

MALATTIE INFETTIVE

- **Contagio:** presenza occasionale di un microrganismo sulla cute o sulle mucose, senza moltiplicazione né sopravvivenza a lungo
- **Infezione:** moltiplicazione del microrganismo e lesioni locali
- **Malattia infettiva:** risultato delle manifestazioni patologiche locali e generali dell'infezione

- **Malattie endemiche:** malattie sempre presenti in una popolazione
- **Epidemia:** comparsa di una malattia infettiva con una incidenza particolarmente elevata in una determinata zona e periodo
- **Pandemia:** diffusione di un'epidemia da una nazione all'altra

Vie di trasmissione degli agenti infettivi

- 1) **diffusione diretta**: contatto o tramite particelle trasportate dall'aria
 - 2) **acqua, cibo, suolo contaminati**
 - 3) **prenatale** (via placenta) o **perinatale** (al parto o con l'allattamento) (trasmissione verticale)
 - 4) **zoonotiche**: trasmesse da animali ospiti o riserva passiva
- Il **contagio diretto** può essere provocato da individui con sintomi clinici della malattia (**malati**), dai **portatori sani** (con infezione asintomatica) o dai **portatori convalescenti** (che hanno superato la malattia senza aver ancora eliminato tutti i microbi dall'organismo)
 - **Rischi di infezione** sono legati ad affollamento, spostamenti dei soggetti, comportamenti sessuali, tossicodipendenza, ospedalizzazione

Possibili vie di entrata di un microrganismo

Le principali vie attraverso le quali gli agenti infettanti penetrano nell'organismo umano sono le seguenti:

- **via cutanea:** tetano, rabbia, schistosomiasi
- **vie respiratorie o congiuntivali:** influenza e altre virosi respiratorie, morbillo, difterite, pertosse, infezione da pneumococco, meningococco, streptococco
- **vie digerenti:** salmonellosi, shigellosi, colera, epatite A ed E, poliomelite, parassitosi intestinali
- **via ematica:** epatiti B, C e D, HIV, malaria, febbre gialla
- **via genitale:** sifilide, herpes genitale, tricomoniasi
- **via placentare:** rosolia, toxoplasmosi, sifilide

Schema patogenetico delle malattie infettive

Superamento delle barriere meccanico-chimiche



Localizzazione al punto di entrata con moltiplicazione



Penetrazione nei vasi linfatici e arresto nei linfonodi



Passaggio attraverso il dotto toracico al torrente circolatorio

(**batteriemia o viremia modesta**)



Possibile rimozione da parte del tessuto linfatico della milza



Se non avviene la rimozione, i microrganismi possono moltiplicarsi provocando **batteriemia o viremia intensa**



Esordio clinico: localizzazione in alcuni organi bersaglio e comparsa di sintomatologia specifica, accompagnata spesso da febbre



Diagnosi

Schema patogenetico delle malattie infettive

- L'entrata dell'agente infettivo, la sua diffusione e localizzazione nell'organo bersaglio sono responsabili del **periodo di incubazione che è il periodo clinicamente muto che intercorre tra il contagio e la comparsa dei primi segni della malattia.**
- In molte malattie ha una durata variabile a seconda di vari fattori (carica infettante, rapidità di moltiplicazione del microrganismo, produzione di sostanze tossiche), mentre si presenta di durata fissa in alcune **malattie esantematiche** (es. morbillo, varicella)
- La condizione di batteriemia o viremia intensa può essere complicata da **setticemia**, cioè una **malattia generalizzata con superamento delle difese immunitarie dell'organismo, diffusione dell'infezione a più organi e moltiplicazione del microrganismo nel sangue.**
- Un'ulteriore complicanza può essere rappresentata dallo **shock settico o endotossico con collasso circolatorio fino al decesso.**

Infezioni respiratorie virali

Responsabili di malattie infettive dal raffreddore alla polmonite

- Danneggiano l'epitelio e causano ostruzione delle vie respiratorie; possono favorire sovrainfezioni batteriche

Rhinovirus

- responsabili della maggior parte dei raffreddori
- infezione limitata alle vie aeree superiori (33-35°C è la temperatura ottimale di replicazione)
- danno lieve alle cellule epiteliali; elevata secrezione di muco

