

# 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

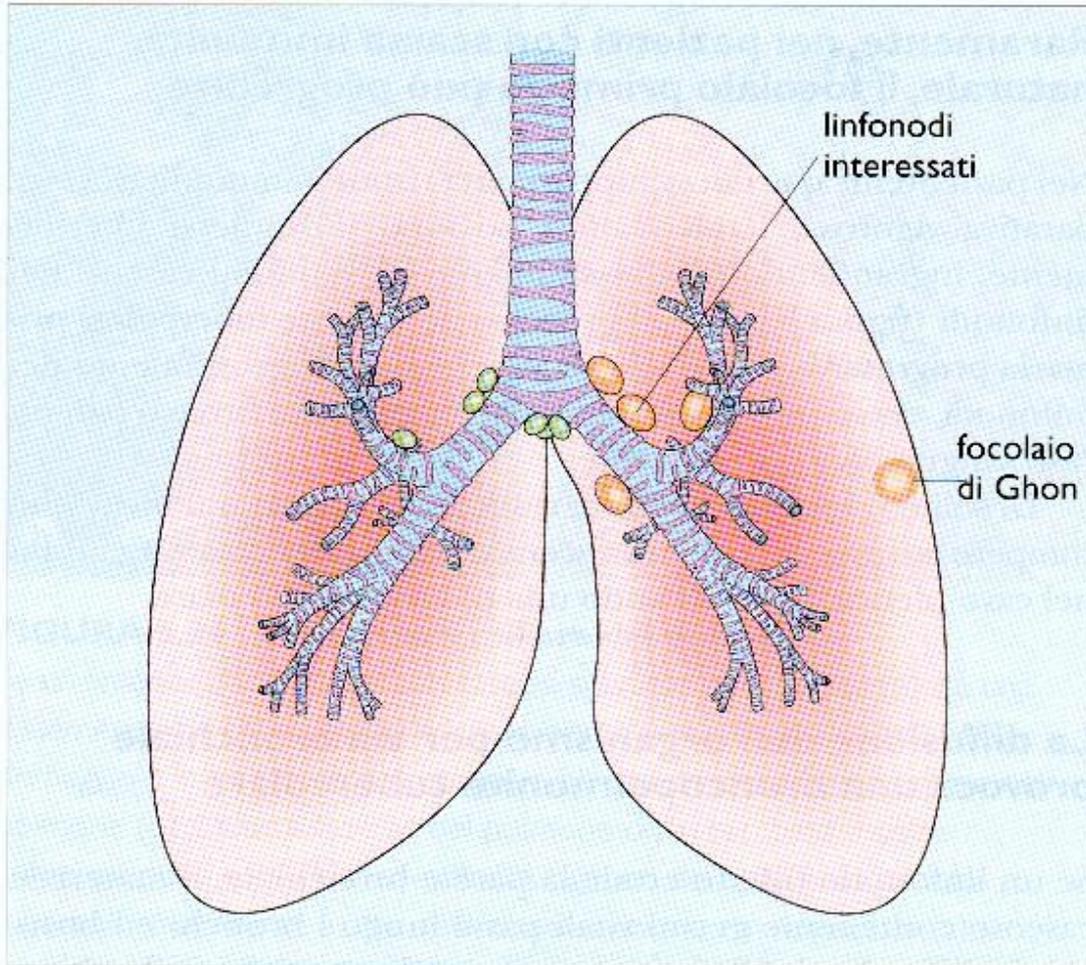
## *Mycobacterium tuberculosis*

- 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- $\gamma$  → 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 O<sub>2</sub>.

