

Phylum Sarcomastigophora – Classe Zoomastigophorea Ordine Kinetoplastida – Famiglia Trypanosomatidae

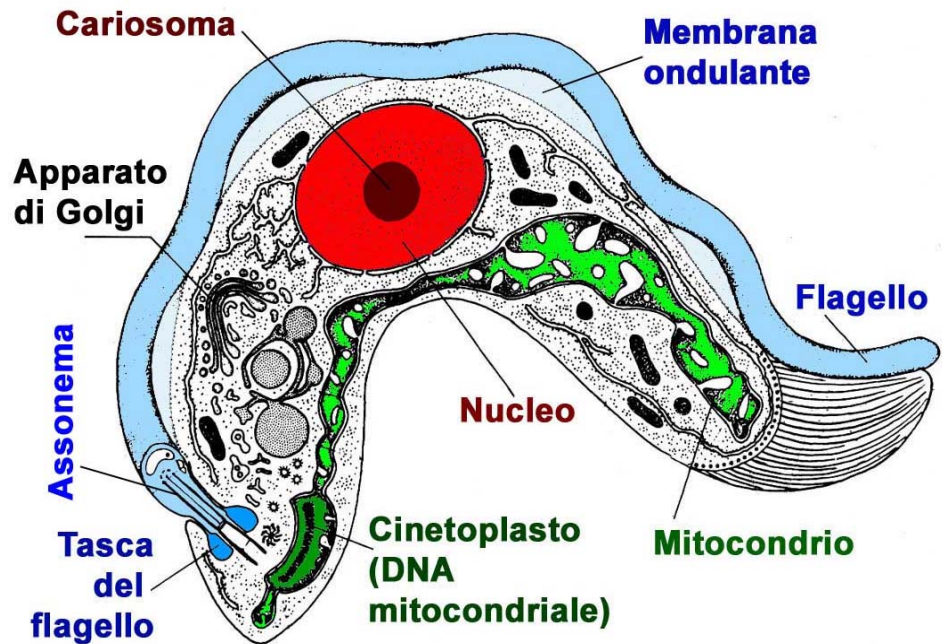
I Protozoi Flagellati della Famiglia Trypanosomatidae comprendono specie parassite (note anche come **EMOFLAGELLATI**), di grande importanza per la salute umana e animale. Gli Emoflagellati hanno cicli di vita **dixeni** che si svolgono tra Vertebrati e Insetti, che ne costituiscono i vettori. Il corpo cellulare [Fig.ef1] è generalmente allungato, dotato di un grande **nucleo** diploide con un cariosoma centrale, di un singolo **flagello**, con o senza **membrana ondulante**, che origina da una tasca flagellare accanto alla quale vi è un accumulo di DNA extranucleare (**cinetoplasto**) che costituisce il genoma del singolo, gran-

de **mitocondrio**. La riproduzione è prevalentemente asessuata, mitotica, con scissione longitudinale del corpo cellulare a partire dall'estremità opposta a quella del cinetoplasto. Sono stati dimostrati fenomeni sessuali molto primitivi, con meccanismi di scambio genetico non legati ad un meccanismo paragonabile alla meiosi, ma con formazione di poliploidi e successiva riduzione alla diploidia dopo scambio genico: questi fenomeni di ricombinazione sembrano avvenire nell'Insetto vettore, che quindi nel ciclo dei Tripanosomatidi andrebbe considerato come ospite definitivo mentre il Vertebrato come ospite intermedio.

Figura ef1

Schema del corpo cellulare di una forma tripomastigote di un Tripanosomatide.

Rosso: nucleo e nucleolo; **azzurro:** flagello e strutture associate; **verde:** mitocondrio e DNA mitocondriale.



I generi e le specie dei Tripanosomatidi durante il loro ciclo vitale possono assumere diversi morfotipi, ovvero diverse forme legate all'essere endo- o eso-cellulari ed al diverso metabolismo respiratorio che utilizzano nelle diverse localizzazioni dei due ospiti. Le specie che considereremo possono presentare i seguenti 4 morfotipi [Fig.ef2]: i) **AMASTIGOTE**: corpo cellulare piccolo e arrotondato; senza flagello libero ma con la radice del flagello (**assonema**) visibile all'interno della cellula; cinetoplasto evidente; endocellulare; ii) **PROMASTIGOTE**: corpo cellulare allungato; cinetoplasto e

flagello libero sistemati in posizione anteriore (convenzionalmente si considera anteriore il polo nella direzione del quale il Protozoo si muove, venendo trascinato dal moto ad elica del flagello); senza membrana ondulante; esocellulare; iii) **EPIMASTIGOTE**: corpo cellulare allungato; cinetoplasto e tasca del flagello sistemati anteriormente, ma vicino al nucleo che è centrale; il flagello esce presto dal corpo cellulare ma rimane collegato ad esso da una breve membrana ondulante, decorrendo libero a partire dall'apice anteriore; esocellulare; iv) **TRIPOMASTIGOTE**: corpo cellulare allungato;

cinetoplasto e tasca del flagello sistemati posteriormente al nucleo; il flagello esce dal corpo cellulare, si piega in avanti e decorre lungo il corpo cellulare, a questo unito da una lunga membrana ondulante continuando poi libero anteriormente; esocellulare.

Il Genere *Leishmania* è dotato solo delle forme amastigote e promastigote; la specie *Trypanosoma brucei* solo dell'epimastigote e del tripomastigote; la specie *Trypanosoma cruzi* dell'amastigote, dell'epimastigote e del tripomastigote.

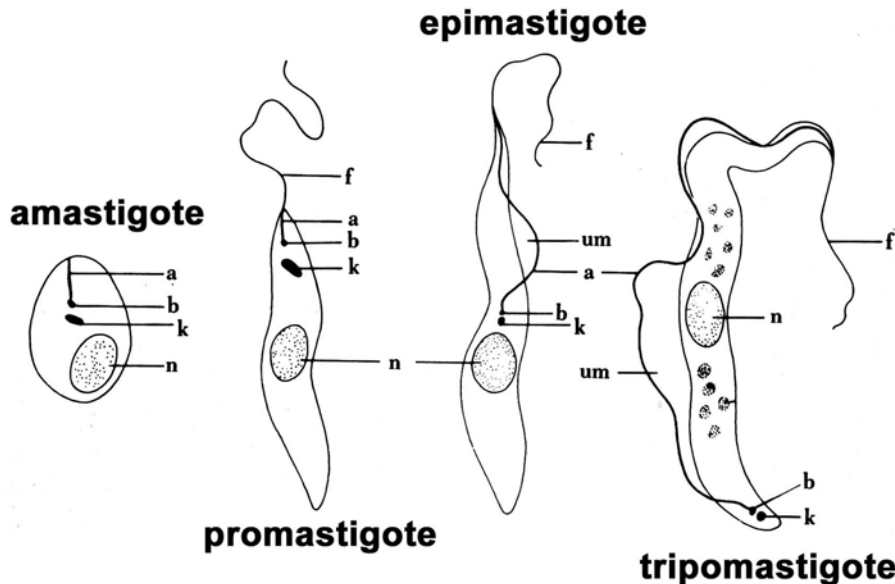


Figura ef2

I 4 morfotipi dei Tripanosomatidi. Lo spostamento del cinetoplasto e della radice del flagello nell'epimastigote e nel tripomastigote è dovuto alle modifiche di dimensione del mitocondrio causate dai diversi metabolismi respiratori dei due morfotipi.

a: assonema; **b:** tasca del flagello; **k:** cinetoplasto; **n:** nucleo; **f:** flagello; **um:** membrana ondulante.