Virus dell'influenza

- via inalatoria, il virus rimane localizzato nelle vie aeree superiori.
- La risposta immunitaria normalmente controlla l'infezione arrivando a guarigione spontanea.
- Sottoposto ad una forte pressione selettiva → gli antigeni mutano continuamente rendendo inefficaci gli anticorpi già presenti

Infezioni respiratorie batteriche

Haemophilus influenzae (batterio gram -)

- causa principale delle **polmoniti** e di **meningiti nei bambini**
- Può provocare sovrainfezione batterica dopo infezione virale
- vaccinazione per i bambini

Mycobacterium tuberculosis

- Bacilli aerobi, acido-resistenti, non producono spore, non mobili, involucro di cere;
- tempo di duplicazione maggiore degli altri batteri per la difficoltà di passaggio dei nutrienti attraverso la parete
- Trasmissione mediante goccioline di saliva infette
- **Patogenicità: capacità di sfuggire all'uccisione da parte dei macrofagi**
- Rappresenta la più importante causa di morte da malattia infettiva
- Comparsa di forme resistenti al trattamento multi-farmacologico
- Test della tuberculina: conferma di una precedente infezione

Tubercolosi (TBC) primaria

- Inalazione del *Mycobacterium tuberculosis* (M) e localizzazione in una regione del polmone
- Fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari → resistenza alla fagocitosi → il M persiste all'interno dei macrofagi → formazione di un granuloma (focolaio di Ghon)
- I macrofagi trasportano il M. ai linfonodi per l'attivazione della risposta adattativa
- Dopo tre settimane si sviluppa una **risposta immunitaria cellulo-mediata (linfociti T)**:
 - **linfociti CD4+ Th1**: produzione di IFN- γ → attivazione dei macrofagi → **formazione del granuloma** (tubercolo)
 - **linfociti CD8+** uccidono i macrofagi infetti → **necrosi caseosa** del granuloma che ha la funzione di controllare l'infezione: i M. crescono difficilmente nell'ambiente acido, povero di cellule e di O₂.

