

18. Immunità ai parassiti

III edizione print edition

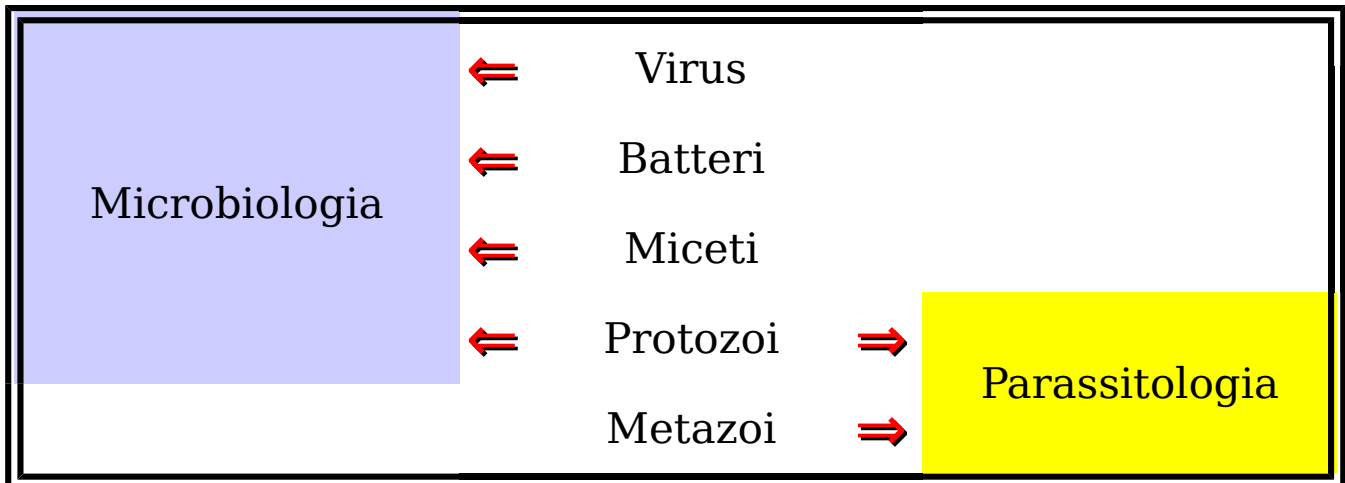
Luigi Barbieri




(vedi singoli sotto-capitoli)

18. Immunità ai parassiti.....	597	18.4.1. Principali meccanismi di evasione della risposta immunitaria.....	607
18.1. GENERALIA PARASSITOLOGICA.....	599	18.4.2. Sequestro anatomico.....	608
18.1.1. Cronicità.....	601	18.4.3. Mascheramento antigenico.....	608
18.1.2. Sensibilità ai farmaci.....	601	18.4.4. Acquisizione di resistenza ai meccanismi effettori.....	609
18.2. EQUILIBRIO IMMUNITÀ-PATOGENICITÀ.....	602	18.4.5. Modificazione degli antigeni di membrana.....	610
18.2.1. Immunità naturale.....	602	18.4.6. Geni VSG dei tripanosomi.....	612
18.2.2. Complemento.....	602	18.4.7. Rilascio di antigeni.....	613
18.2.3. Fagocitosi.....	602	18.4.8. Modificazione della risposta immune.....	613
18.3. RISPOSTE IMMUNI SPECIFICHE CONTRO I PARASSITI.....	603	18.4.9. Ciclo del protozoo <i>Toxoplasma gondii</i>	614
18.3.1. Produzione di anticorpi IgE specifici ed eosinofilia.....	604	18.5. MALARIA.....	615
18.3.2. Linfociti T citotossici (CTL) specifici.....	604	18.5.1. Agente eziologico: quattro le specie di <i>Plasmodium</i> che infettano l'uomo.....	615
18.3.3. Formazione di immuno-complessi.....	604	18.5.2. Epidemiologia.....	616
18.3.4. Induzione di risposte granulomatose accompagnate da fibrosi.....	605	18.6. CICLI BIOLOGICI DEI PARASSITI.....	617
18.3.5. Reazioni auto-immuni.....	606	18.6.1. Morbo di Chagas: tripanosomiasi americana da <i>Trypanosoma cruzi</i>	617
18.3.6. Immuno-depressione.....	606	18.6.2. Idatidosi.....	618
18.4. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE.....	607	18.6.3. Tenie.....	619
		18.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	620