# Tubercolosi (TBC) primaria



**FIGURA 5.20** Evoluzione primaria della TBC polmonare.

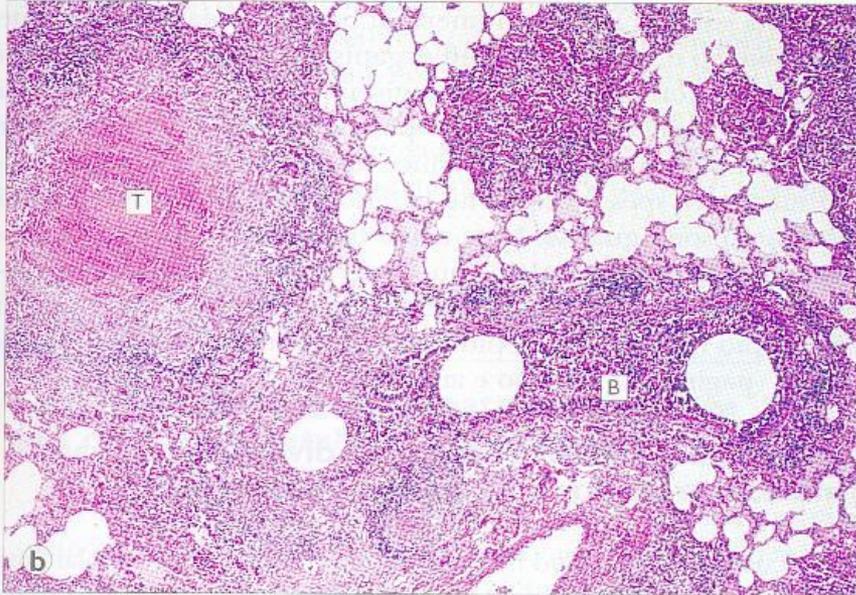
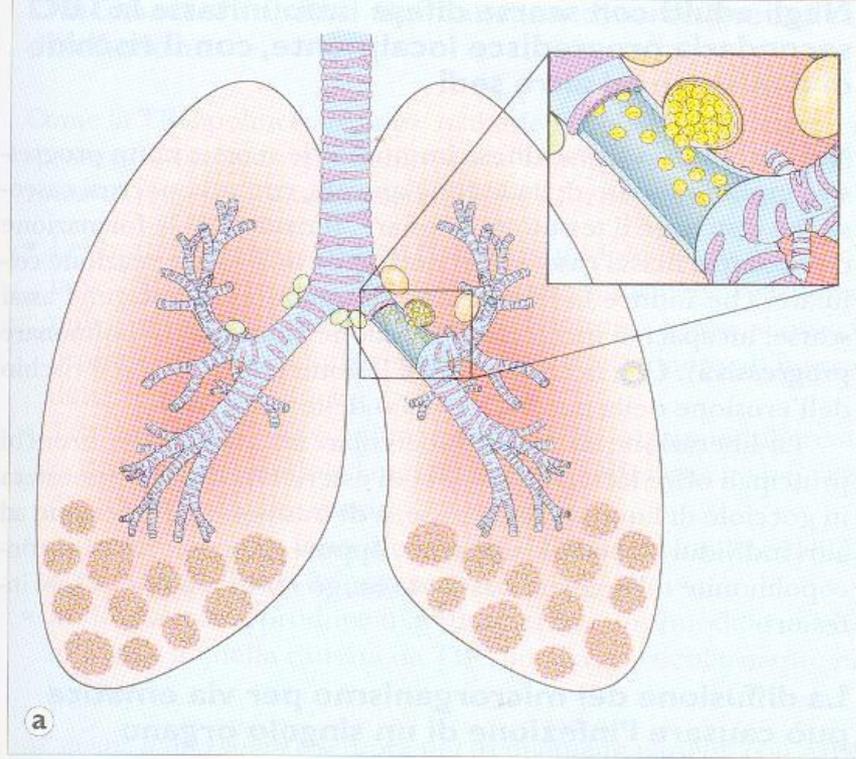
Il focolaio periferico di Ghon e i linfonodi peribronchiali ingranditi costituiscono il **complesso primario**. L'esito abituale è la guarigione per fibrosi progressiva che circonda la necrosi caseosa.

