

44. Appendice 4: la malaria

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

| | | | |
|--|------|--|------|
| 44. Appendice 4: la malaria..... | 1393 | 44.2.5. Riproduzione asessuata: schizogonia eso-eritrocitaria..... | 1399 |
| 44.1. EZIOLOGIA DELLA MALARIA..... | 1395 | 44.2.6. Penetrazione dei merozoiti nei globuli rossi..... | 1399 |
| 44.1.1. Agente eziologico: sono quattro le specie di Plasmodium che infettano l'uomo:..... | 1395 | 44.2.7. Fase intra-eritrocitaria: schizogonia intra-eritrocitaria..... | 1400 |
| 44.1.2. Distribuzione della malaria nel mondo..... | 1396 | 44.2.8. Knobs e sequestro degli eritrociti parassitati..... | 1401 |
| 44.2. CICLO VITALE DELLA MALARIA..... | 1397 | 44.2.9. Schizogonia e rottura degli eritrociti..... | 1402 |
| 44.2.1. Infezione della zanzara..... | 1397 | 44.2.10. Conseguenze dell'emolisi intra-vascolare..... | 1403 |
| 44.2.2. Divisioni asessuate: sporozoiti..... | 1397 | 44.2.11. Adesione all'endotelio e coinvolgimento di altri organi..... | 1404 |
| 44.2.3. Inoculo degli sporozoiti nell'ospite vertebrato..... | 1398 | 44.2.12. Sviluppo di forme sessuate: micro- e macro-gametociti..... | 1405 |
| 44.2.4. Invasione degli epatociti..... | 1398 | 44.3. IMMUNITÀ ALLA MALARIA..... | 1406 |
| | | 44.3.1. Modalità di resistenza alla malaria..... | 1407 |
| | | 44.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE..... | 1408 |





44.1. Etiologia della malaria

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

Tabella 44.82: 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, ma anche gli altri | reticulociti | reticulociti | cellule più vecchie |
| febbre | terzana maligna | terzana benigna | | quartana |

