collaterale lo sviluppo delle allergie immediate
Granulomi e fibrosi	Alcuni parassiti ed i loro prodotti inducono risposte granulomatoze accompagnate da processi fibrotici, tipici delle flogosi croniche
Cellule T helper CD4⁺	Le cellule T helper CD4 ⁺ e le citochine possono essere responsabili della guarigione o dell'aggravamento di alcune infezioni parassitarie
CTL specifici	I protozoi che si replicano all'interno delle cellule possono stimolare la generazione di linfociti citotossici specifici
Immuno-complessi	Le infestazioni parassitarie croniche e persistenti si accompagnano spesso a formazione di complessi immuni costituiti da antigeni parassitari e dai relativi anticorpi che favoriscono l'insorgenza di malattie da immuno-complessi
Reazioni autoimmuni	La produzione di auto-anticorpi è possibile come in tutte le manifestazioni patologiche croniche con distruzione di tessuti autologhi
Immuno-depressione	In alcuni casi la produzione sbilanciata di citochine può condurre ad anergia piuttosto che ad iperergia

18.3.1. PRODUZIONE DI ANTICORPI IgE SPECIFICI ED EOSINOFILIA

☞ L'azione citotossica degli eosinofili IgE-mediata è particolarmente efficace nel controllare le infezioni elmintiche

La proteina basica maggiore dei granuli degli eosinofili è molto tossica per gli elminti, più dei radicali dell'ossigeno e degli enzimi proteolitici prodotti dai macrofagi e dai neutrofili

Le IgE si legano agli elminti: gli eosinofili a loro volta si legano ai parassiti opsonizzati attraverso recettori per l'Fc delle IgE, inducendo la degranulazione degli eosinofili che riversano all'esterno in vicinanza del parassita il contenuto dei granuli, inclusa la proteina basica, con conseguente lisi del parassita

18.3.2. INDUZIONE DI RISPOSTE GRANULOMATOZE ACCOMPAGNATE DA FIBROSI

☞ A volte l'infiammazione cronica legata a parassitosi interna si associa a lesioni granulomatoze, con fibrosi

Es.: nella **schistosomiasi**

- le uova di *Schistosoma mansoni* annidate nel fegato stimolano i linfociti T CD4⁺, che a loro volta attivano i macrofagi, analogamente a quanto avviene nelle reazioni di ipersensibilità ritardata (DTH) con formazione di granulomi intorno alle uova

i granulomi servono a circoscrivere le uova di *Schistosoma*, tuttavia la grave reazione fibrosa porta a cirrosi ed ipertensione portale

☞ Es.: nella **filariasi linfatica**:

- i parassiti si annidano nei vasi linfatici
- le reazioni sono infiammatorie croniche con fibrosi. Portano al sovvertimento della struttura linfonodale con conseguente blocco del drenaggio linfatico e linfedema cronico grave



Figura 18.5. *Microfilaria*. Per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Università di Bologna

18.3.3. LINFOCITI T CITOTOSSICI (CTL) SPECIFICI

-  I protozoi che si replicano all'interno della cellula stimolano a volte una risposta CTL (*cytotoxic T lymphocytes*)
- es.: la risposta CTL nella malaria rappresenta un imprescindibile meccanismo di difesa. La scarsa efficacia dei vaccini anti-malarici è dovuta anche alla difficoltà di indurre una risposta CTL

18.3.4. FORMAZIONE DI IMMUNO-COMPLESSI

-  I complessi antigene-anticorpo che si formano in grande quantità in caso di infestazioni croniche e persistenti possono depositarsi a livello delle pareti vasali e nei glomeruli renali, causando vasculite e glomerulonefrite
- es.: malattie da immuno-complessi sono state descritte nella malaria e nella schistosomiasi

18.3.5. REAZIONI AUTOIMMUNI

-  Danni cronici ai tessuti comportano variazioni quali-quantitative della presentazione degli antigeni *self*: ciò porta ad una possibile rottura della tolleranza con innesco di una reazione autoimmune
- La produzione di auto-anticorpi può inoltre essere dovuta dall'attivazione policlonale dei linfociti B scatenata da alcuni parassiti
- es.: l'infezione malarica e la tripanosomiasi africana si accompagnano a produzione di auto-anticorpi
 - es.: la miocardite e la neuropatia osservate nel corso della **malattia di Chagas**, causata dal *Trypanosoma cruzii*, sono dovute a reazioni autoimmuni

18.3.6. IMMUNO-DEPRESSIONE

-  A differenza di quanto descritto sopra, nelle parassitosi croniche si può osservare una profonda immuno-depressione generalizzata, riconducibile alla produzione di citochine
- es.: in molti casi di malaria e tripanosomiasi avanzati