18.1. Generalia parassitologica 

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

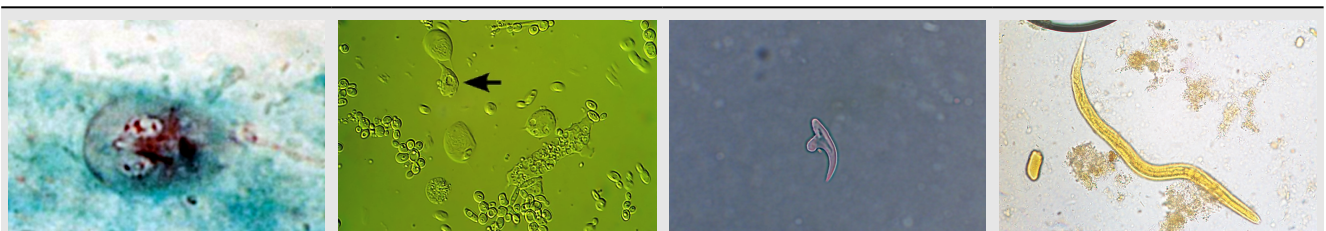



Figura 18.1. Giardia intestinalis. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Università di Bologna


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

Figura 18.3. Uncino di Tenia echinococcus (100×). Per gentile concessione di Anna Nanetti, Università di Bologna


Figura 18.4. Strongyloides stercoralis. Per gentile concessione di 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: i nuovi casi di malaria da sola interessano più di 200 milioni di persone e causano più di 600,000 di morti all'anno (2010)

 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 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 granulomatose accompagnate da processi fibrotici, tipici delle flogosi croniche
linfociti T helper CD4⁺	le cellule T <i>helper</i> CD4 ⁺ e le citochine possono essere responsabili della guarigione o dell'aggravamento di alcune infezioni parassitarie
CTL specifici	i protozoi intra-cellulari 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 auto-immuni	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


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 neutrofilii


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 degranolazione 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. 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

18.3.3. 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

18.3.4. INDUZIONE DI RISPOSTE GRANULOMATOSE ACCOMPAGNATE DA FIBROSI

☞ A volte l'infiammazione cronica legata a parassitosi interna si associa a lesioni granulomatose, 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 suscitata porta a cirrosi ed ipertensione portale

☞ Es.: nella **filariosi linfatica**:

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



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

18.3.5. REAZIONI AUTO-IMMUNI

☞ 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 cruzi*, 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 dai 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

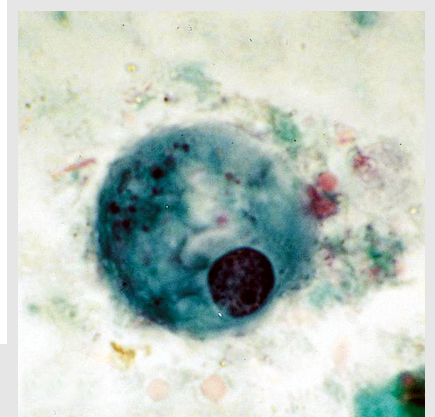



Figura 18.6. Cisti di *Entamoeba coli*. Colorazione tricromica
Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

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.: 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.: forme virulente di *Trypanosoma cruzi*
- **induzione di un rapido decadimento o addirittura il rilascio del MAC (membrane attack component) del complemento, prevenendo la lisi mediata dal complemento**
 - es.: promastigoti di *Leishmania major*
- **inibizione della fusione dei fago-lisosomi, con protezione dall'azione degli enzimi litici e del pH acido lisosomiale**
 - es.: *Toxoplasma gondii*
- **lisi della membrana dei fagosomi prima della fusione con i lisosomi consentendo l'accesso al citoplasma**
 - es.: *Trypanosoma cruzi*
- **sintesi di enzimi capaci di degradare gli anticorpi legati al parassita, che diviene resistente ai meccanismi effettori mediati dagli anticorpi**