44.1.2. DISTRIBUZIONE DELLA MALARIA NEL MONDO

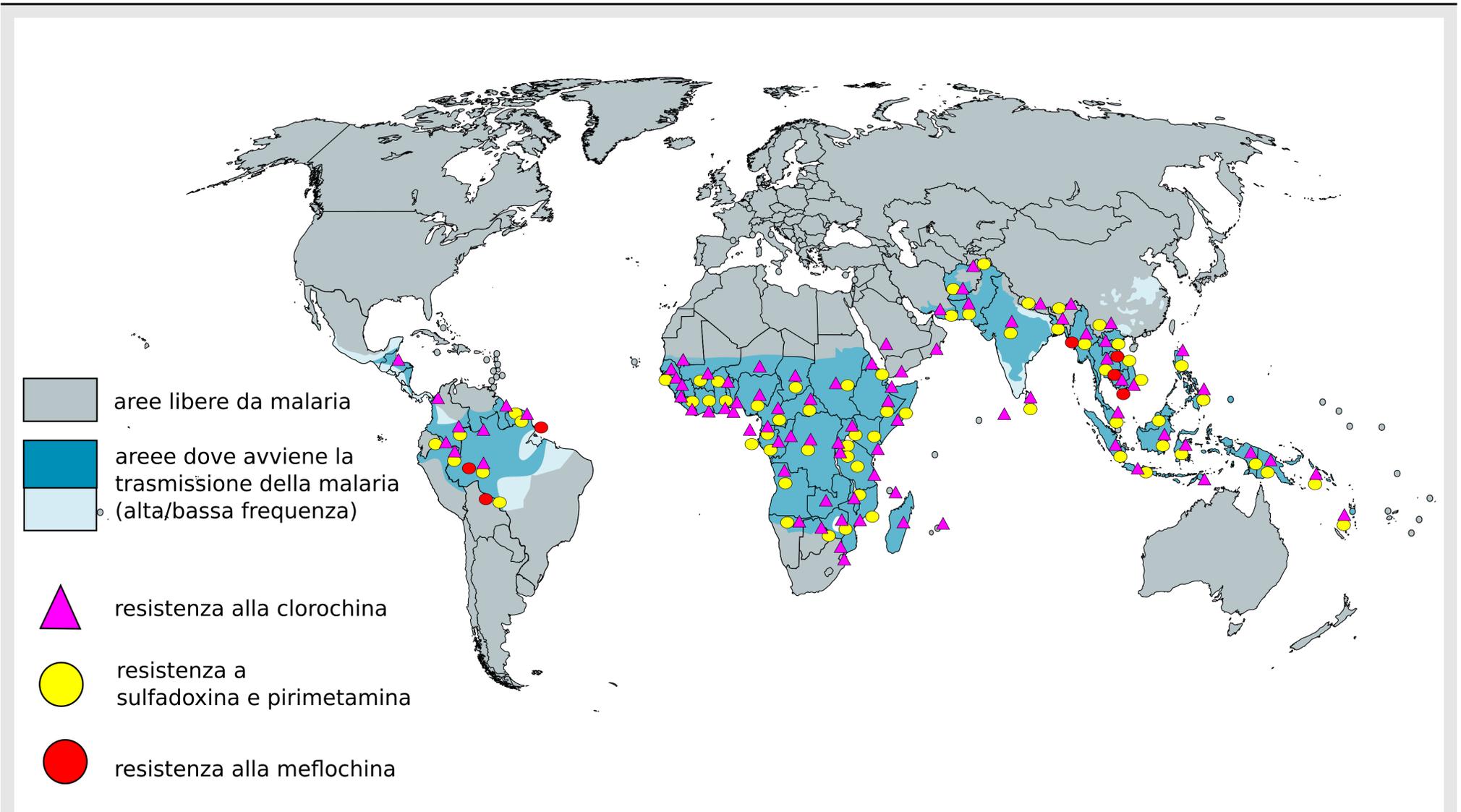


Figura 44.1. Distribuzione della malaria e della resistenza ai farmaci. Da: Okie (2008), modificato

44.2. Ciclo vitale della malaria

44.2.1. 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)

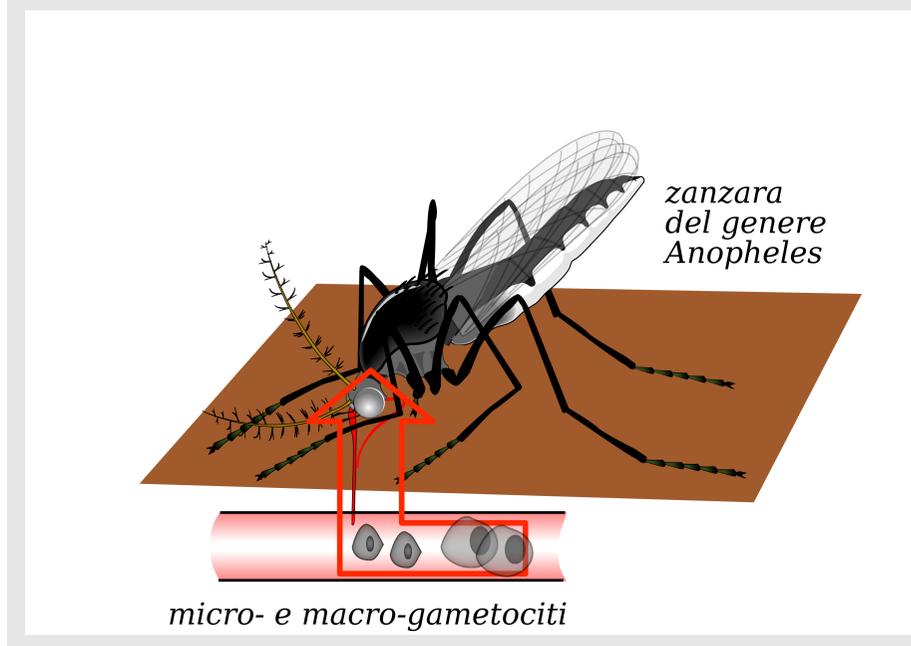


Figura 44.2. Infezione della zanzara

44.2.2. DIVISIONI ASESSUATE: SPOROZOITI

- I gametociti maschile e femminile si fondono in uno **zigote** nell'intestino della zanzara
- Dallo zigote si sviluppa per divisioni a sessuate 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