18.4. Evasione della risposta immune

18.4.1. PRINCIPALI MECCANISMI DI EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

-  L'evasione della risposta immunitaria impedisce al sistema immunitario stesso di riconoscere in tempo e con modalità utili gli antigeni parassitari
- Questo avviene con molteplici meccanismi

Tabella 18.2: Evasione della risposta immune da parte dei parassiti

Sequestro anatomico	Isolamento fisico dal sistema immunitario che non raggiunge quindi il parassita
Mascheramento antigenico	Durante il soggiorno nell'ospite il parassita acquisisce un rivestimento costituito da proteine dell'ospite che nasconde gli antigeni parassitari
Resistenza acquisita	Durante la loro permanenza nell'ospite vertebrato, i parassiti divengono resistenti ai meccanismi effettori dell'immunità
Modificazione antigenica	I parassiti hanno sviluppato efficaci meccanismi per modificare i loro antigeni di superficie durante il ciclo vitale negli ospiti vertebrati in maniera ciclica o continua
Rilascio di antigeni	I parassiti liberano in soluzione antigeni del loro rivestimento, spontaneamente o a seguito del legame con gli anticorpi specifici
Modificazione della risposta immune	I parassiti modificano la risposta immune dell'ospite attraverso numerosi meccanismi

18.4.2. SEQUESTRO ANATOMICO

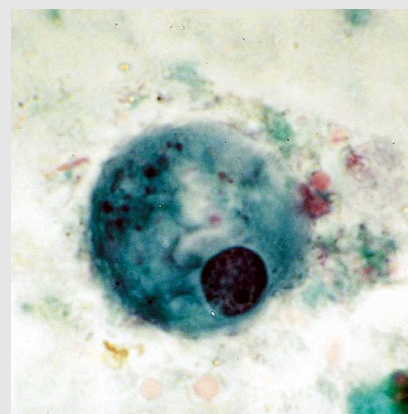


Sequestro anatomico significa che i parassiti non sono accessibili ai sistemi di difesa a causa di barriere strutturali o di localizzazioni non raggiungibili dal sistema di difesa stessi

- es.: alcuni protozoi (quali i parassiti della malaria ed il *Toxoplasma*) sopravvivono e si replicano all'interno delle cellule
- es.: altri protozoi (*Entamoeba* e *Trichinella spiralis*) sviluppano cisti impermeabili ai meccanismi effettori immunitari
- es.: alcuni elminti si localizzano nel lume intestinale al riparo dai meccanismi effettori dell'immunità cellulo-mediata

Figura 18.6. Cisti di *Entamoeba coli*. Colorazione tricromica

Per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna



18.4.3. MASCHERAMENTO ANTIGENICO



- L'esempio tipico di mascheramento antigenico si verifica nella infestazione da *Schistosoma mansoni*
- le larve di *Schistosoma mansoni* entrano attraverso la cute e migrano fino ai polmoni, e da qui nel circolo
- nel polmone esse sono rivestite da glicolipidi del gruppo ABO e da molecole MHC dell'ospite
- anche molte altre molecole dell'ospite possono legarsi alla superficie delle larve di *Schistosoma*
- grazie a questo rivestimento gli antigeni parassitari vengono mascherati

18.4.4. ACQUISIZIONE DI RESISTENZA AI MECCANISMI EFFETTORI



La resistenza a meccanismi effettori immunitari è dovuta a meccanismi diversi tra loro:

modificazione biochimica del rivestimento; es.:

- le larve di *Schistosoma* durante la fase di migrazione polmonare

sintesi di glicoproteine di membrana simili al DAF (*decay accelerating factor*), che inibiscono l'attivazione del complemento; es.:

- le forme virulente di *Trypanosoma cruzii*

Induzione di un rapido decadimento o addirittura il rilascio del MAC (*membrane attack component*) del complemento, prevenendo la lisi mediata dal complemento; es.:

- i promastigoti di *Leishmania major*

Inibizione della fusione dei fago-lisosomi, con protezione dall'azione degli enzimi litici e del pH acido lisosomiale; es.:

- il *Toxoplasma gondii*

Lisi della membrana dei fagosomi prima della fusione con i lisosomi consentendo l'accesso al citoplasma; es.:

- il *Trypanosoma cruzii*

enzimi capaci di degradare gli anticorpi legati al parassita, che diviene resistente ai meccanismi effettori mediati dagli anticorpi