Genere *Leishmania* [malattie: Leishmaniosi viscerale e cutanea]

CICLO DI VITA, BIOLOGIA E MORFOLOGIA [Fig.ef3]. Quando l'insetto vettore infetto (un Flebotomo, vedi avanti) punge l'ospite Vertebrato, contemporaneamente rigurgita nella ferita una massa di **promastigoti [ef3-I]**, che vengono subito fagocitati dalle cellule che costituiscono una delle prime linee di difesa del Vertebrato, ovvero i **macrofagi [ef3-II]**. All'interno di un vacuolo parassitofo del macrofago i promastigoti perdono il flagello, si arrotondano e divengono **amastigoti**, di circa 3-6 μm secondo la specie, che consumando il macrofago cominciano a moltiplicarsi per divisione mitotica [ef3-III], producendo 50-100 amastigoti figli. Una volta consumata la cellula ospite gli amastigoti la rompono [ef3-IV], fuoriescono e vengono immediatamente fagocitati da altri macrofagi [ef3-V], continuando così il processo di moltiplicazione asessuata. Da questo punto l'evoluzione dell'infezione cambia a seconda della specie di *Leishmania* coinvolta: nel caso di

alcune specie infatti il processo descritto rimane limitato ai dintorni della localizzazione cutanea dove è avvenuta la puntura dell'Insetto vettore, producendo le manifestazioni conosciute come **leishmaniosi cutanea**, mentre in altre specie avviene un processo di disseminazione, che porta i macrofagi ripieni di amastigoti in molti distretti e organi del corpo dell'ospite vertebrato, producendo le **leishmaniosi viscerali**. Ma in ogni caso alcuni macrofagi infetti presenti nel derma o circolanti nel sangue periferico vengono assunti quando un flebotomo punge [Fig.ef3 VI]. Giunti nell'intestino dell'insetto gli amastigoti si trasformano in promastigoti lunghi 15 μm che utilizzano il proprio flagello anteriore per lo più per aderire a ciuffi alla parete dell'intestino dell'insetto, dove si moltiplicano attivamente per divisione binaria [Fig.ef3 VII]. Successivamente i promastigoti si spostano verso la faringe dell'Insetto, intasandola; il processo di moltiplicazione nel vettore impiega

poco meno di una settimana. La puntura dell'insetto chiude il ciclo [Fig.ef3 VIII]. Sembra che nell'intestino del vettore possa avvenire un qualche tipo di scambio genetico (forse a livello mitotico), che comunque

non sembra la norma in questi Protozoi; questo ovviamente crea complicazioni a livello della loro Sistematica, tanto che per lungo tempo sono stati classificati solo in base al tipo di patologia che producevano.

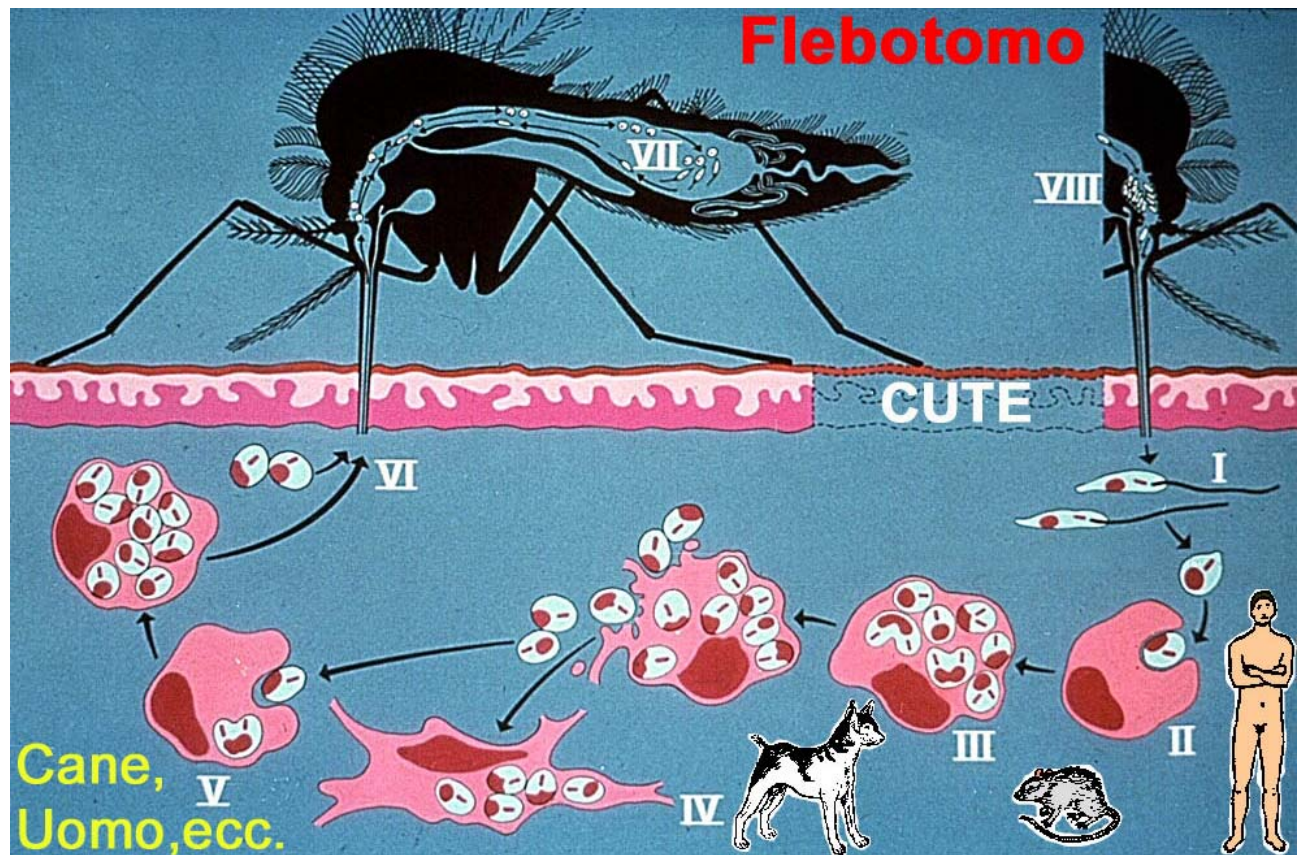


Figura ef3. Ciclo di vita delle specie del Genere *Leishmania*.

PATOLOGIA ed EPIDEMIOLOGIA. Come si è accennato la patologia varia con la specie del Genere *Leishmania* interessata: verranno illustrati soltanto alcuni esempi. Esistono anche Leishmaniosi mucocutanee, che però qui non verranno trattate.

Leishmania tropica causa **Leishmaniosi cutanea** in un areale che prevalentemente interessa le zone urbane dalla Turchia all'India, passando per il Medio Oriente; è trasmessa da *Phlebotomus sergenti* ed è considerata per lo più un'antroparassitosi con possibili serbatoi animali nelle zone rurali; i danni sono per lo più limitati alla cute dove formano tipiche ulcere a forma di cratere (Fig.ef4) che espongono il derma sottostante; in genere le ulcere rimangono limitate ai dintorni della zona dove è avvenuta la puntura del Flebotomo infettante e i danni cominciano ad apparire da 2 settimane a 2 mesi dopo la puntura; quando guariscono le ulcere lasciano una cicatrice permanente.

Leishmania major causa anche essa una forma cutanea nelle zone aride del Vecchio Mondo (Africa, Iran, India, Asia centrale, ecc.); è trasmessa da *Phlebotomus papatasi* ed è una zoonosi perché il ciclo normalmente avviene tra questo insetto e roditori selvatici, mentre l'Uomo è un ospite accidentale anche se abbastanza frequente.