44.2.3. INOCULO DEGLI SPOROZOITI NELL'OSPITE VERTEBRATO

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

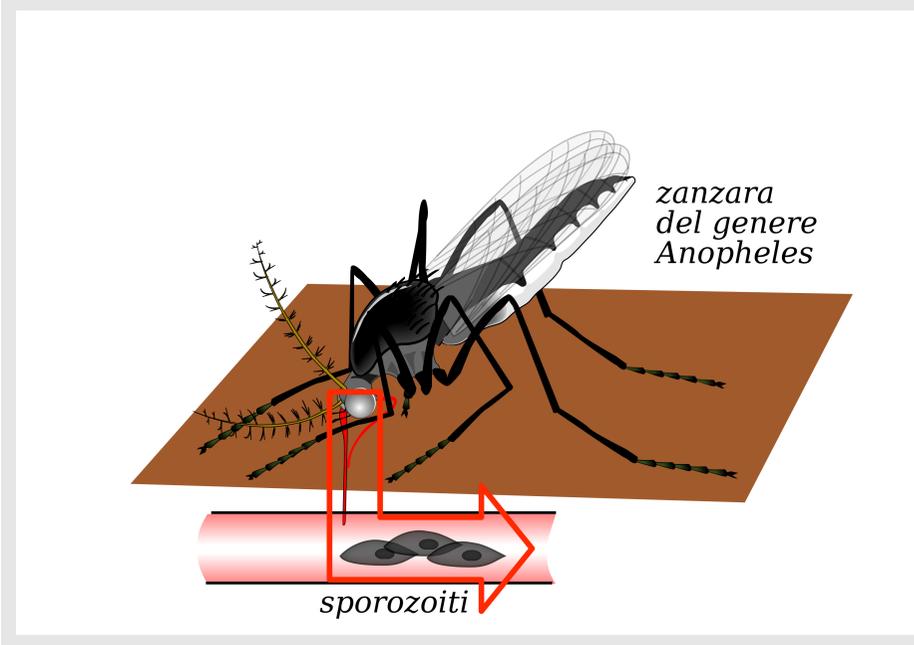


Figura 44.3. Inoculo degli sporozoi nell'ospite vertebrato

44.2.4. INVASIONE DEGLI EPATOCITI

- Entro pochi minuti alcuni sporozoi 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

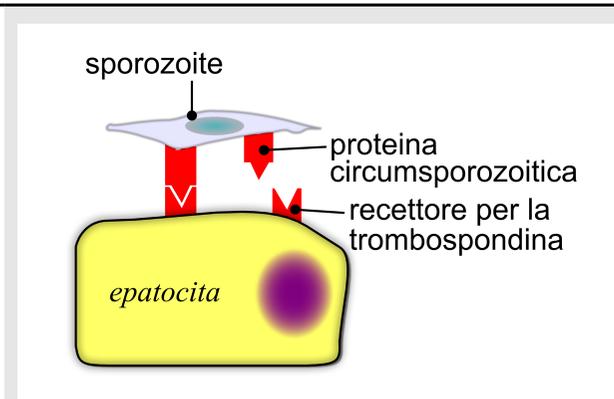


Figura 44.4. Invasione degli epatociti

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

44.2.5. RIPRODUZIONE ASESSUATA: SCHIZOGONIA ESO-ERITROCITARIA

- Negli epatociti i plasmodi compiono la riproduzione a sessuata (**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