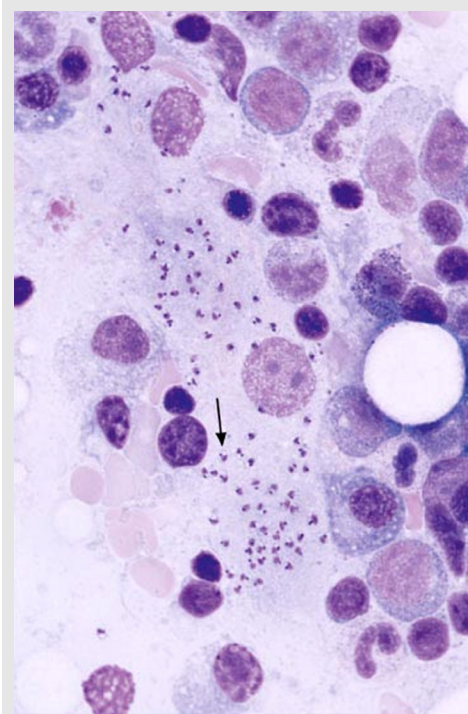


Figura 18.7. *Leishmania donovani*: biopsia midollare. Ematosilina-eosina. Da: Pantsari (2003), modificato

18.4.5. MODIFICAZIONE DEGLI ANTIGENI DI MEMBRANA

 La variabilità antigenica dei parassiti crea molte difficoltà nella ricerca di un vaccino efficace: l'immunizzazione profilattica può infatti di per sé stimolare una ulteriore variazione antigenica, come dimostrato per l'infezione sperimentale con il parassita della malaria

Due sono i meccanismi principali:

- modificazione dell'espressione antigenica in funzione dello stadio evolutivo del parassita
- modulazione degli antigeni di superficie

Modificazione nell'espressione antigenica in funzione dello stadio

 Lo stadio maturo tissutale dei parassiti produce antigeni diversi da quelli dello stadio infettivo

Es.: nel caso della malaria:

- i protozoi della malaria in stadio sporozoitico infettante sono antigenicamente diversi dai merozoiti che si annidano nell'ospite e sono responsabili dell'infezione cronica
- quando il sistema immune incomincia a sviluppare una risposta contro l'infezione, il parassita già esprime nuovi antigeni, e non rappresenta più un bersaglio per l'eliminazione immunologica

Modulazione degli antigeni di superficie

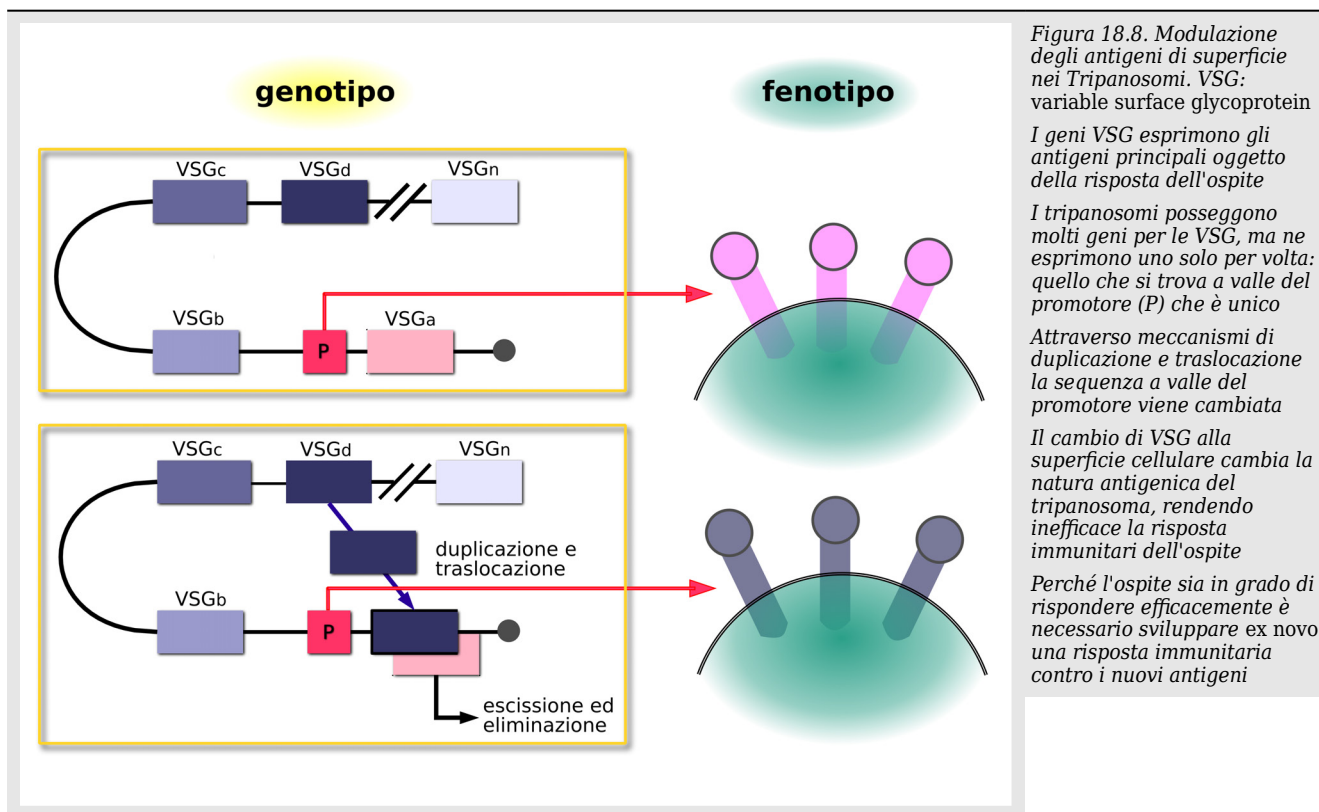
 La modulazione continua è tipica dei tripanosomi africani *Trypanosoma brucei* e *Trypanosoma rhodesiense*