Leishmania donovani invece è causa di una **Leishmaniosi viscerale** in India, dove è chiamata "Kala-Azar" ("Morbo Nero", perché nella forma cronica della malattia la pelle diventa iperpigmentata); è trasmessa da *Phlebotomus argentipes* ed è una antroparassitosi non avendo serbatoi animali. *Leishmania infantum* anche produce una forma **viscerale** della malattia, che è diffusa sia nel Nuovo che nel Vecchio Mondo, incluso il bacino del Mediterraneo e l'Italia

dove è endemica in zone che vanno dalla Liguria alla Sicilia con una incidenza di circa 300 casi conclamati ogni anno; può anche dare manifestazioni cutanee. È una **zoonosi**, dato che gli ospiti vertebrati naturali sono i Canidi, in modo particolare i cani, ed il vettore è generalmente *Phlebotomus perniciosus*. *Leishmania infantum* deve il suo nome al fatto che spesso la patologia si presenta particolarmente nei bambini di meno di 5 anni d'età. Gli immunocompromessi (particolarmente soggetti con AIDS) possono presentare una forma particolarmente grave della malattia.

Nella **Leishmaniosi viscerale** i Protozoi spariscono rapidamente dal sito dell'infezione e si localizzano e si moltiplicano invece nei macrofagi della milza, fegato, linfonodi, midollo osseo, mucosa intestinale e altri organi, dovunque siano presenti componenti del sistema reticolo-endoteliale. Da 1 a 4 mesi dopo l'infezione appare febbre quotidiana, con tremi e sudori; il fegato e la milza diventano ipertrofici (**Fig.ef5**) e si presentano inoltre fenomeni di auto-immunità. La malattia non trattata porta spesso ad esito fatale.

DIAGNOSI PARASSITOLOGICA. Nel caso della **Leishmaniosi cutanea** si ricercano i macrofagi ripieni di amastigoti asportando una piccola quantità di tessuto sottocutaneo

mediante appositi aghi con uncini che vengono infilati al bordo della lesione crateriforme (**Fig.ef6**); il tessuto asportato viene strisciato su un vetrino, fissato e poi colorato con Giemsa (pronunciato “ghimsa”) ed osservato al microscopio: i macrofagi infetti hanno un aspetto tipico (**Fig.ef7**). Nel caso della **Leishmaniosi viscerale** la diagnosi parassitologica è invece molto più delicata, dato che si basa sulla ricerca delle cellule infette da amastigoti nel midollo rosso delle ossa, generalmente mediante puntato sternale o della cresta iliaca. Naturalmente esistono sierodiagnosi ed esami molecolari per entrambe le forme.

CONTROLLO. Purtroppo i farmaci disponibili sono molto pochi e con effetti collaterali molto sgradevoli o tossici. Generalmente si tratta di farmaci a base di antimonio; recentemente sono state sviluppate formulazioni di amfotericina B molto efficaci e ben tollerate, che però sono molto costose. Non esiste un vaccino. Naturalmente la lotta ai Flebotomi vettori con insetticidi, dove possibile, è una opzione di grande importanza. Nel caso di *Leishmania infantum* ovviamente il controllo del serbatoio di infezione canino assume una grande rilevanza (in Italia la prevalenza media di *L.infantum* nei cani è di circa il 15%!).



Figura ef4. Tipiche lesioni da **Leishmaniosi cutanea** dovuta a *Leishmania tropica*. Ognuno dei “crateri” si è formato intorno al sito dove è avvenuta la puntura di un Flebotomo infettante.



Figura ef5. Splenomegalia (ipertrofia della milza), segno frequente di una **Leishmaniosi viscerale** da *Leishmania infantum* cronicizzata.

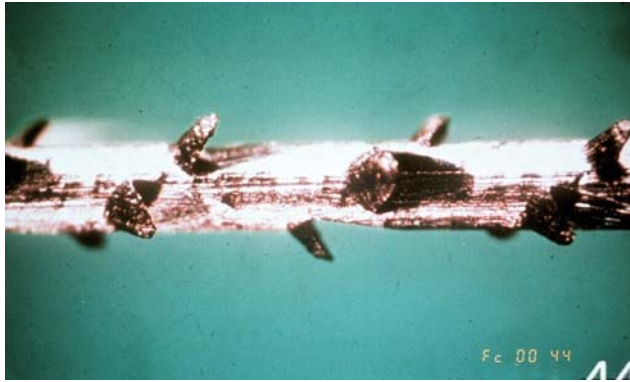


Figura ef6. Ago con uncini retroversi per il prelievo di tessuto sottocutaneo dal bordo di una ulcerazione crateriforme causata presumibilmente da Leishmaniosi cutanea. Le dimensioni dell'ago sono poco maggiori di un comune ago da cucito.

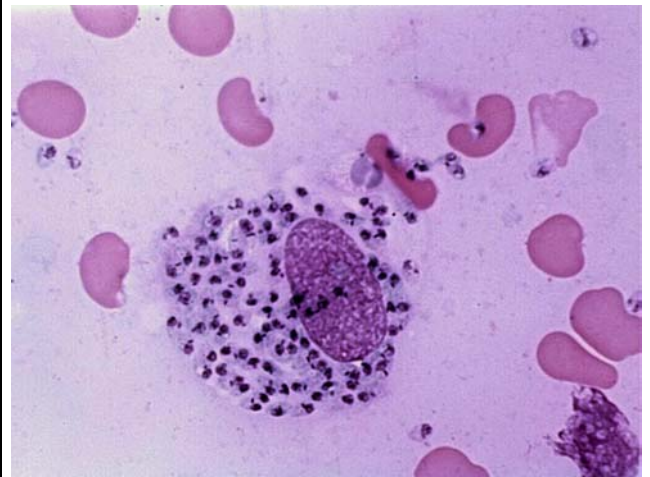


Figura ef7. Striscio del tessuto prelevato con l'ago di cui in **Fig.ef6**. Sono visibili alcuni globuli rossi ed al centro il nucleo di un macrofago, il cui citoplasma è stato consumato dalla moltiplicazione degli amastigoti presenti in gran numero.

CLASSE INSECTA – ORDINE DIPTERA – SOTTORDINE NEMATOCERA FAMIGLIA PSYCHODIDAE – SOTTOFAMIGLIA PHLEBOTOMINAE

I Flebotomi (o “**Pappataci**”), vettori di *Leishmania*, sono insetti di circa 3mm di lunghezza, con un grosso torace ricurvo sul quale sono impiantate le ali pelose che in riposo sono diposte aperte a “V”. Il maschio si nutre di nettare mentre solo la femmina è parassita ematofaga. Il pungiglione, corto e tozzo, penetra di poco nella pelle dell'ospite vertebrato. Il sangue viene usato per la sintesi del tuorlo delle uova che sono deposte su terreno morbido, caldo e umido, ad esempio sul letame o in tane di animali. I flebotomi sono olometaboli, per cui dalle

uova schiudono piccolissime larve apode saprofaghe o coprofaghe, che dopo 4 mute divengono pupe dalle quali sfarfalleranno gli adulti alati (**Fig.ef8 e 9**). La distribuzione geografica è limitata alle zone calde del Mondo: infatti in Italia appaiono alla fine dell'estate quando entrano anche nelle abitazioni spostandosi con voli brevi e saltellanti e pungendo all'imbrunire. Nel Vecchio Mondo i Flebotomi vettori appartengono a diverse specie del Genere *Phlebotomus*, mentre nel Nuovo Mondo le specie vettrici appartengono al Genere *Lutzomyia*.