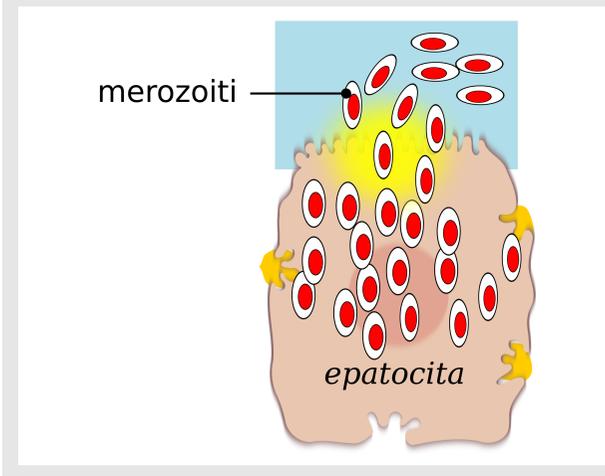


Figura 44.5. Riproduzione a sessuata: schizogonia eso-eritrocitaria

44.2.6. 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

44.2.7. FASE INTRA-ERITROCITARIA: SCHIZOGONIA INTRA-ERITROCITARIA

- I merozoiti rilasciano svariate proteasi da un organulo chiamato *rhoptry*. Questo speciale organulo è presente anche in altri parassiti: *Babesia*, *Cryptosporidium* e *Toxoplasma*
 - All'interno dei globuli rossi, i parassiti si moltiplicano in un vacuolo digestivo circondato da membrana, idrolizzando l'emoglobina attraverso gli enzimi secreti
 - 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
-

44.2.8. **KNOBS** E SEQUESTRO DEGLI ERITROCITI PARASSITATI

- Quando i plasmiidi 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 trombospodina
- 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