Tubercolosi (TBC) primaria

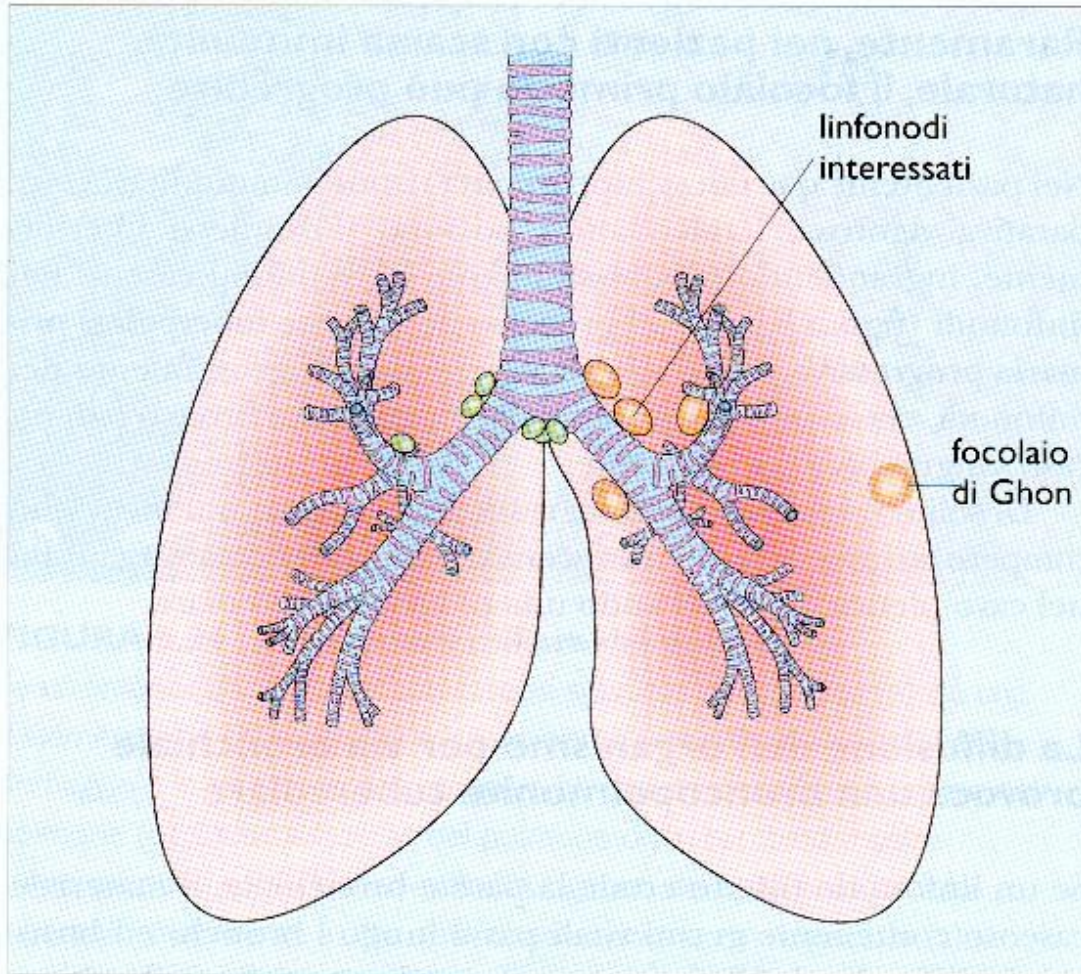


FIGURA 5.20 Evoluzione primaria della TBC polmonare.

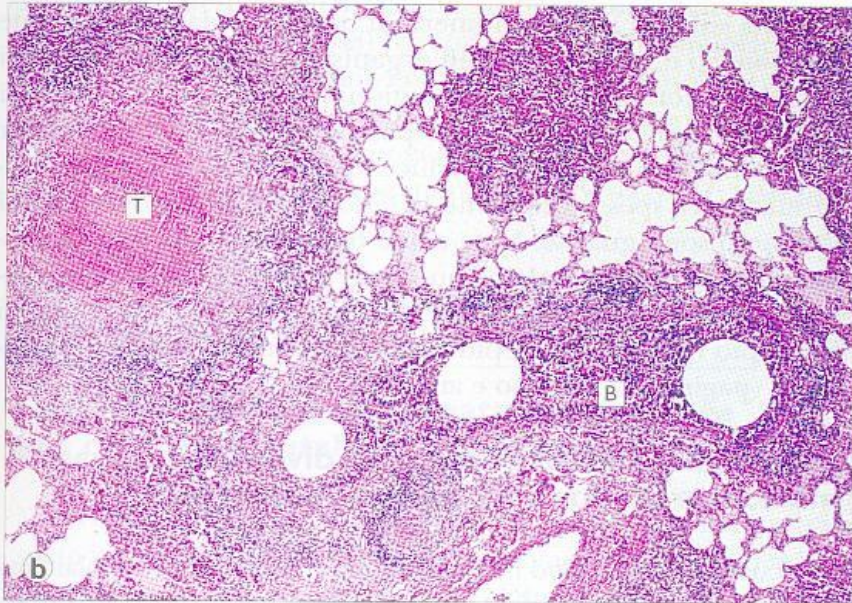
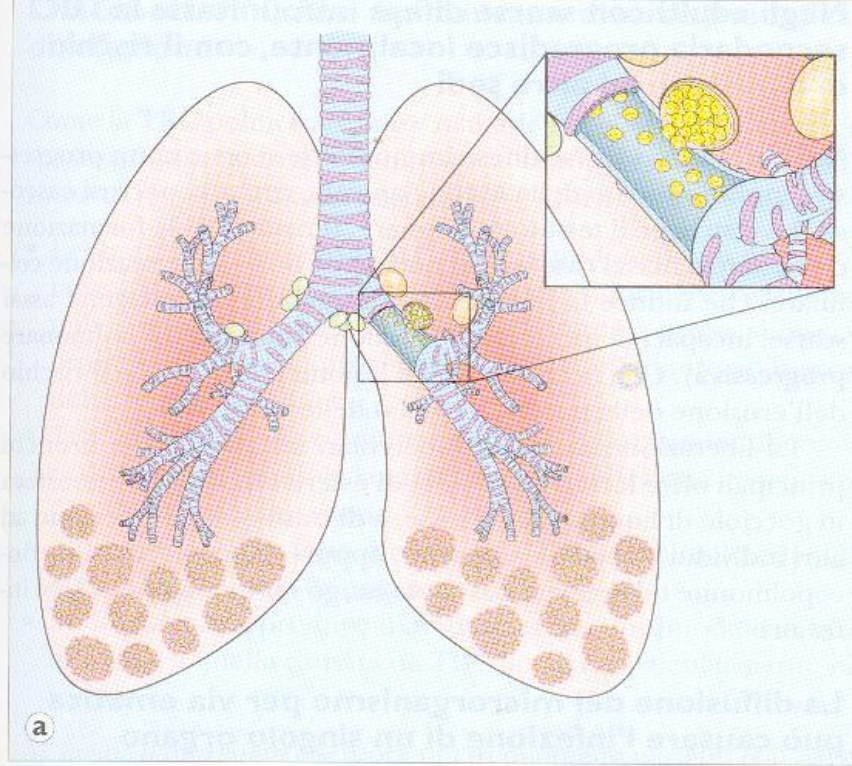
Il focolaio periferico di Ghon e i linfonodi peribronchiali ingranditi costituiscono il **complesso primario**. L'esito abituale è la guarigione per fibrosi progressiva che circonda la necrosi caseosa.