- gli individui infettati mostrano ondate successive di parassitemia, ognuna delle quali dovuta ad un parassita lievemente diverso dal punto di vista antigenico
- quando l'ospite è riuscito a produrre anticorpi verso il parassita, è già in fase di replicazione un parassita antigenicamente diverso
- durante la storia naturale dell'infezione possono verificarsi più di un centinaio di queste ondate successive di parassitemia

 Il principale antigene di superficie dei tripanosomi africani è rappresentato da una glicoproteina dimerica di circa 50 kDa, chiamata VSG (*variable surface glycoprotein*)

- i tripanosomi possiedono più di 1000 geni diversi VSG, che variano notevolmente nella sequenza, eccettuati 50 aminoacidi C-terminali (che codificano per la porzione di legame con la superficie del parassita)
- in ogni particolare stadio dell'infezione viene espresso un particolare gene VSG. L'espressione di un nuovo gene comporta la duplicazione e la trasposizione di quel gene in un *locus* cromosomico più telomerico, dove si verifica la trascrizione attiva
- la continua variazione nella composizione antigenica dei tripanosomi non è indotta, né dipende dalla risposta anticorpale specifica, è dovuta ad una variabilità programmata dell'espressione dei geni VSG

18.4.6. GENI VSG DEI TRIPANOSOMI



18.4.7. RILASCIO DI ANTIGENI



Il rilascio di antigeni solubili blocca gli anticorpi specifici impedendone l'attacco alla superficie del parassita. In questo modo vengono inibite le reazioni anticorpo-mediate

- es.: la *Entamoeba histolytica*, le larve di schistosomi ed i trypanosomi

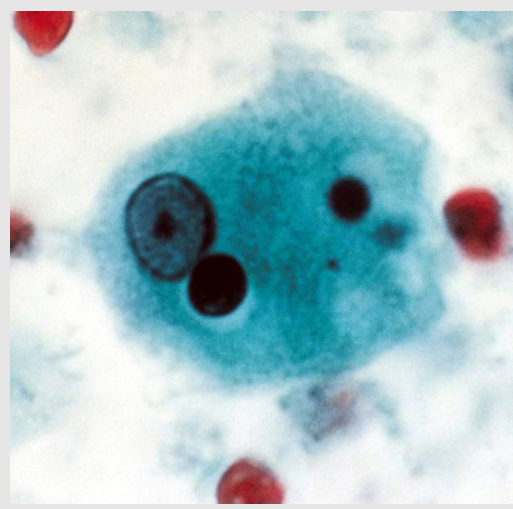


Figura 18.9. *Entamoeba histolytica*. Per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

18.4.8. MODIFICAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE



In parassitosi che coinvolgono il fegato e la milza è stato descritto uno stato di anergia selettiva nei confronti degli antigeni parassitari

- es.: nelle forme gravi di schistosomiasi

La colonizzazione dei linfonodi ed il conseguente sovvertimento della struttura anatomica dei linfonodi contribuiscono al deficit immunitario

- es.: nella filariosi linfatica con elefantiasi degli arti inferiori o dello scroto dovuti a blocco linfatico