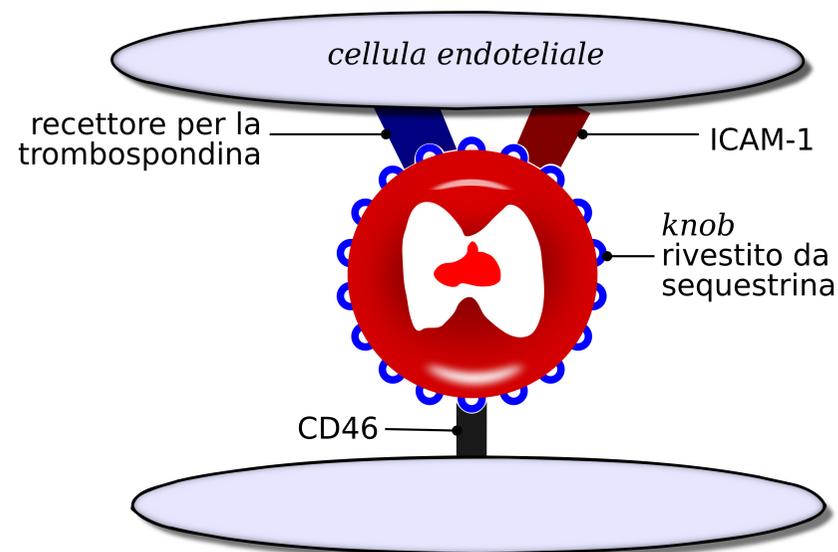


Figura 44.6. Sequestro degli eritrociti parassitati

44.2.9. 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

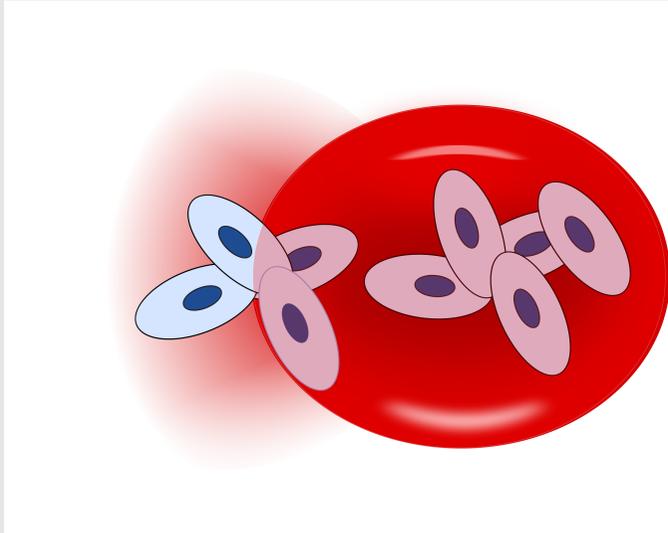


Figura 44.7. Schizogonia e rottura degli eritrociti

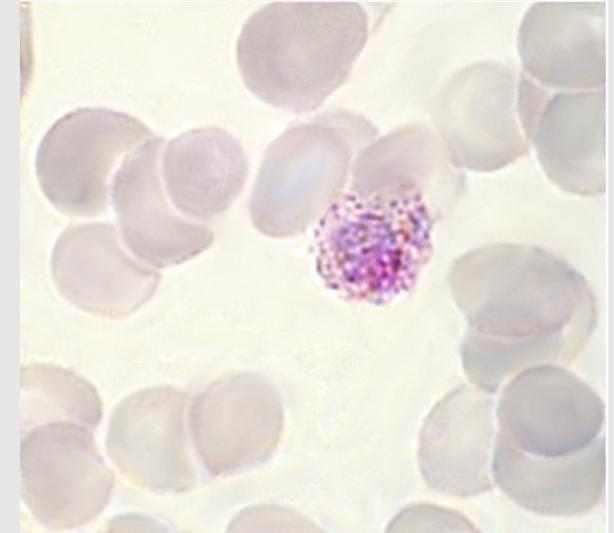


Figura 44.8. Plasmodium ovale: schizonte. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