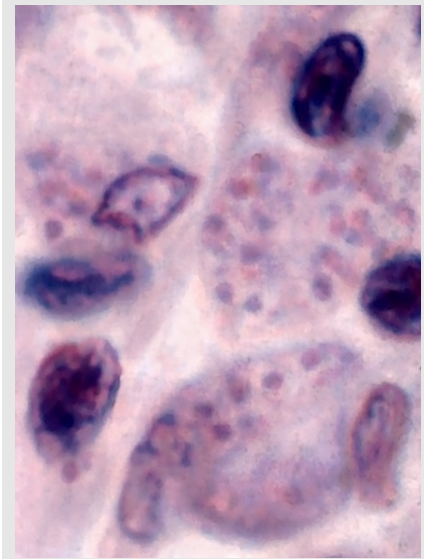


Figura 18.7. Leishmanie in macrofagi tissutali, 100×. Leishmaniosi cutanea

Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

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

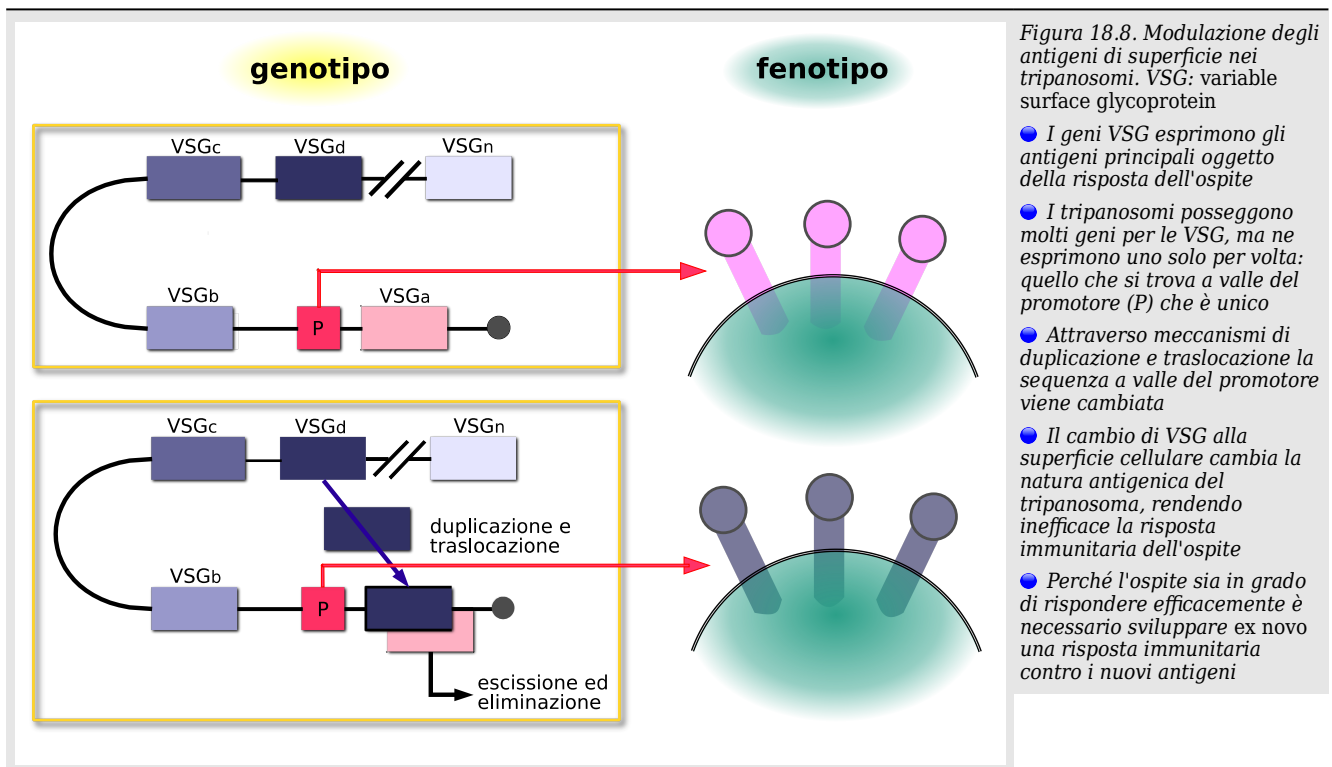
☞ Lo stadio maturo tissutale dei parassiti produce antigeni diversi da quelli dello stadio infettivo

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 tripanosomi

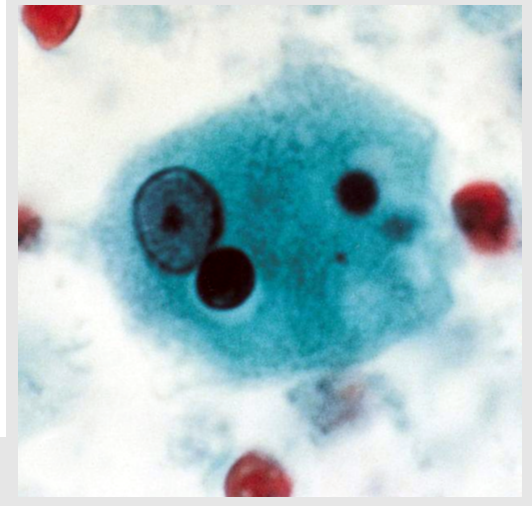


Figura 18.9. *Entamoeba histolytica*. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