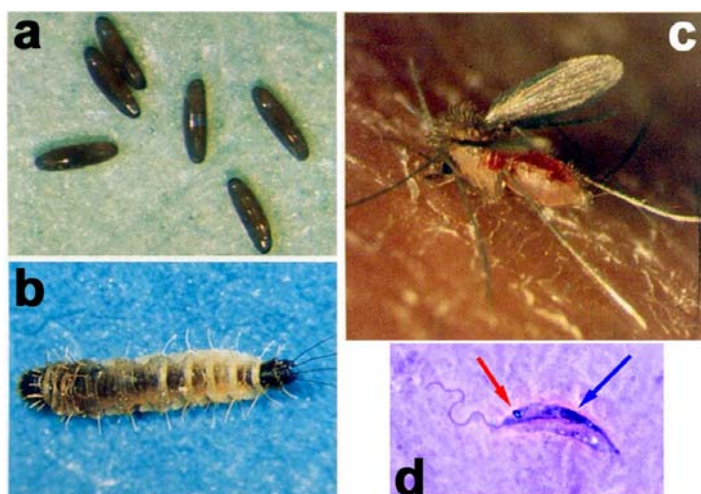


Figura ef8. Uova (a), larva (b) e adulta di Flebotomo in attività di puntura (c). In **ef8-d** un promastigote di *Leishmania* estratto dallo stomaco dell'insetto (freccia rossa: cinetoplasto; freccia blu: nucleo).

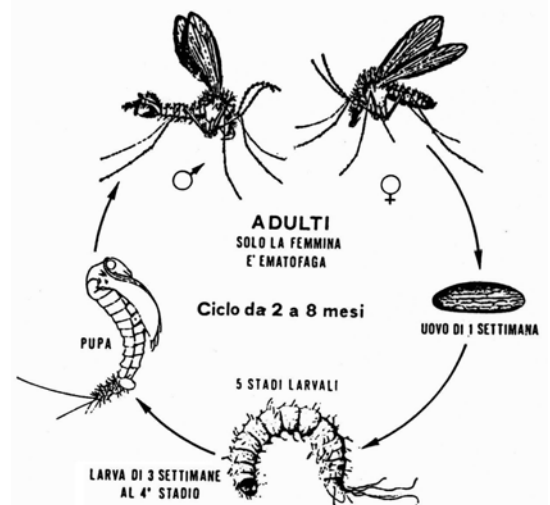


Figura ef9. Ciclo di vita di *Phlebotomus*.

SEZIONE SALIVARIA

Trypanosoma brucei gambiense [“Malattia del Sonno”]

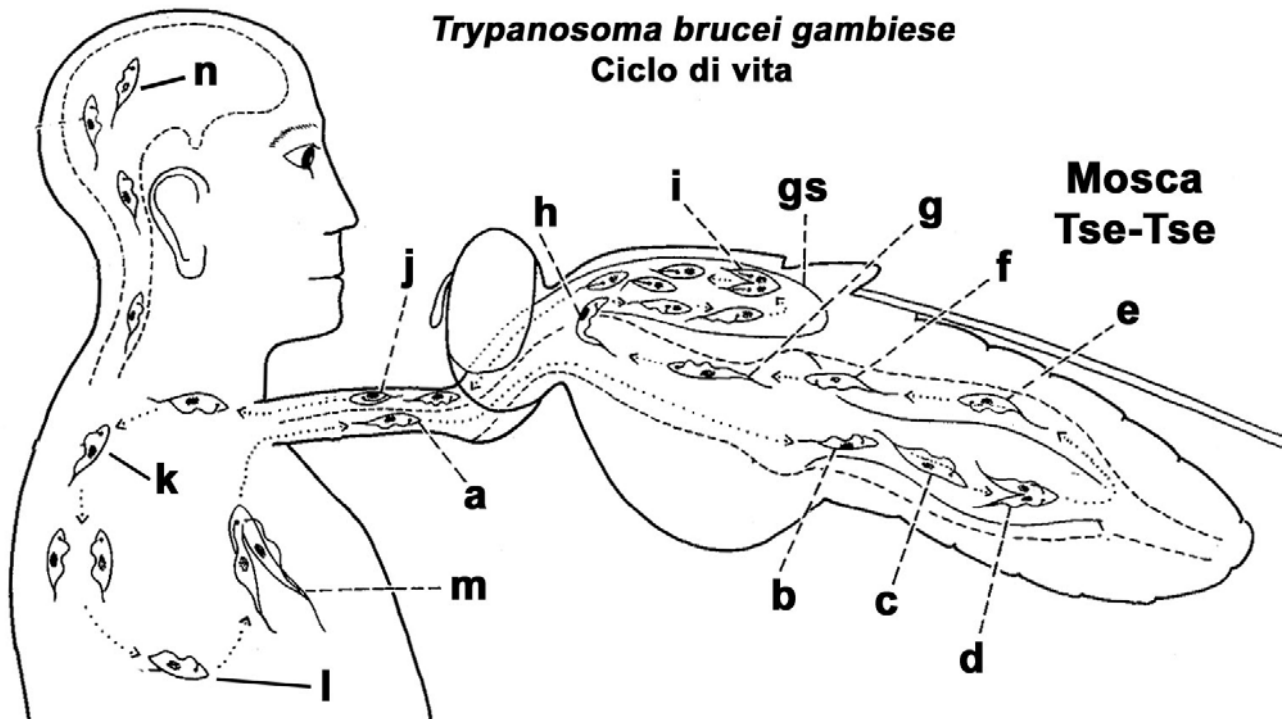


Figura ef10. Ciclo di vita di *Trypanosoma brucei gambiense*. gs= ghiandole salivari

CICLO DI VITA E BIOLOGIA di *Trypanosoma brucei gambiense* [Fig.ef10]. Come nel caso di *Leishmania* anche questo ciclo è **dixeno**. Durante la puntura di una persona infetta la Mosca Tse-Tse (diversi membri del complesso di specie gemelle *Glossina palpalis*) assume oltre al sangue anche **tripomastigoti** [a] di circa 20 µm di lunghezza, che, giunti nello stomaco dell'insetto [b], iniziano a dividersi [c, d] sotto una forma di dimensioni molto maggiori (50 µm circa). Successivamente i Protozoi cominciano a muoversi verso la parte anteriore dell'intestino [e, f], fino a raggiungere esofago e faringe dell'insetto [g]; migrano quindi verso le sue ghiandole salivari [h], dove si trasformano in **epimastigoti** [i] di 20 µm che utilizzano il proprio flagello per ancorarsi ai microvilli delle ghiandole salivari: in questa localizzazione si dividono ripetutamente. In seguito gli epimastigoti si trasformano in **tripomastigoti metaciclici** che non si moltiplicano più e in questa forma vengono iniettati nell'ospite vertebrato insieme alla saliva dell'insetto durante la puntura. La du-

rata del ciclo all'interno dell'insetto è di circa 20 giorni a 25°C di temperatura ambientale. Giunti nella circolazione sia sanguigna che linfatica dell'Uomo i tripomastigoti si moltiplicano molto abbondantemente durante la **fase** iniziale e **acuta** della malattia [k, l, m] mentre successivamente essi si spostano verso il sistema nervoso centrale [n] (particolarmente nel liquido cefalorachidiano, da dove possono anche ritornare nel sangue), dove danno origine alla **fase cronica** le cui manifestazioni patologiche sono conosciute come **Malattia del Sonno**.