18.4.9. CICLO DEL PROTOZOO *TOXOPLASMA GONDII*

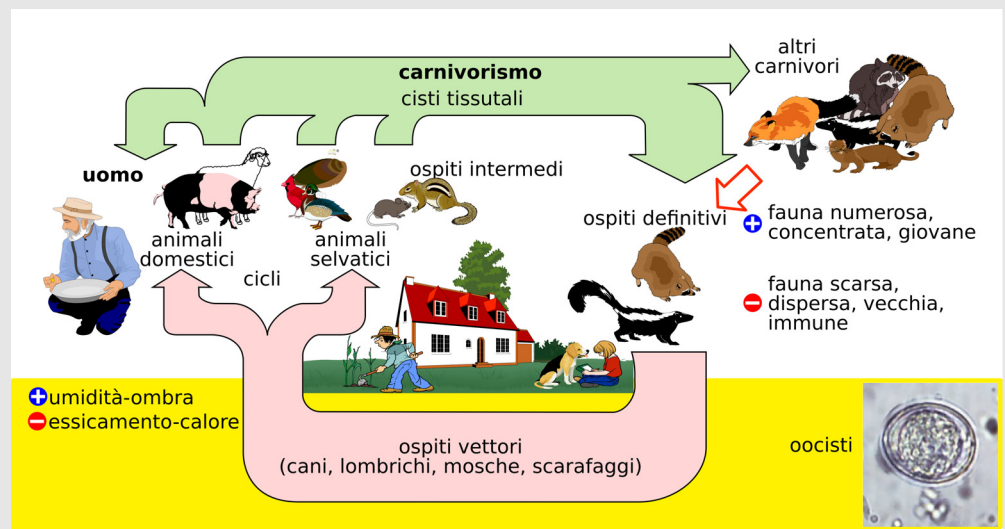
Figura 18.10. Ciclo vitale del *Toxoplasma gondii*. Da: mef.hr.Patologia, modificato; immagine oocisti; per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Università di Bologna

Oocisti e cisti tissutali si trasformano in tachizoiti poco dopo l'ingestione

I tachizoiti si localizzano nei tessuti nervoso e muscolare e si sviluppano in bradizoiti nelle cisti tissutali

Se una donna gravida si infetta, i tachizoiti possono infettare il feto attraverso la circolazione placentare

Il feto infetto può riportare danni gravissimi



18.5. Malaria

Vedi appendice 4



La malaria è causata dal plasmodio trasmesso dalla zanzara anofele

- E' la malattia parassitaria più importante con oltre un miliardo di persone colpite e da 1 a 3 milioni di morti ogni anno
- Caratteristica della malattia è la febbre con andamento intermittente (puntate febbrili ogni terzo o quarto giorno, intervallate da periodi di apiressia); nei pazienti infetti può comparire anemia e splenomegalia
- Per la terapia sono disponibili diversi farmaci ma occorre tener conto oltre che del tipo di plasmodio della presenza di resistenze

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

Tabella 18.3: Le specie patogene di *Plasmodium*

	<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, ma anche gli altri	reticulociti	reticulociti	cellule più vecchie
Febbre	terzana maligna	terzana benigna		quartana