## Complesso primario

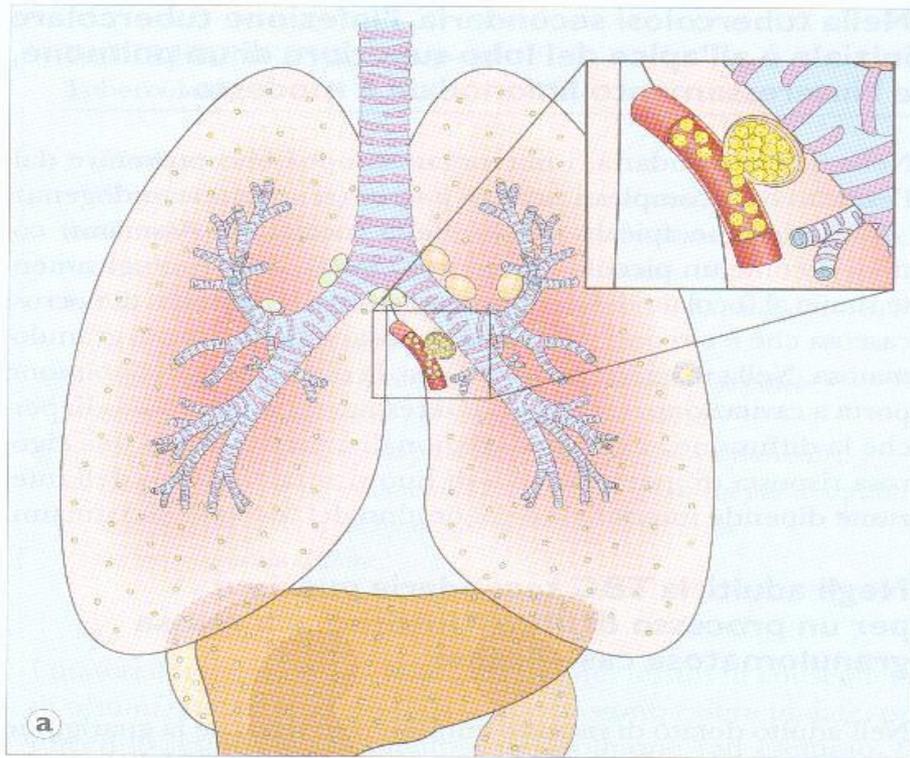
- Localizzazione del M. nel focolaio di Ghon e nei linfonodi → formazione di granulomi con necrosi caseosa.

## Nei soggetti in buona salute:

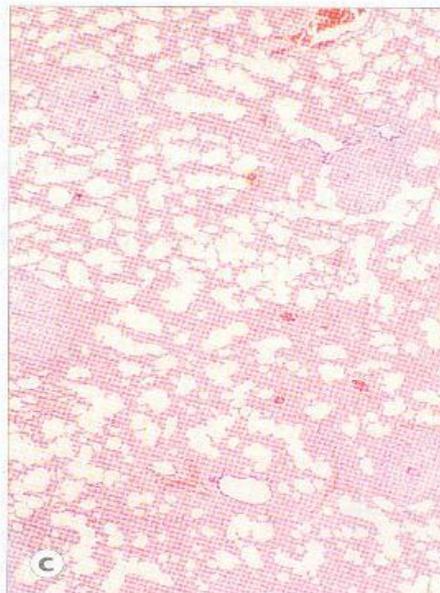
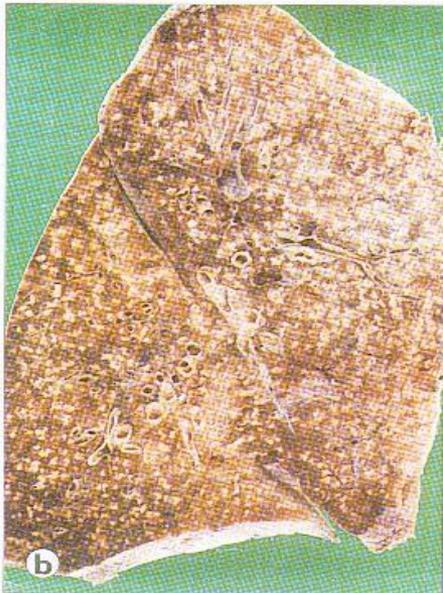
- il M. viene eliminato → **guarigione** del granuloma con fibrosi e calcificazione (**cicatrice fibrocalcifica**).
- Batteri vivi quiescenti possono però rimanere all'interno del focolaio primario guarito (**tubercolosi latente**).



- 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)



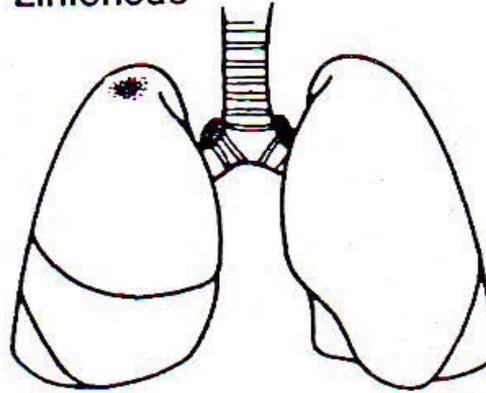
# Tubercolosi (TBC) secondaria

- 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.