44.2.10. 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

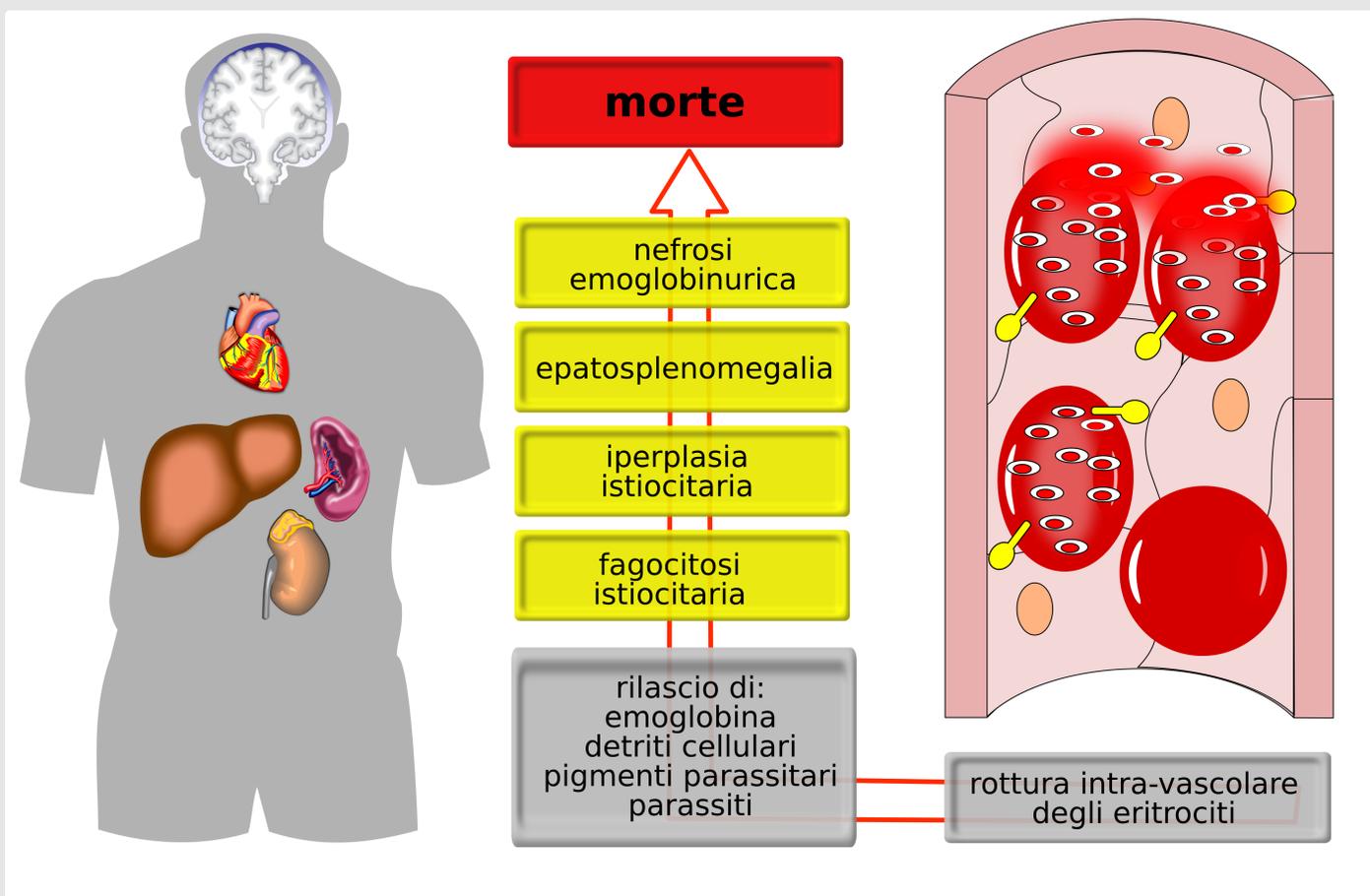


Figura 44.9. Conseguenze dell'emolisi intra-vascolare. Da Rubin (1994), modificato e ridisegnato

44.2.11. ADESIONE ALL'ENDOTELIO E COINVOLGIMENTO DI ALTRI ORGANI

- L'adesione degli eritrociti parassitati alle cellule endoteliali dei capillari causa trombi di fibrina, che 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