Complesso primario

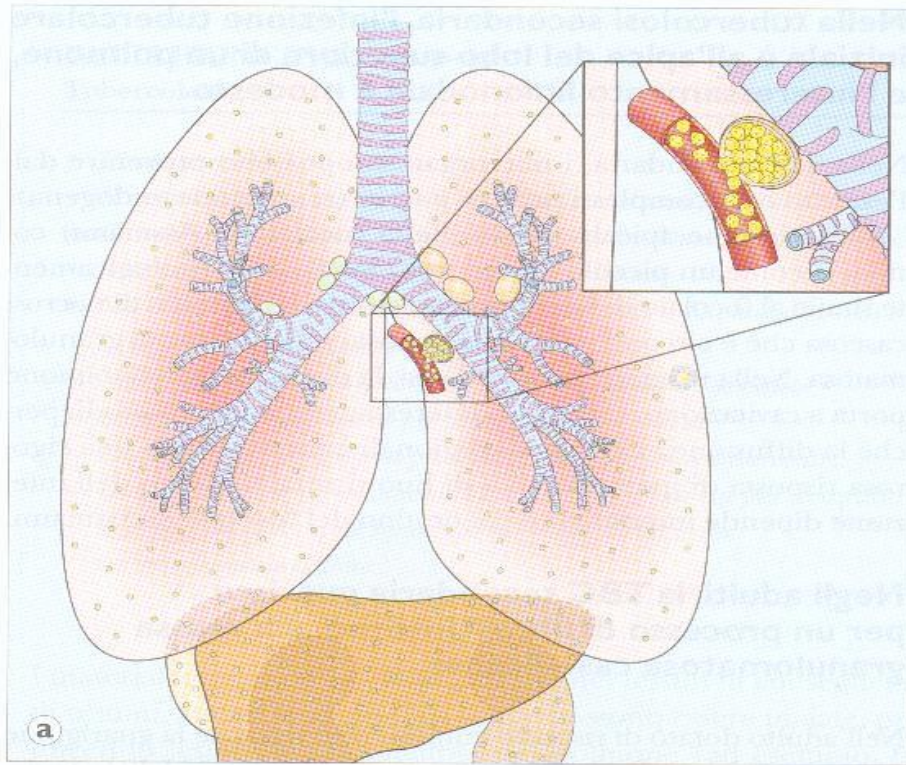
- Localizzazione del M. nel focolaio di Ghon e nei linfonodi → formazione di granulomi con necrosi caseosa.