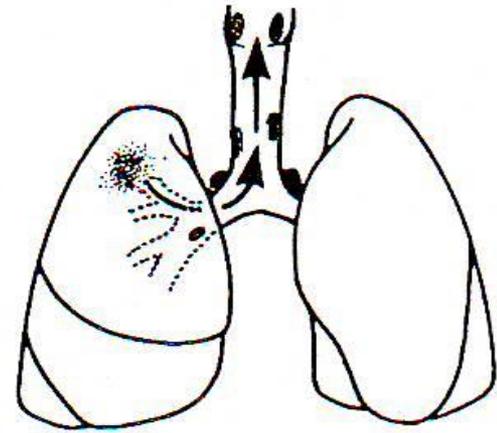
# Tubercolosi secondaria

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**)

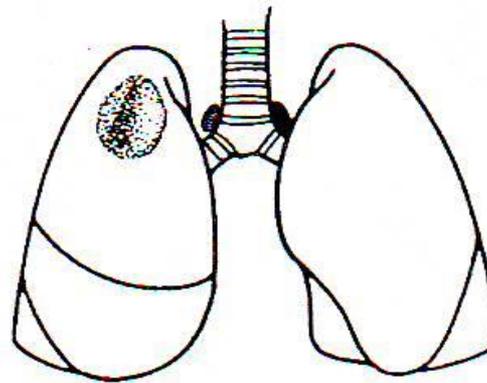
Linfonodo



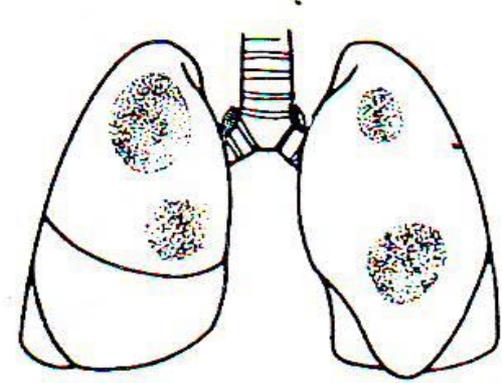
Apicale localizzata



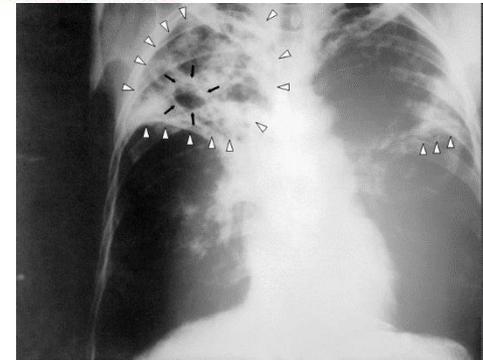
Endobronchiale, endotracheale



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

	<b>VIRUS EPATITE A</b>	<b>VIRUS EPATITE B</b>	<b>VIRUS EPATITE C</b>	<b>VIRUS EPATITE D</b>	<b>VIRUS EPATITE E</b>
<b>Anno di identificazione</b>	1973	1965	1989	1977	1980
<b>Agente</b>	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
<b>Classificazione</b>	picornavirus	hepadnavirus	flavivirus/pestivirus	sconosciuta	caliciviridae
<b>Trasmissione</b>	oro-fecale	parenterale; contatto personale intimo	parenterale; contatto personale intimo	parenterale, contatto personale intimo	acqua
<b>Periodo di incubazione (giorni)</b>	15-45	30-180	20-90	30-50 in superinfezione	15-60
<b>Epatite fulminante</b>	0,1-0,4%	1-4%	rara	3-4% in coinfezione	0,3-3%; 20% nelle donne gravide
<b>Stato di portatore</b>	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
<b>Epatite cronica</b>	nessuna	5-10% delle infezioni acute	>50%	< 5% nella coinfezione, 80% nella superinfezione	nessuna
<b>Carcinoma epatocellulare</b>	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**