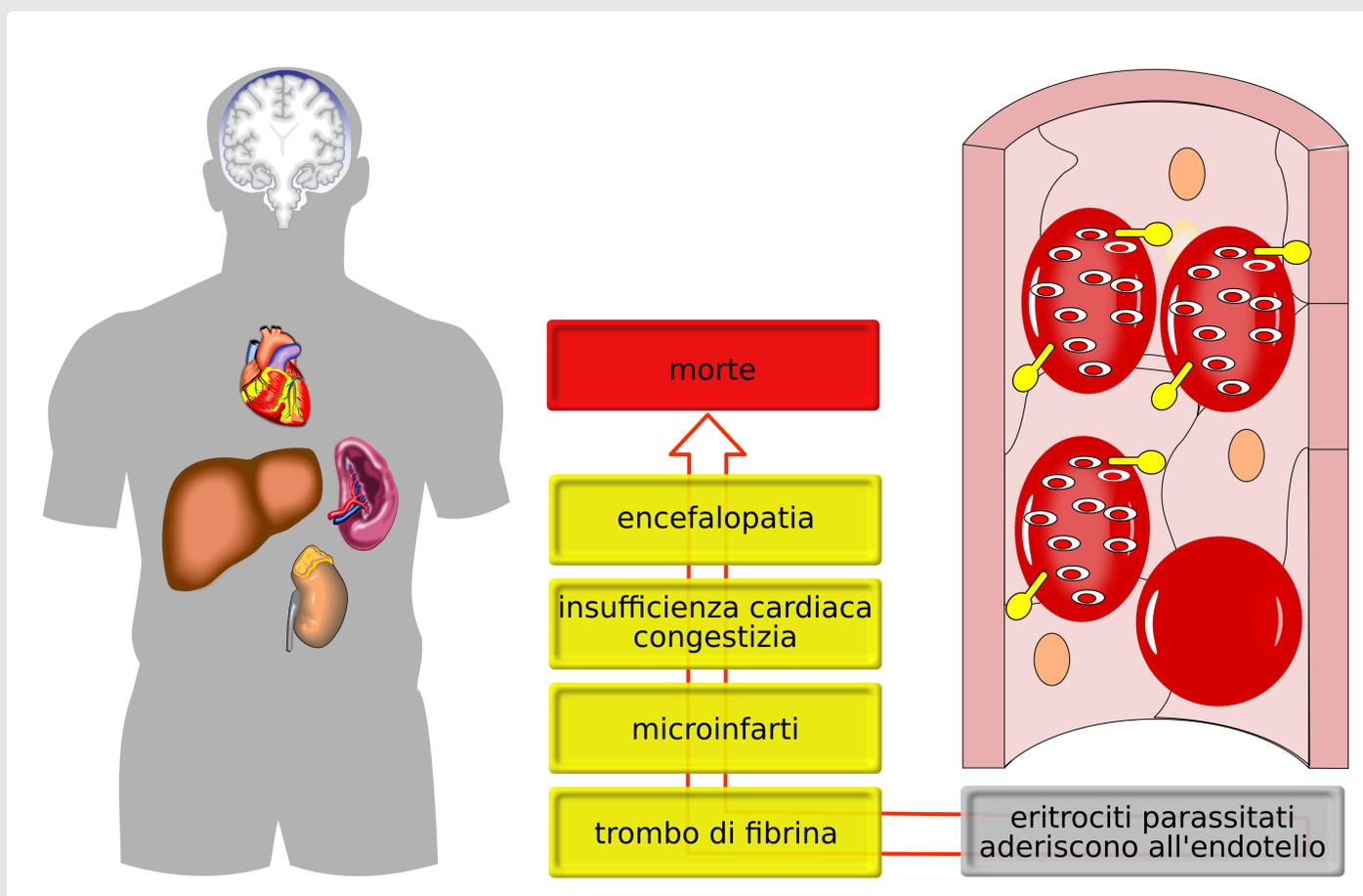


Figura 44.10. Adesione all'endotelio e coinvolgimento di altri organi.

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

44.2.12. 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

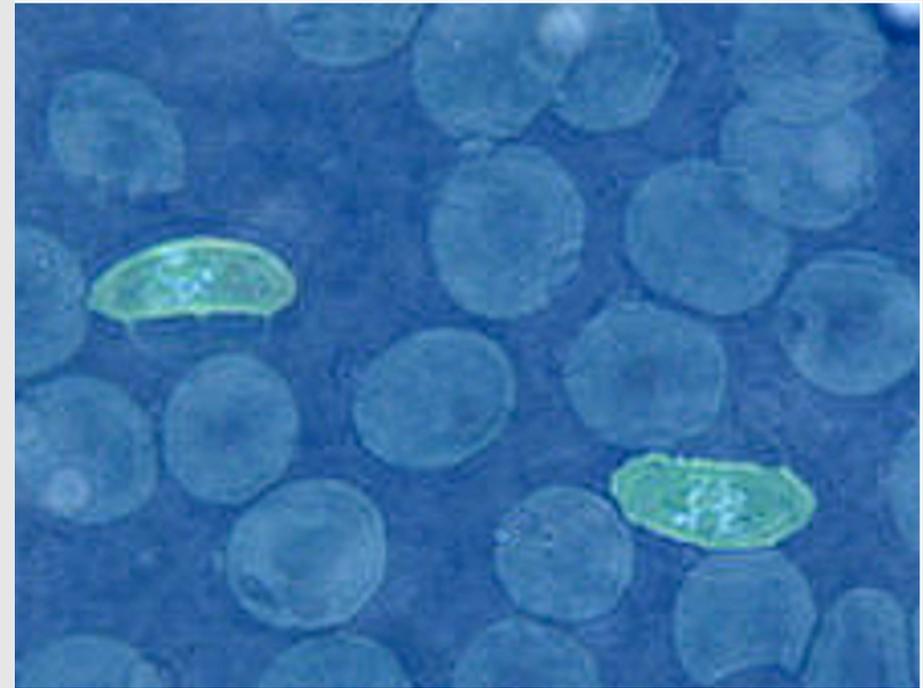


Figura 44.11. Plasmodium falciparum: gametociti. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

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

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

Il polimorfismo degli antigeni di superficie sembra essere il risultato della pressione selettiva imposta dalle risposte specifiche

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

44.3.1. MODALITÀ DI RESISTENZA ALLA MALARIA

Aplotipo HLA B53

Molti soggetti di origine africana mostrano una resistenza al *Plasmodium falciparum* 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 *Plasmodium vivax*; 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. 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 (2010) *World malaria report 2011*. Da: who.int/malaria

World Health Organization (2010) *Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010*. Da: who.int/malaria

Siti web

pathmicro.med.sc.edu/parasitology

visitato il 19-01-2008

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

ucm.es/info/parasitol

visitato il 21/12/2007

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

who.int/malaria

visitato il 05/06/2011

accessibile il 04/07/2012

workforce.cup.edu/buckelew

visitato il 21/12/2007

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