PATOLOGIA. Ogni endoparassita dei Vertebrati deve affrontarne la risposta immunitaria, e questo è particolarmente vero per *Trypanosoma brucei* che nella fase acuta dell'infezione vive e si moltiplica abbondantemente nel sangue, vettore principale dell'immunità. Altri endoparassiti evitano o eludono con vari metodi la risposta immunitaria, ma, paradossalmente, *Trypanosoma* è invece fortemente antigenico, stimola cioè una fortissima risposta immunitaria, motivo che peraltro costituisce uno dei pro-

blemi più importanti della patologia: infatti nella fase cronica avanzata dell'infezione a causa dell'eccessivo sfruttamento del sistema immunitario si innescano fenomeni immunodepressivi che, non controllando più la riproduzione dei Protozoi, possono portare l'ospite a morte. Ma nella fase acuta *Trypanosoma* non si moltiplica crescendo di numero all'infinito, anzi quello che si osserva è un caratteristico ripetersi di picchi febbrili a cui corrispondono picchi numerici di Protozoi circolanti, intervallati da periodi privi di febbre [Fig.ef11]. Questi ultimi coincidono con la distruzione della maggior parte dei parassiti ad opera del sistema immunitario. La ragione dell'andamento ciclico del numero dei Protozoi nel sangue risiede nel fatto che il loro corpo cellulare è completamente ricoperto da uno strato di moltissime copie di una glicoproteina immunogenica di circa 65 kD che è diversa in

corrispondenza di ciascun picco di febbre: questa glicoproteina è chiamata **VSG (Variable Surface Glycoprotein)** [Fig.ef12]. Il meccanismo è questo: circa il 10% del genoma del Protozoo è composto da 1000-2000 geni, ciascuno dei quali codifica per una diversa glicoproteina di superficie ed è espresso una sola volta; supponiamo che il primo clone (la prima ondata) di tripanosomi sia coperto da una VSG di tipo A: la risposta immunitaria eliminerà la maggior parte del clone VSG-A, ma alcuni tripanosomi cambieranno il proprio rivestimento con la variante B della VSG dando origine al clone VSG-B, che sarà aggredito solo dopo alcuni giorni dagli anticorpi anti-VSG-B. Questo processo sarà ripetuto molte volte, permettendo al Protozoo di sopravvivere indisturbato in un ambiente massimamente ostile.

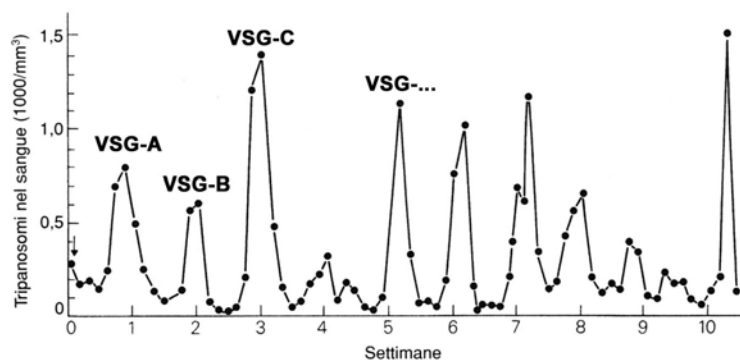


Fig.ef11. Densità numerica di *Trypanosoma brucei* nel sangue in funzione del tempo. Ad ogni picco numerico corrisponde un picco di febbre e la presenza di un clone Protozoario con superficie immunogenica glicoproteica diversa (VSG-A, B, ecc.).

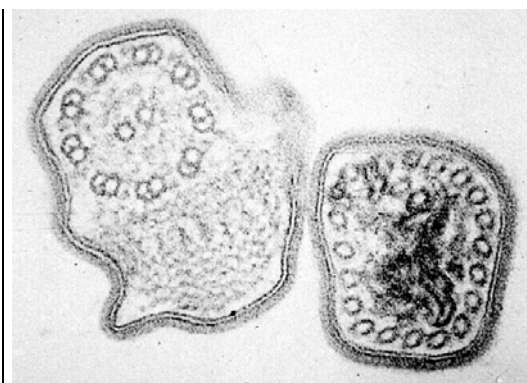


Fig.ef12. Microscopia elettronica a trasmissione. Due sezioni a diverse altezze di un *Trypanosoma*. La “peluria” periferica è lo strato di glicoproteine superficiali (**glicocalice**).

Nella fase cronica, quando i Tripanosomi si trasferiscono nel sistema nervoso, si possono avere lesioni a carico delle meningi e dell'encefalo (**meningoencefaliti**), con distruzione dei neuroni e danni alla mielina, che si esprimono nella tipica sindrome¹ conosciuta universalmente come **Malattia del Sonno**, con disturbi del sonno e dello stato di attenzione che possono progredire in maniera via via sempre più grave fino a portare a coma² e morte.

¹ **Sindrome:** insieme di più sintomi o segni, senza riferimento all'eziologia o alla patogenesi, il cui verificarsi contemporaneo e associato consente di orientare la diagnosi.

² **Coma:** stato morbosso caratterizzato da assopimento profondo, perdita totale o parziale della co-

EPIDEMIOLOGIA. La Malattia del Sonno è essenzialmente una **antropoparassitosi**, sebbene siano stati segnalati anche serbatoi animali, come i maiali nello Stato Africano del Benin. La distribuzione geografica è limitata all'Africa intertropicale a ovest della Grande Rift Valley³, che divide il continente in direzione Nord-Sud. A est della Rift Valley è endemica un'altra sottospecie, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, parassita di animali quali Gazzelle ed Antilopi nei quali causa una sindrome simile a quella

scienza, della sensibilità e della motilità volontaria e alterazione delle funzioni circolatorie e respiratorie.

³ **Grande Rift Valley:** sistema di fosse tettoniche e faglie che si estende dalla Siria al Mozambico.

umana: occasionalmente anche l’Uomo ne può essere infettato, manifestando un morbo estremamente grave, spesso letale già nella fase acuta. Per entrambe le sottospecie è comunque tipica la distribuzione a “macchia di leopardo” [Fig.ef13], come conseguenza dall’ecologia dell’insetto vettore (vedi avanti), legata a sottobosco umido sulle rive dei corsi d’acqua in area di sa-

vana [Fig.ef14]. In alcune delle “macchie di leopardo” la prevalenza della Malattia del Sonno da *Trypanosoma brucei gambiense* può giungere fino all’80%, mentre complessivamente si segnalano circa 2 milioni di casi, con un’incidenza annuale di circa 400.000 casi ed una mortalità di poco inferiore alle 100.000 unità per anno.

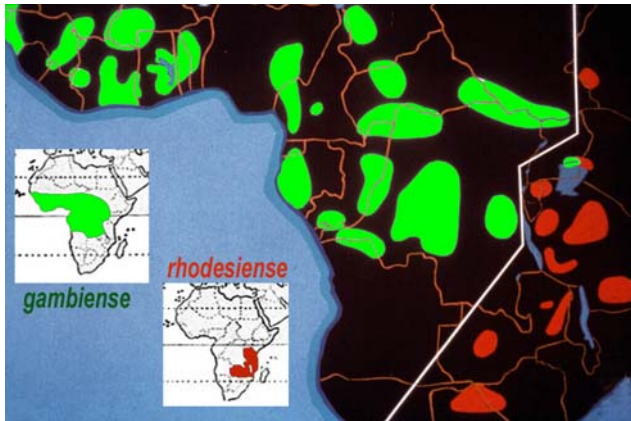


Figura ef13. Distribuzione geografica di *Trypanosoma brucei gambiense* e della Malattia del Sonno (in verde) e di *T.b.rhodesiense* (in rosso). La linea spezzata bianca indica i confini di distribuzione delle due specie.



Figura ef14. Tipica situazione ecologica Africana dove la Malattia del Sonno può essere endemica. Il bosco serpeggiante decorre lungo le rive di un fiume, nascondendolo e formando una cosiddetta “foresta a galleria”.