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

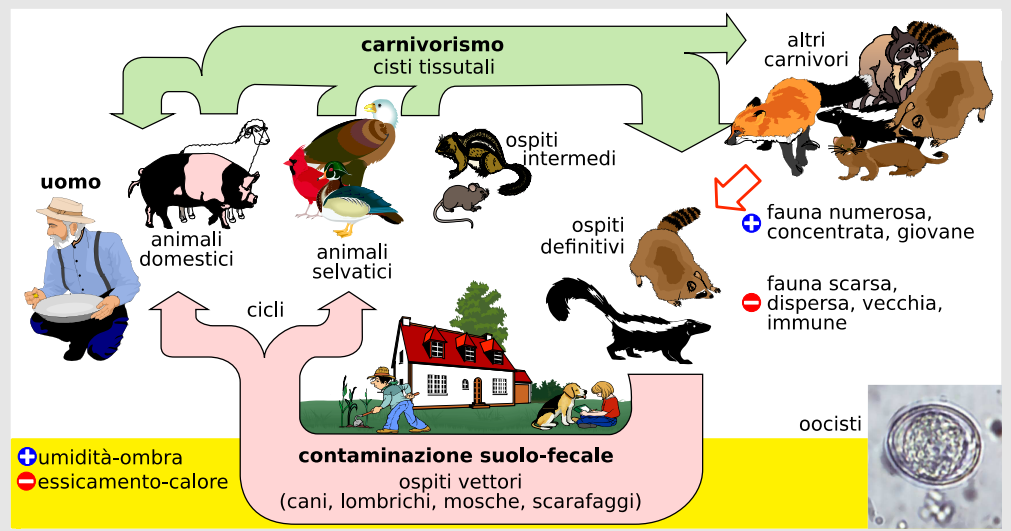
La colonizzazione dei linfonodi ed il conseguente sovvertimento della struttura anatomica dei linfonodi contribuiscono al deficit immunitario

- 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*. Liberamente tratto da mef.hr.Patologia; immagine oocisti; per gentile concessione di 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 capitolo 44 appendice 4

 La malaria è causata dal plasmodio trasmesso dalla zanzara anofele


- è la malattia parassitaria più importante per impatto sanitario e sociale
- 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	reticolociti	reticolociti	cellule più vecchie
febbre	terzana maligna	terzana benigna		quartana