Nei soggetti in buona salute:

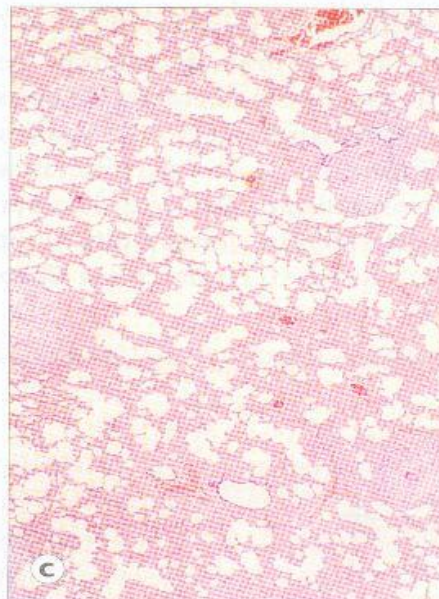
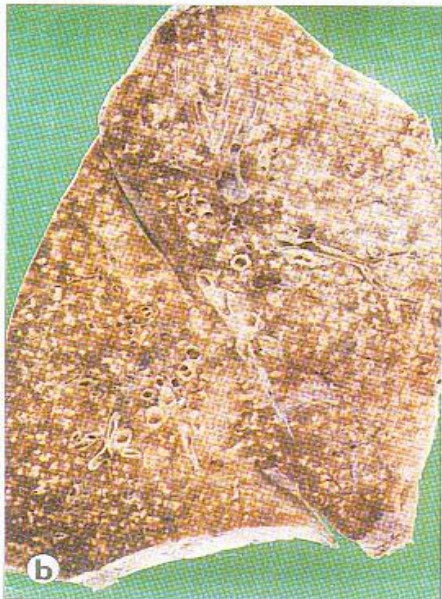
- il M. viene eliminato → **guarigione** del granuloma con fibrosi e calcificazione (**cicatrice fibrocalcifica**).
- Batteri vivi quiescenti possono però rimanere all'interno del focolaio primario guarito (**tubercolosi latente**).



- Nei neonati, nei bambini e nei soggetti immunodepressi si può verificare la **progressiva diffusione dell'infezione.**
- La necrosi caseosa nei granulomi può provocare la rottura del granuloma con:
 1. erosione della parete di un bronco (**disseminazione per via bronchiale**) provoca **broncopolmonite tubercolare** (tisi galoppante)



2. erosione di un vaso sanguigno
(**disseminazione per via ematica**) che provoca **tubercolosi miliare** (formazione di numerose lesioni ben circoscritte di colore bianco-giallastro con necrosi caseosa centrale e danno esteso ai tessuti)



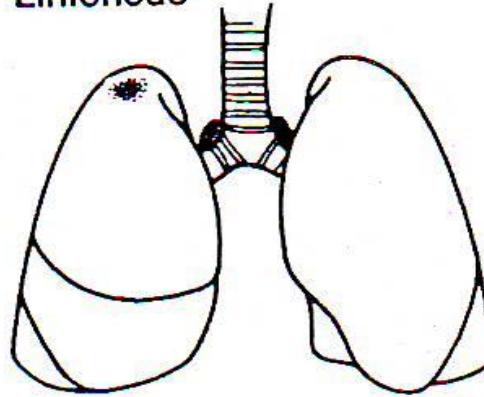
Tubercolosi (TBC) secondaria

- In un soggetto guarito dalla TBC primaria si può verificare:
 - **reinfezione esogena** dall'esterno
 - **reinfezione endogena: riattivazione** in seguito a immunodepressione **dei M rimasti quiescenti nelle cicatrici fibrocalcifiche,**
- I M. si localizzano agli apici polmonari formando il complesso di Assmann, simile al focolaio di Ghon;
- A causa del primo contatto con il M. (**sensibilizzazione**) i fenomeni sono più intensi rispetto alla TBC primaria (**reazione di ipersensibilità di IV tipo**). Compare perciò necrosi caseosa-colliquativa che può provocare rottura del granuloma (**cavitazione**)
- **Nei soggetti con risposta immunitaria ridotta** il focolaio di Assmann si ingrandisce e si verifica distruzione del parenchima polmonare (cavitazione) (*tubercolosi polmonare progressiva*), con possibile erosione della parete dei bronchi o dei vasi.