18.5.2. DISTRIBUZIONE DELLA MALARIA NEL MONDO

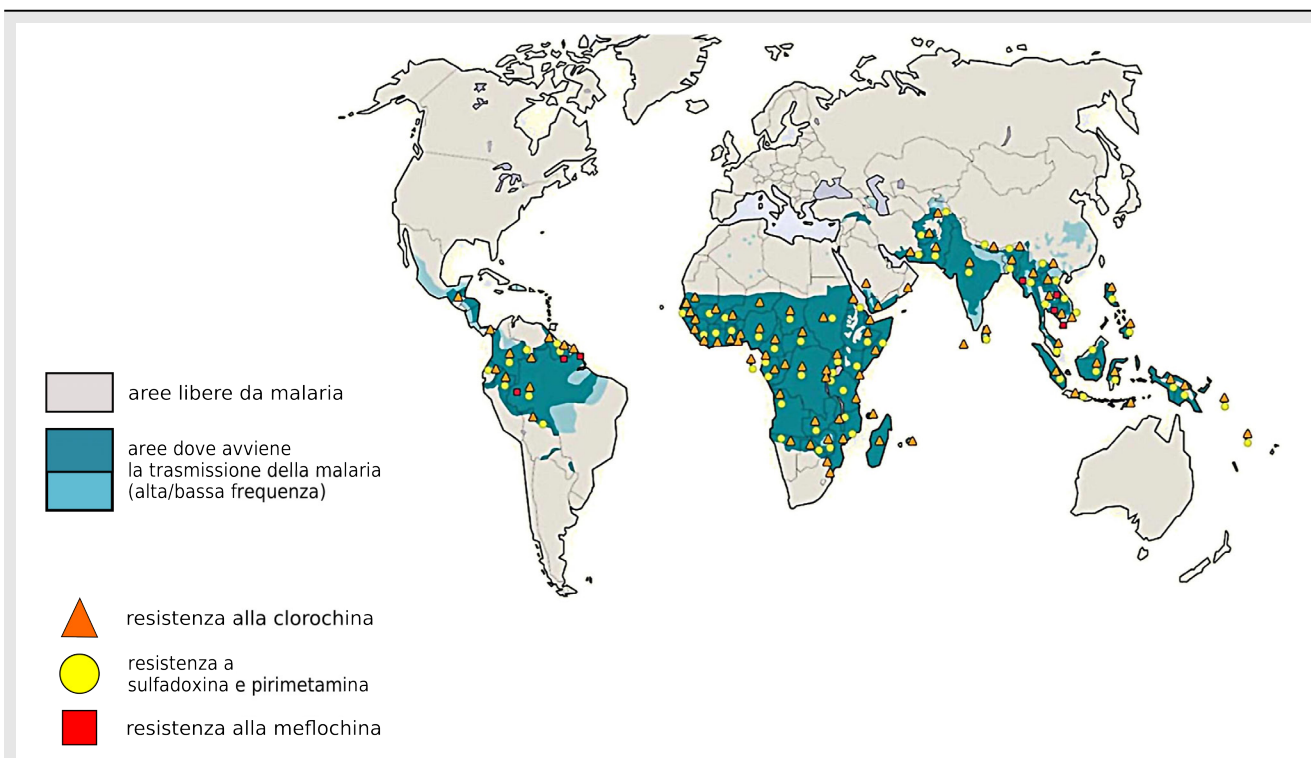


Figura 18.11. Distribuzione della malaria e della resistenza ai farmaci. Da: Okie (2008), modificato

18.6. Cicli biologici dei parassiti

18.6.1. MORBO DI CHAGAS: TRIPANOSOMIASI AMERICANA DA *TRYPANOSOMA CRUZI*

Figura 18.12. Morbo di Chagas. Da: mef.hr.Patologia e Maguire (2006), modificato, e da dpd.cdc.gov

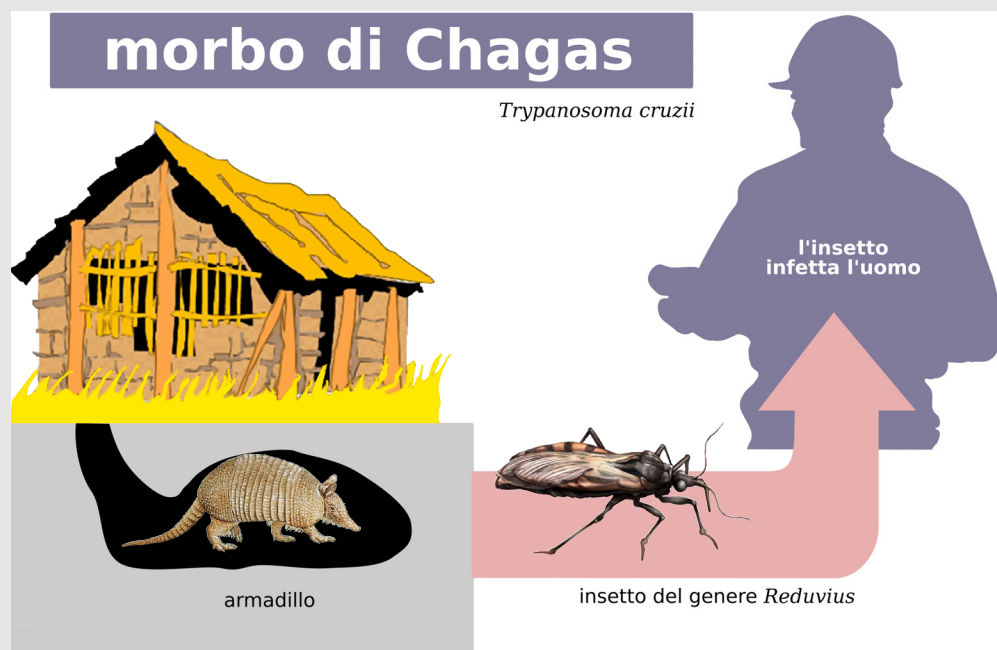
Solo i mammiferi sono suscettibili all'infezione da *Trypanosoma cruzi* e sono ospiti definitivi.