18.5.2. EPIDEMIOLOGIA

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

- 219,000,000 milioni 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

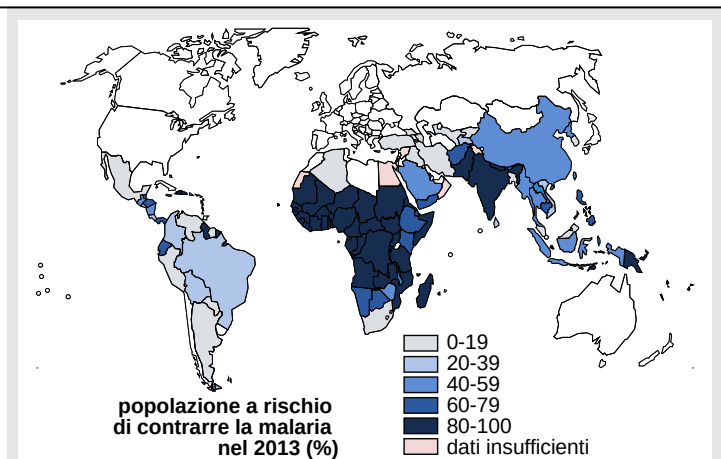


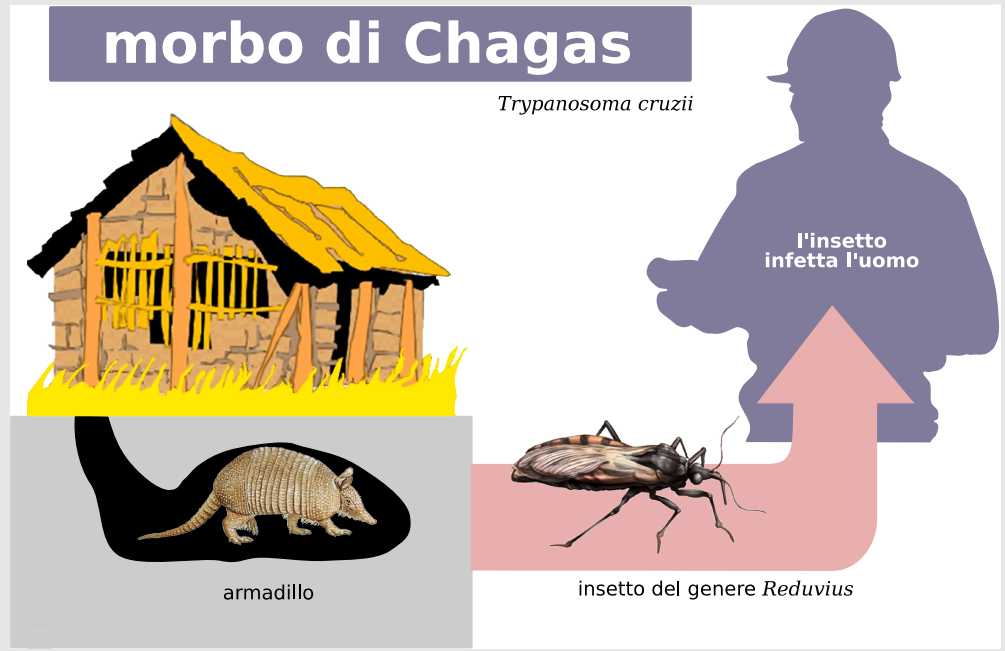
Figura 18.11. Distribuzione della malaria. Dati da worldmaliareport.org

18.6. Cicli biologici dei parassiti

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

Figura 18.12. *Trypanosoma cruzi*: morbo di Chagas. Da: mef.hr.Patologia, Maguire (2006), dpd.cdc.gov

- Solo i mammiferi sono suscettibili all'infezione da *T. cruzi* e sono ospiti definitivi.
- Il ciclo selvaggio è mantenuto da circa 150 specie di mammiferi (es.: 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