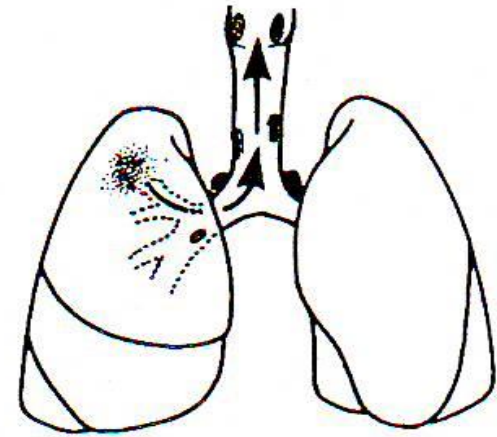
Tubercolosi secondaria

La diffusione dei M. per via bronchiale permette la disseminazione ad altre sedi del polmone o alle vie aeree superiori (**tubercolosi endobronchiale e endotracheale**) ed il rilascio così del M in gocce di aerosol (**tubercolosi aperta**)

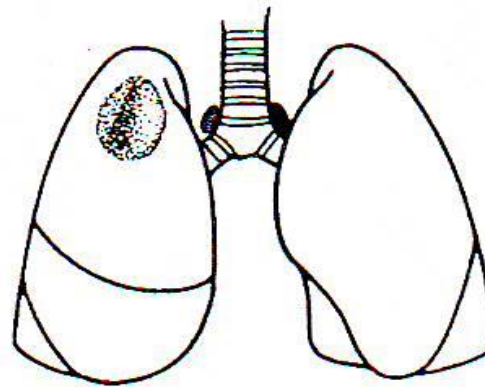
Linfonodo



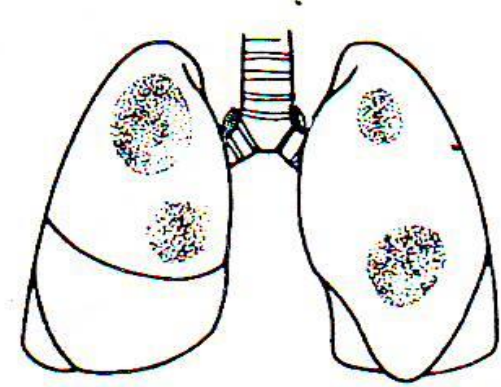
Apicale localizzata



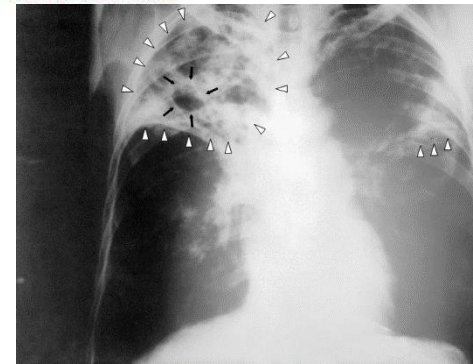
Endobronchiale, endotracheale



Cavitaria



Avanzata



Tubercolosi secondaria

**La diffusione dei M.
per via ematica può
provocare
tubercolosi miliare
oppure la
localizzazione in
alcuni organi (rene,
ghiandole surrenali,
encefalo, meningi,
ossa) (tubercolosi
d'organo isolato).**

Infezioni gastrointestinali (enteriti)

Enteriti virali

- rotavirus, adenovirus enterici, coronavirus
provocano la diarrea infettiva acuta
autolimitantesi nei bambini

Enteriti batteriche

1. **Batteri enterotossigeni**
2. **Batteri enteroinvasivi**

Enteriti batteriche

1. Batteri enterotossigeni

- I batteri non invadono le cellule epiteliali ma **rimangono nel lume intestinale dove rilasciano tossine batteriche (enterotossine)**

Colera (malattia diarroica) (*Vibrio cholerae*)

- enterotossina provoca mancato riassorbimento dell'acqua nell'intestino nel quale rimane una grande quantità di liquidi
- **diarrea profusa** (perdita di acqua fino a 15 litri nelle 24 h)
- morte per **shock ipovolemico** o insufficienza renale

Escherichia Coli enterotossigena

- sintomatologia simile al colera

Enteriti batteriche

2. Batteri enteroinvasivi

Salmonellosi (Salmonella enteriditis, S. typhimurium)

- ingestione di cibi contaminati da feci, lavati o cucinati in modo inappropriato
- **invasione e danno alla mucosa intestinale**
- Quadro di gastroenterite acuta (vomito, diarrea)

Tifo (febbre tifoide) (Salmonella typhi)

- ingestione di cibi contaminati con feci, urine di individui ammalati
- può portare a **necrosi della mucosa intestinale (escara)**, distacco dell'escara, ulcerazione, emorragia (enterorragia), perforazione intestinale e peritonite.