Il ciclo selvatico è mantenuto da circa 150 specie di mammiferi, tra i quali il bradipo, il formichiere gigante, l'armadillo, i pipistrelli

Nel ciclo domestico possono essere serbatoio cani, gatti, topi, criceti e conigli

Insetti del genere *Reduvius*, abitano nel tetto di paglia delle abitazioni rurali. Di notte mordono, di solito in faccia. Dopo il morso defecano, e la vittima si gratta introducendo le feci nella ferita

La prevenzione prevede la sostituzione dei tetti di paglia con tetti di lamiera, oltre alla stuccatura delle pareti in modo da non lasciare crepe in cui possano annidarsi gli insetti



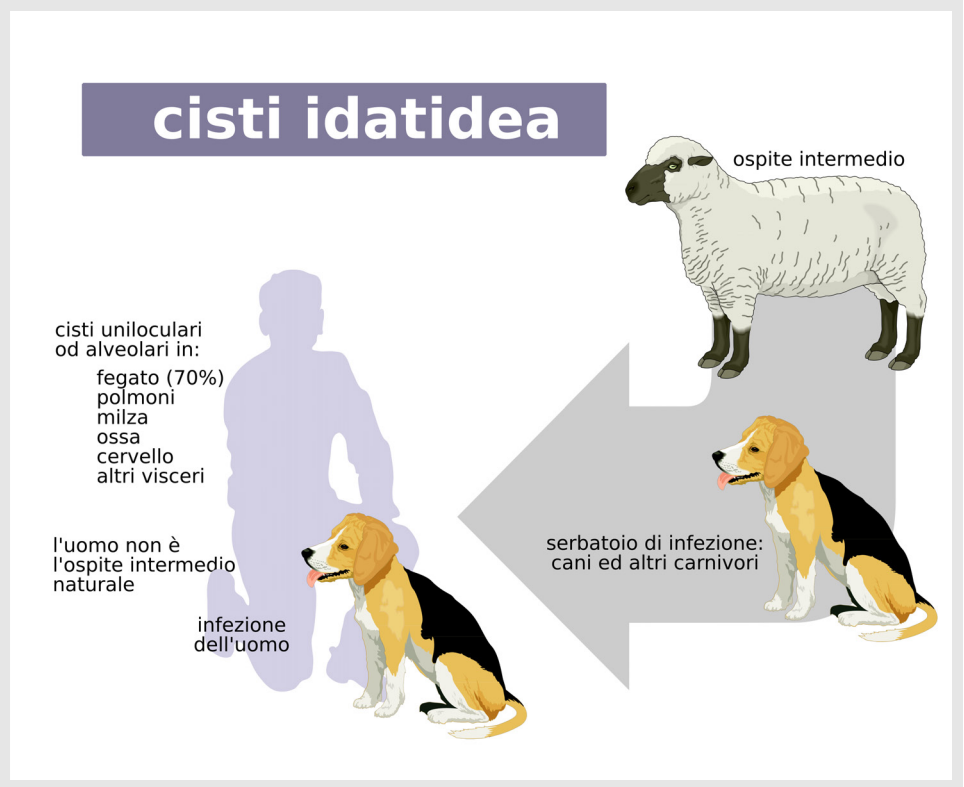
18.6.2. IDATIDOSI

Figura 18.13. Idatidosi

Sono dovute a *Tenia echinococcus granulosus*, o *tenia del cane*

- l'uomo e la pecora si infettano tramite le cisti nel cibo contaminato
- le cisti liberano nello stomaco le uova
- l'uomo si può però infettare anche dal cane, toccando il pelo che contiene le uova della tenia
- i cani ingeriscono i visceri delle pecore morte infette, emettono le uova della tenia con le feci e chiudono il ciclo, mentre l'uomo, che ingerisce casualmente le uova, è un ospite intermedio
- una volta nel tubo digerente, le uova si schiudono, liberano le larve e queste si portano nell'intestino e, tramite il circolo portale, giungono al fegato, dove generalmente si localizzano con produzione di cisti
- le cisti possono morire e calcificare ma possono accrescersi fino a comprimere le vie biliari e causare ittero da compressione