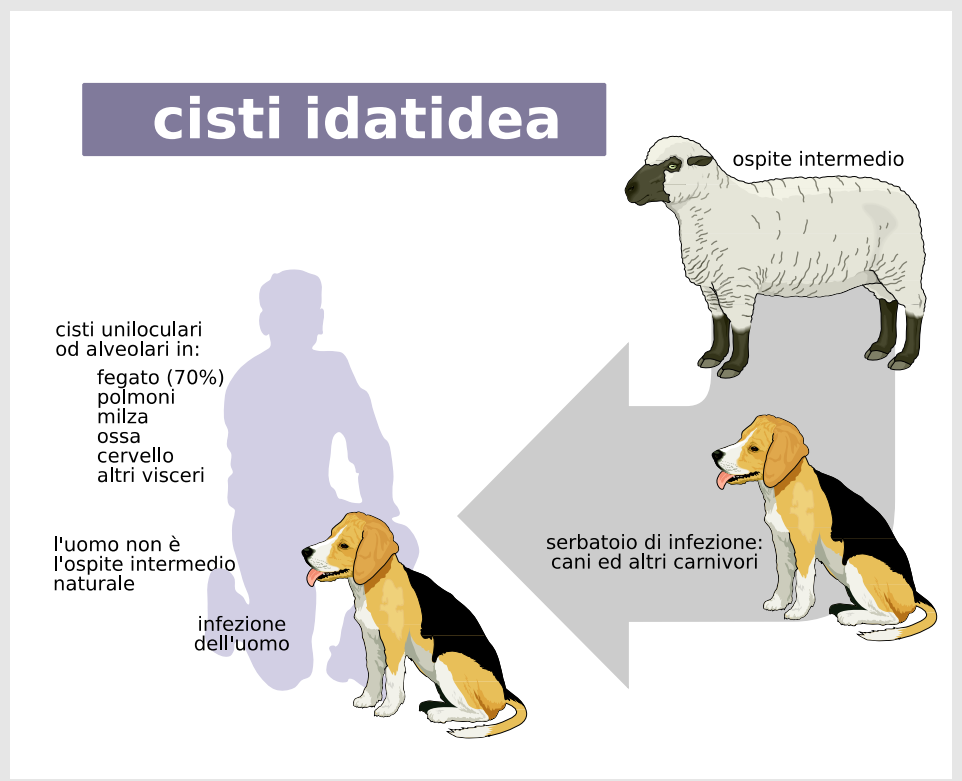
18.6.2. IDATIDOSI

Figura 18.13. Idatidosi

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

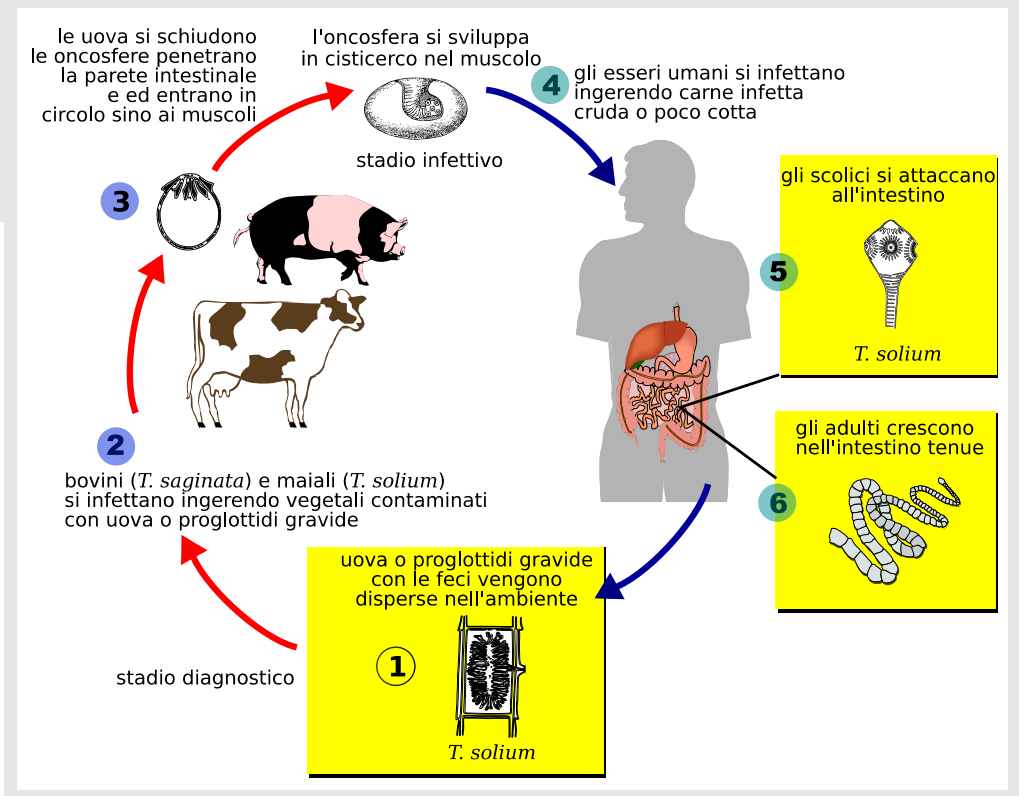
- l'uomo e la pecora si infettano tramite le cisti nel cibo contaminato
- le cisti liberano nello stomaco le uova
- l'uomo si può però infettare anche dal cane, toccando il pelo che contiene le uova della tenia
- i cani ingeriscono i visceri delle pecore morte infette, emettono le uova della tenia con 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

Liberamente tratto da mef.hr.Patologia



18.6.3. TENIE

Figura 18.14. Teniasi

Ciclo delle tenie *Tenia solium* e *Tenia saginata*Liberamente tratto da hu.wikipedia.org/wiki/Galandf; e da 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, 760-761Okie, S. (2008) *New attack on malaria.* N. Engl. J. Med. 358, 2425-2428Pantsari, M.W., Coleman, T.A. (2003) *Kala-Azar.* N. Engl. J. Med. 349, e13Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology.* II ed. Lippincott, PhiladelphiaRubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology.* II ed. Lippincott, PhiladelphiaWhite, 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. 1280-1294World Health Organization (2010) *Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010.* WHO press, GeneveWorld Health Organization (2012) *World malaria report 2012.* WHO press, Geneve**Siti web**dpd.cdc.govdpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Malariahu.wikipedia.org/wiki/Galandfmef.hr/Patologijapathmicro.med.sc.edu/parasitologyrp.wa.gov.au/malaria/diagnosisucm.es/info/parasitolwho.int/malariaworkforce.cup.edu/buckelewworldmalariaireport.org

visitato il 24/06/2011

visitato il 26/06/2013

visitato il 19/01/2008

visitato il 20/01/2008

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

contenuto non più disponibile il 01/07/2012

accessibile il 26/06/2013

accessibile il 22/06/2011

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

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