Dissenteria bacillare da Shigella (S. dysenteria, S. flexneri)

- circuito oro-fecale
- **scariche diarroiche muco-sanguinolente**

Malattie esantematiche

- **Esantema: eruzione cutanea** che compare in corso di **malattie infettive**, specie nell'infanzia.
- **Se l'esantema rappresenta il segno principale, la malattia viene detta esantematica** (es. morbillo, rosolia)
- L'esantema può essere dovuto a:
 - **azione di una tossina** (es. scarlattina) che provoca danno e infiltrazione di cellule infiammatorie nel derma
 - **Localizzazione del virus a livello del derma** (es. varicella)
- Il tipo di esantema consente diagnosi differenziale
 - **Maculo-papulosi** (morbillo, rosolia, scarlattina)
 - **Vescicolosi** (varicella, herpes zoster, vaiolo)



Principali infezioni in pazienti ospedalizzati

Specie microbica	Serbatoi e fonte dell'infezione	Infezioni più frequenti
<i>Escherichia coli</i>	Flora endogena dei pazienti, strumenti contaminati	Urinarie, sepsi
<i>Klebsiella</i>	Flora endogena dei pazienti, strumenti o liquidi contaminati	Urinarie, polmonari, sepsi
<i>Enterobacter</i>	strumenti o liquidi contaminati	urinarie
<i>Proteus</i>	Flora endogena dei pazienti	urinarie
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Flora endogena dei pazienti, strumenti o liquidi contaminati	Urinarie, polmonari, cutanee (ustionati)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Pazienti e personale (portatori)	Cutanee, polmonari, sepsi
<i>Enterococcus faecalis</i>	Flora endogena dei pazienti	Urinarie, sepsi
<i>Clostridium perfringens</i>	Flora endogena dei pazienti, strumenti contaminati da spore	Cutanee, sepsi
<i>Candida albicans</i>	Flora endogena dei pazienti,	Cutanee, mucose, sepsi

Principali cause favorenti le infezioni in pazienti ospedalizzati

- **Età:** prematuri, neonati, anziani
- **Superamento delle barriere difensive:** interventi chirurgici, traumi, ustioni, cateterismo, intubazioni tracheali, endoscopie
- **Loci di minore resistenza:** protesi valvolari, suture, innesti, trapianti, by-pass, anomalie anatomico-funzionali del tratto urogenitale (calcolosi, stenosi, reflussi), respiratorio (neoplasie, bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)), intestinale (diverticoli, neoplasie)
- **Affezioni sistemiche:** diabete, insufficienza epatica, insufficienza renale, neoplasie
- **Difetti specifici dei meccanismi di difesa:** alterazioni di cellule immunitarie ed anticorpi; congenite, da terapia immunosoppressoria o neoplasie
- **Dismicrobismi:** terapia antibiotica

Epatiti virali

Tipi di infezioni

1. **Stato di portatore asintomatico:** individuo che ospita, ed è perciò in grado di trasmettere il virus, ma che non manifesta sintomi
2. **Epatite acuta;** si distinguono 4 fasi:
 - **Incubazione**
 - **Fase pre-itterica con sintomi sistemici** (malessere, affaticabilità, perdita di appetito, talvolta febbre); aumentano le transaminasi (ALT, AST)
 - **Fase sintomatica itterica con iperbilirubinemia (ittero);** ci può essere lieve epatomegalia; si riducono i sintomi sistemici.
 - **Convalescenza**
3. **Epatite cronica:** per più di 6 mesi permangono segni clinici, biochimici o laboratoristici di malattia epatica
 - presenta segni clinici variabili con aumento persistente delle transaminasi e astenia
 - vi possono essere forme non progressive e forme progressive