DIAGNOSI. Durante la fase acuta di replicazione del Protozoo nel sangue la diagnosi parassitologica è piuttosto semplice: si tratta infatti di effettuare un striscio di sangue periferico da esaminare a 500-1000X [Fig.ef15]. Durante una sospetta fase cro-

nica invece il metodo diagnostico è molto più delicato ed impegnativo: si tratta infatti di effettuare un prelievo di liquido cefalorachidiano mediante puntura lombare [Fig.ef16] che verrà anch’esso esaminato al microscopio.

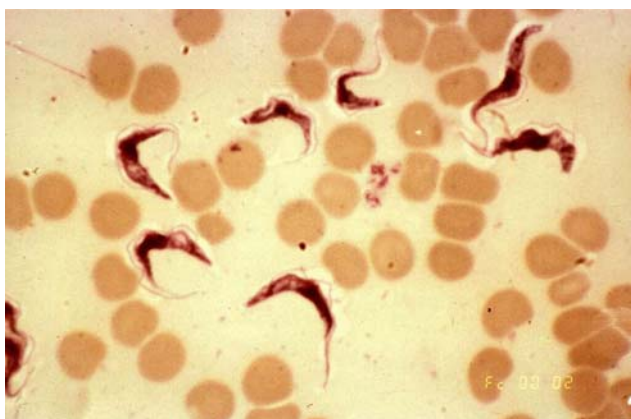


Figura ef15. Tripomastigoti di *Trypanosoma brucei* in striscio di sangue.



Figura ef16. Prelievo di liquor mediante puntura lombare.

CONTROLLO. I farmaci disponibili (melarsoprolo, suramina, pentamidina) sono pochi e con notevoli effetti collaterali irritanti e tossici: il melarsoprolo, ad esempio, è un composto arsenicale. Non esistono vaccini.

Dato che le Mosche Tse-Tse non si allontanano molto dai loro ripari situati nelle “foreste a galleria”, la dislocazione dei villaggi lontano dalla zona boscosa perifluviale può avere una qualche efficacia.

Ordine Diptera – Sottordine Brachycera Famiglia Glossinidae [Mosca Tse-Tse]

Questa Famiglia include il solo genere *Glossina* a distribuzione Afrotropicale. Le mosche Tse-Tse sono lunghe circa 10 mm, di color miele, con ali che a riposo si sovrappongono sull'addome. I maschi e femmine adulti sono ematofagi diurni e sono attratti dagli oggetti in movimento e dagli odori emessi dall'ospite. Molti Mammiferi, incluso l'Uomo, possono fungere da ospite. Le Glossine sono larvipare, deponendo una singola larva matura dalle 8 alle 20 volte nel corso della loro vita che può durare circa 80 giorni. La larva viene deposta su suolo incoerente e asciutto, in genere sotto un qualche tipo di riparo. La larva si interra per pochi centimetri ed entro un'ora dalla deposizione il tegumento si indurisce per formare un pupario di colore scuro. Lo sfarfallamento dell'adulto avviene dopo 2-4 settimane [Fig.ef17 e ef18]. Delle 23 specie conosciute 20 sono in grado di trasmettere Tripanosomi ai mammiferi. Sei di queste specie hanno una grande importanza medica: *G. palpalis*, *G. tachinoides* e *G. fuscipes* si trovano nelle "foreste a galleria" lungo i fiumi dell'Africa occidentale e sono i vettori primari di *Trypanosoma brucei gambiense*. *Glossina morsitans*, *G. pallidipes* e *G.*

swynnertoni sono specie di savana boscosa dell'Africa orientale vettrici di *T. brucei rhodesiense*. I primi tentativi di controllo sono stati realizzati con la nebulizzazione di insetticidi ad azione residua (principalmente DDT) sui luoghi di riposo e di deposizione delle Glossine. Successivamente, problemi ambientali hanno consigliato in alternativa l'uso di insetticidi piretroidi che però hanno uno scarso effetto residuo. È stato tentato anche l'uso di trappole innescate con odori attraenti ed impregnate di insetticida nel controllo della *Glossina*, metodo che può risultare talvolta molto efficace a causa delle ridotte dimensioni di popolazione e del basso tasso riproduttivo delle mosche tse-tse. Metodi di controllo alternativi che non richiedono insetticidi prevedono: il disboscamento delle foreste a galleria, l'eliminazione degli ospiti animali alternativi, il controllo biologico mediante predatori, parassitoidi e parassiti delle Glossine, il rilascio di maschi sterilizzati, l'uso di ormoni regolatori della crescita ed infine il controllo genetico, ad esempio mediante l'uso di elementi trasponibili per introdurre nel genoma della mosca geni di resistenza all'infezione da Tripanosomi.

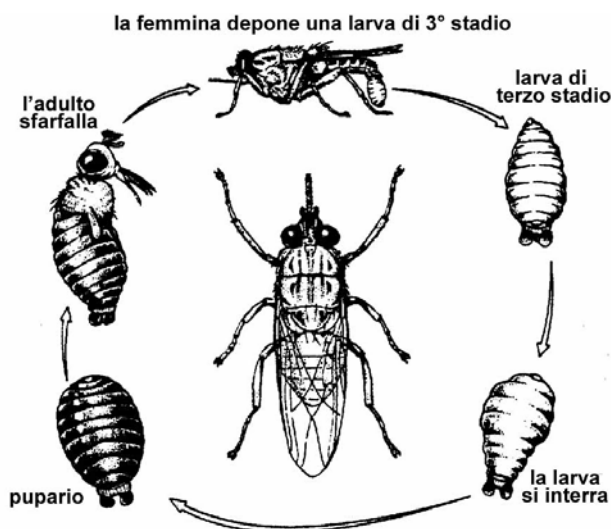


Figura ef17. Ciclo di vita di *Glossina*. Notare le ali chiuse e sovrapposte poggiate sull'addome dell'adulto.



Figura ef18. Femmina di *Glossina* completamente nutrita di sangue. La lunghezza varia da 6 a 14 mm secondo la specie.

SEZIONE STERCORARIA

Trypanosoma cruzi

[malattia: “Morbo di Chagas”]