Da: mef.hr.Patologia, modificato

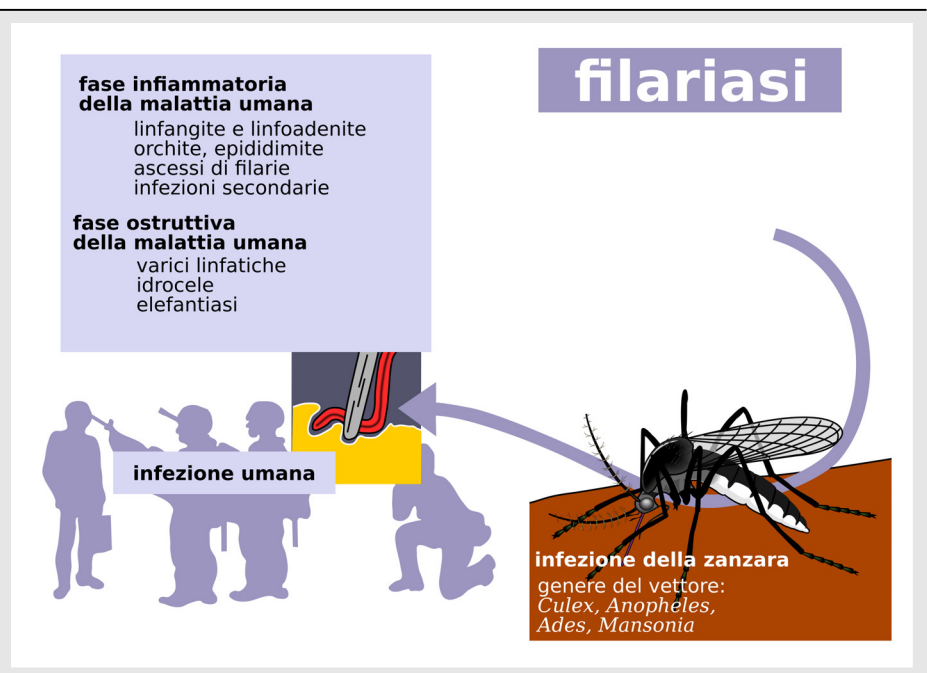


18.6.3. FILARIASI



18.14. *Microfilaria* a fresco. Per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Università di Bologna

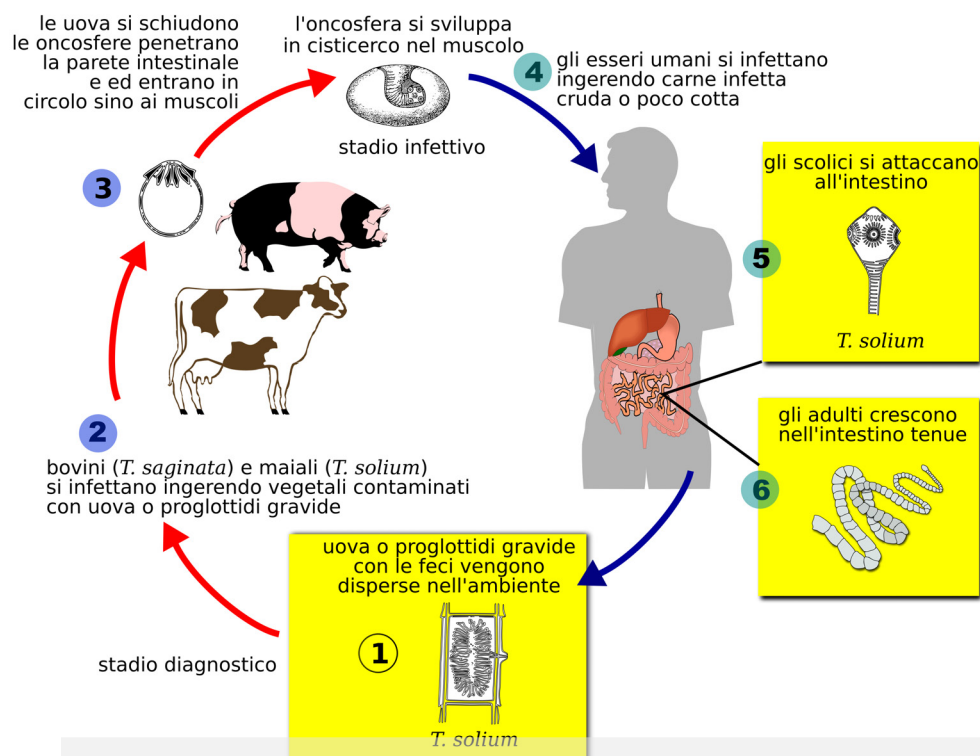
Figura 18.15. Filariasi. Da: mef.hr.Patologia, modificato



18.6.4. TENIE**Figura 18.16. Teniasi**

Ciclo delle tenie *Tenia solium* e *Tenia saginata*

Modificato da:
hu.wikipedia.org/wiki/Galandf;
pathmicro.med.sc.edu/parasitology

**18.7. Principali fonti utilizzate**

Ludwig, H. (1891) *Schuk-Naturgeschichte*

Maguire, J.H. (2006) Chagas' Disease — Can We Stop the Deaths? *N. Engl. J. Med.* 355, 760-761

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

Pantsari, M.W., Coleman, T.A. (2003) Kala-Azar. *N. Engl. J. Med.* 349, e13

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

Siti web

dpd.cdc.gov

hu.wikipedia.org/wiki/Galandf

mef.hr/Patologija

pathmicro.med.sc.edu/parasitology

ucm.es/info/parasitol

workforce.cup.edu/buckelew

visitato il 24/06/2011

visitato il 19/01/2008

visitato il 20/01/2008

visitato il 19-01-2008

visitato il 21/12/2007

visitato il 21/12/2007

accessibile il 22/06/2011

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

contenuto non più disponibile il 22/06/2011