Epatiti virali

	VIRUS EPATITE A	VIRUS EPATITE B	VIRUS EPATITE C	VIRUS EPATITE D	VIRUS EPATITE E
Anno di identificazione	1973	1965	1989	1977	1980
Agente	capside icosaedrico, 27 nm, ssRNA	dsDNA capsulato, 42 nm	ssRNA capsulato, 30-60 nm	ssRNA capsulato di 35 nm, replicazione difettiva	ssRNA non capsulato, 32-34 nm
Classificazione	picornavirus	hepadnavirus	flavivirus/pestivirus	sconosciuta	caliciviridae
Trasmissione	oro-fecale	parenterale; contatto personale intimo	parenterale; contatto personale intimo	parenterale, contatto personale intimo	acqua
Periodo di incubazione (giorni)	15-45	30-180	20-90	30-50 in superinfezione	15-60
Epatite fulminante	0,1-0,4%	1-4%	rara	3-4% in coinfezione	0,3-3%; 20% nelle donne gravide
Stato di portatore	nessuno	0,1-1% dei donatori di sangue negli USA e nei paesi occidentali	0,2-1% dei donatori di sangue negli USA e nei paesi occidentali	1-10% dei tossicodipendenti e degli emofilici	sconosciuto
Epatite cronica	nessuna	5-10% delle infezioni acute	>50%	< 5% nella coinfezione, 80% nella superinfezione	nessuna
Carcinoma epatocellulare	no	si	si	nessun aumento rispetto HBV	sconosciuto, ma improbabile

Epatite da virus A (HAV)

- **Trasmissione oro-fecale:** ingestione di acqua e cibi contaminati con feci umane
- Il virus viene eliminato con le feci nel periodo acuto della malattia
- **La viremia è transitoria, per cui difficilmente HAV viene trasmesso con il sangue**
- Si presenta in **forma acuta**, non fulminante, non cronicizza
- Nella fase acuta si verifica distruzione degli epatociti infettati seguita da completa rigenerazione
- Vaccino consigliato per chi si reca in zone endemiche

Epatite da virus E

- Trasmissione orofecale
- Epidemica in condizioni di estrema carenza igienico-sanitaria (es. campi profughi)

Epatite da virus B (HBV)

- **Virus presente nel sangue e negli altri liquidi corporei** (sperma, saliva, lacrime, sudore, latte materno), **molto resistente all'ambiente**
- Trasmissione da inoculazione di sangue o emoderivati (**via parenterale**) o per **via sessuale**.
- Soggetti a rischio: soggetti sottoposti a trasfusioni, operatori nel settore sanitario, tossicodipendenti, omosessuali
- La trasmissione può anche avvenire per via transplacentare o perinatale (**trasmissione verticale**)
- I portatori cronici di HBV sono circa 300 milioni nel mondo
- Può presentarsi come:
 - Stato di portatore asintomatico
 - Epatite acuta con possibile evoluzione a fulminante con necrosi massiva
 - Epatite cronica non progressiva (infezione persistente)
 - Epatite cronica progressiva che culmina in cirrosi ed, eventualmente, in carcinoma
- **la diagnosi viene effettuata valutando la presenza di antigeni virali o di anticorpi IgM o IgG contro antigeni virali**
- **la vaccinazione viene eseguita con l'HbsAg (antigene Australia)**

Epatite da virus C (HCV)

- **Virus presente costantemente nel sangue, poco resistente all'ambiente**
- Trasmissione da inoculazione di sangue o emoderivati, o per via sessuale;
- Responsabile del 90-95% di epatiti post-trasfusionali
- La fase acuta ha un decorso clinico più lieve rispetto all'epatite B
- L'infezione **generalmente evolve a epatite cronica**, spesso asintomatica, e da questa a cirrosi
- **principale agente delle epatopatie croniche nei paesi occidentali**
- la diagnosi si basa sulla **presenza dell'HCV-RNA nel sangue**
- gli anticorpi compaiono tardivamente e non sono molto protettivi
- Esistono diversi ceppi di HCV che presentano elevata variabilità → **difficoltà di allestimento di un vaccino.**

Epatite da virus D (HDV)

- Virus difettivo che non riesce a replicarsi autonomamente e **richiede la presenza di HBV** per iniziare l'infezione e replicarsi.
- Perciò **causa epatite solo in presenza di HBV**
- Sono possibili due eventualità:
 - **Coinfezione** acuta di HBV e HDV per esposizione a sangue contenente entrambi i virus
 - **Superinfezione** con HDV di un portatore cronico di HBV
- Presenza di HDV in soggetto infetto da HBV (superinfezione)
→ aggravamento sia della forma acuta che della cronica
- **Il vaccino anti-HBV rende immuni anche contro HDV**