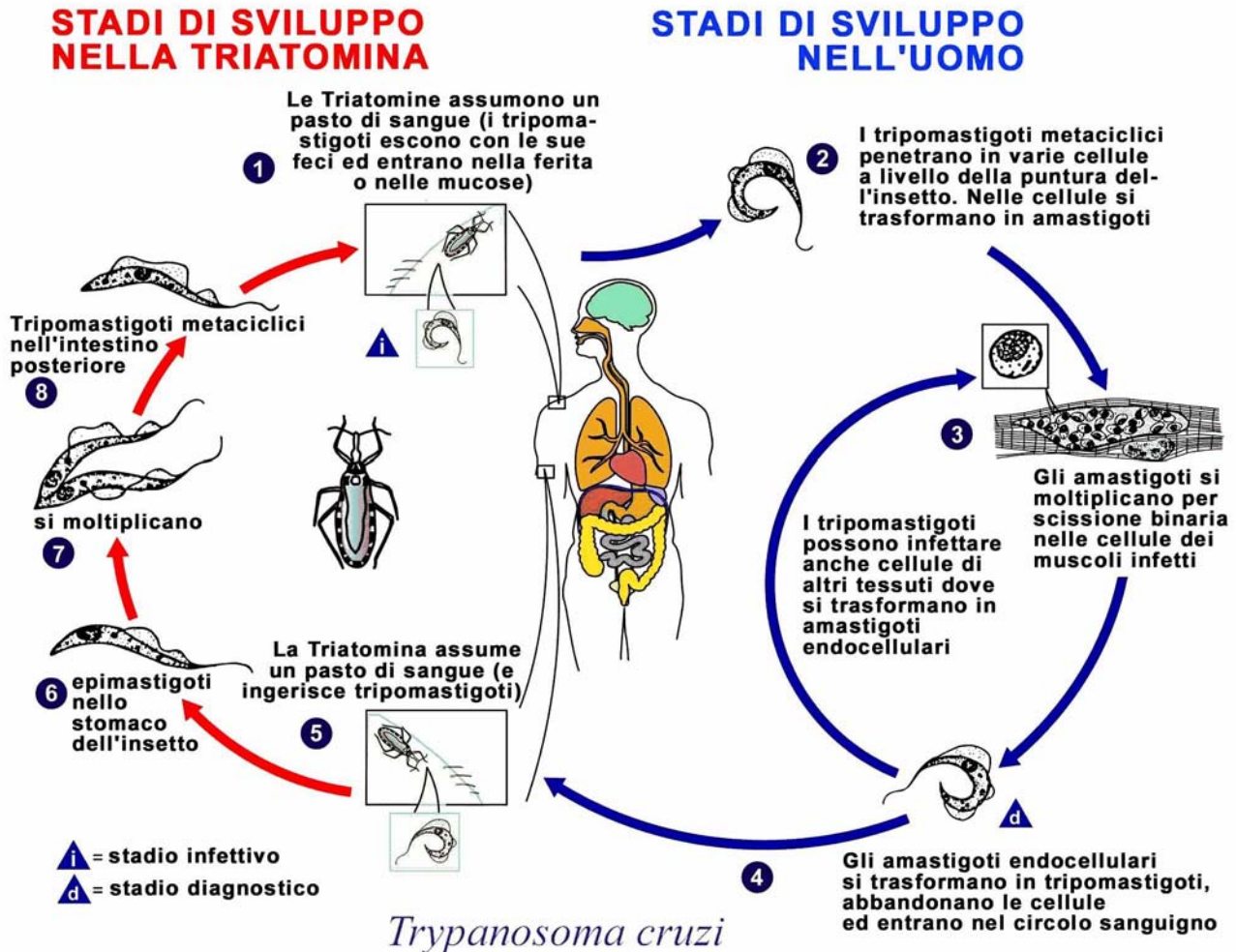


Figura ef19. Ciclo di vita di *Trypanosoma cruzi*.

CICLO DI VITA, BIOLOGIA E MORFOLOGIA [Fig.ef19 1-8]. Quando una cimice tropicale Triatomina (vedi dopo) infetta punge l'ospite vertebrato, contemporaneamente defeca sulla pelle. Le feci dell'Insetto contengono **tripomastigoti metaciclici** lunghi circa 20 μm che sono in grado di penetrare nella lesione cutanea causata dalla puntura dell'Insetto [1] o nelle mucose integre; qui giunti penetrano nei macrofagi dove si trasformano in alcune centinaia di **amastigoti** di circa 4 μm in media [2] che si moltiplicano attivamente. Distrutto il macrofago si ritrasformano in tripomastigoti di 15-30 μm , circolano con il sangue senza moltiplicarsi e raggiungono molti tessuti

nelle cellule dei quali entrano, mostrando un tropismo particolare per le cellule delle fibre muscolari, particolarmente le striate del cuore, ma anche quelle scheletriche o lisce. In queste cellule si trasformano di nuovo in amastigoti che distruggono le cellule ospiti [3]. Una parte degli amastigoti abbandona le cellule dei tessuti infetti e si ritrasforma in tripomastigoti che ritornano nel sangue dove circolano senza dividersi [4]. Alcuni di questi tripomastigoti possono essere assunti insieme al pasto di sangue da una Triatomina [5]. Giunti nell'intestino intermedio ("stomaco") dell'Insetto si trasformano in **epimastigoti** [6] lunghi meno di 20 μm che si moltiplicano attivamente [7

e Fig.ef20]. Dopo una o due settimane gli epimastigoti si trasferiscono nell'intestino posteriore dell' insetto [8] dove assumono

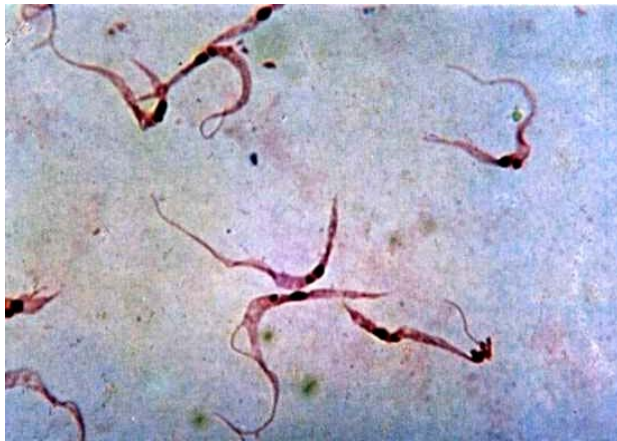


Figura ef20. Epimastigoti di *Trypanosoma* estratti dall'intestino dell'Insetto vettore. Gli epimastigoti di *Trypanosoma brucei* e *Trypanosoma cruzi* sono morfologicamente simili.

la forma di **tripomastigoti metaciclici** e come tali fuoriescono con le feci della Triatoma chiudendo il ciclo [Fig.ef21].



Figura ef21. Due tripomastigoti metaciclici di *Trypanosoma cruzi* reperiti nelle feci di una Triatoma infetta. Notare il grosso cinetoplasto, tipico di questa specie.

PATOLOGIA. La malattia prodotta dall'infezione con *Trypanosoma cruzi* è chiamata **Morbo di Chagas** (pronunciato “Ciàgas”). La fase acuta del morbo (corrispondente al periodo di replicazione periferica del parassita: Fig.ef22) può passare anche inosservata o con segni e sintomi poco specifici quali febbre, cefalea, dolori

muscolari, ecc. La fase cronica inizia dopo alcuni mesi e può durare anche per molti anni. Nei casi più gravi l'estesa distruzione delle fibre muscolari cardiache [Fig.ef23] può avere esito letale a causa dell' indebolimento della parete del cuore, ma anche i danni alla parete di varie zone dell'intestino possono avere conseguenze molto gravi.

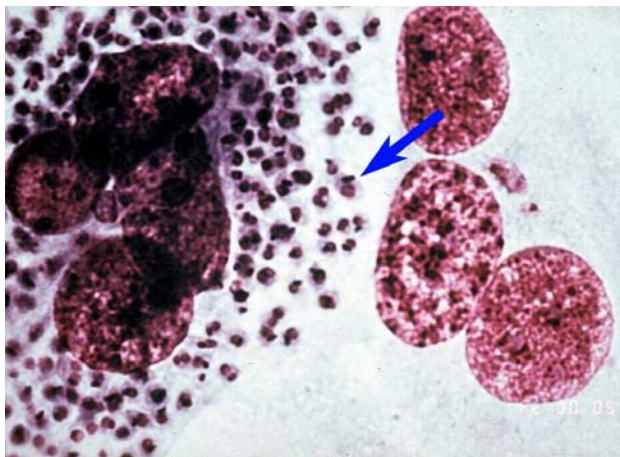


Figura ef22. Amastigoti di *Trypanosoma cruzi* durante la fase di replicazione superficiale, poco dopo l'ingresso dei tripomastigoti metaciclici nel mammifero. La morfologia e le dimensioni degli amastigoti sono molto simili a quelle di *Leishmania*, ma il cinetoplasto è più grande (freccia).

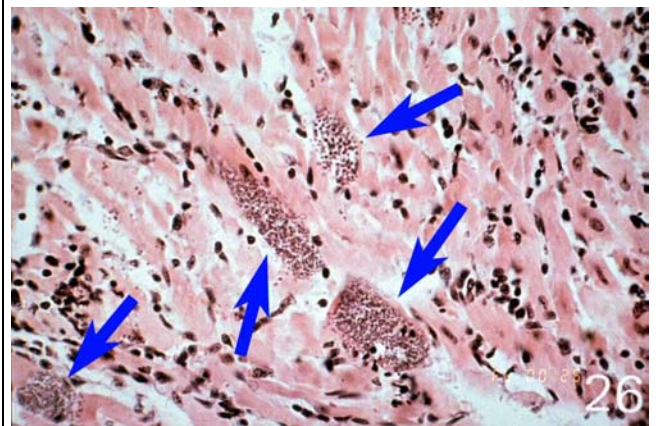


Figura ef23. Sezione istologica di muscolo cardiaco infetto da *Trypanosoma cruzi*. Al centro sono visibili tre “nidi” di amastigoti (freccie) che stanno sostituendo le fibre muscolari impedendo il normale funzionamento del cuore. La struttura delle fibre muscolari cardiache è in evidente via di disaggregamento.

EPIDEMIOLOGIA. La distribuzione di *Trypanosoma cruzi* e del Morbo di Chagas comprende molte aree dell'America Centrale e Meridionale [Fig.ef24], in particolare

Argentina e Brasile, e lambisce le zone più meridionali degli Stati Uniti d'America (Texas e California). Il Morbo di Chagas è una tipica **zoonosi**: nelle aree rurali del Sud

America fungono da ospiti vertebrati l'armadillo, le scimmie, l'opossum, i pipistrelli, ecc., mentre nelle zone più antropizzate hanno una grande importanza come ospiti e serbatoi il cane, il gatto, topi, ratti ed altri mammiferi domestici. In entrambi i casi l'Uomo può facilmente essere incorporato nel ciclo di vita del Flagellato. Il Rapporto sulla Salute Globale del 1997 riporta per il Morbo di Chagas una prevalenza di 18 mi-

lioni di persone colpite, con un'incidenza annuale di 300.000 casi e 45.000 decessi: il carico parassitario per l'Uomo è quindi tutt'altro che trascurabile, rendendo questa parassitosi una delle più importanti per i Latino-Americani, soprattutto quelli appartenenti alle popolazioni più povere residenti nelle zone rurali e nelle bidonvilles situate alle periferie delle grandi città [Fig.ef25].

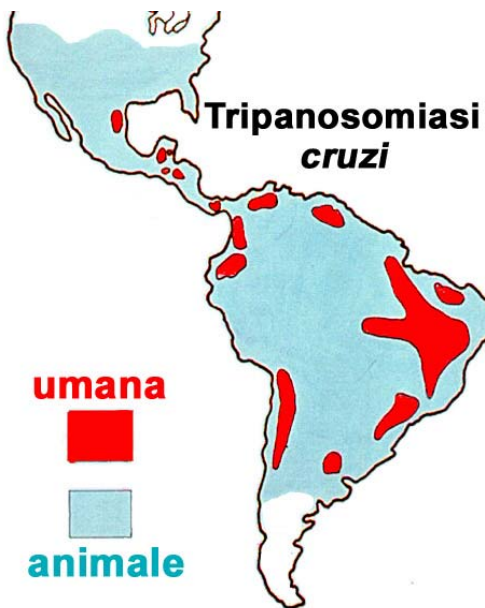


Figura ef24. Distribuzione delle infezioni da *Trypanosoma cruzi* negli animali (azzurro) e principali aree del Morbo di Chagas (rosso). Risulta evidente che *Trypanosoma cruzi* è più frequente negli animali che nell'Uomo.



Figura ef25. Tipico habitat rurale povero Sudamericano o Centroamericano dove il Morbo di Chagas è endemico. La freccia indica un maialino, ospite animale frequente di *Trypanosoma cruzi*. Il tetto di foglie di palma e le pareti di argilla essiccata, ricche di piccole crepe, sono luoghi di riposo ideali per le Triatomine, che quindi possono trasmettere il Flagellato all'Uomo molto facilmente durante l'attività notturna di puntura.

DIAGNOSI. Dato che i tripomastigoti non si moltiplicano nel sangue, in esso la loro numerosità è relativamente bassa, rendendo la diagnosi parassitologica mediante esame di goccia spessa o striscio difficilmente efficace come nella diagnosi parassitologica di malaria (vedi **Lezione #6**). Nel passato si è ricorso allora molto spesso alla **xenodiagnosi**, che consiste nel far pungere il sospetto di Morbo di Chagas da Triatomine allevate in laboratorio, quindi senza dubbio sane, e ricercando i tripomastigoti metaciclici nelle loro feci dopo uno o due mesi. Il lungo lasso di tempo necessario per avere la risposta è accettabile, perché si è già detto che le manifestazioni più gravi della

malattia si presentano dopo cronicizzazione pluriennale. Naturalmente oggi sono disponibili test diagnostici sierologici e molecolari, che però non sono così economici come la xenodiagnosi.

CONTROLLO. Come nel caso delle Tripanosomiasi Africane non sono disponibili molti farmaci attivi contro il Morbo di Chagas (praticamente solo due: il benznidazolo ed il nifurtimox), ed anche in questo caso gli effetti collaterali e tossici sono notevolmente importanti. Nel Morbo di Chagas cronicizzato grave la chirurgia cardiaca (trapianto) e addominale sono praticamente le sole opzioni percorribili.

Ordine Heteroptera

Famiglia Reduviidae – Sottofamiglia Triatominae

La Famiglia Reduviidae comprende alcune migliaia di specie generalmente predatrici di altri Invertebrati; la Sottofamiglia Triatominae include un centinaio di specie, generalmente tropicali e distribuite nel Nuovo Mondo, tra cui molte sono parassite di Mammiferi, incluso l'Uomo. Diverse specie dei Generi *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius* sono ospiti riconosciuti e vettori di *Trypanosoma cruzi*. Come tutti gli Emitteri hanno metamorfosi incompleta: dalle uova escono piccole ninfe che dopo essersi accresciute mediante cinque mute diventano maschi e femmine adulti. Tutte le fasi di vita sono ematofaghe. Il pungiglione (chiamato anche **rostro**) a riposo è ripiegato sotto il capo e parte del torace, mentre durante la puntura si posiziona perpendicolarmente rispetto alla cute [Fig.ef26]. Le dimensioni degli adulti vanno da 5 a 50mm, secondo la specie; essi sono caratterizzati da un capo a forma grossolanamente conica; sebbene in grado di volare per lo più preferiscono

spostarsi camminando. Vivono in comunità miste di ninfe ed adulti spesso nelle ascelle fogliari di bromeliacee, palme ed alberi simili, ed da questo habitat sono state probabilmente trasferite nell'ambiente domestico, dato l'uso nel mondo tropicale di coprire le abitazioni con foglie di palma. Per quanto riguarda il controllo delle Triatominae, va detto che già il miglioramento delle condizioni socio-economiche delle popolazioni delle zone endemiche potrà migliorare la situazione: ad esempio l'intonacatura compatta e liscia delle pareti delle abitazioni in modo da evitare il formarsi di crepe evita di fornire luoghi di rifugio e riposo per gli insetti vicino all'ospite umano. Naturalmente l'uso di insetticidi ad azione residua spruzzati sulle pareti consente di ridurre molto la trasmissione di *Trypanosoma cruzi*. Il controllo di *Trypanosoma cruzi* andrebbe per ovvi motivi esteso anche agli animali selvatici che costituiscono il serbatoio di questo Flagellato [Fig.ef27].



Figura ef26. Triatomina del Genere *Panstrongylus* mentre punge e contemporaneamente emette feci possibilmente infette con *Trypanosoma cruzi* (freccia). Notare a sinistra il rostro piegato a 90° infisso nella pelle.



Figura ef27. L'opossum (unico Marsupiale del Nuovo Mondo – Genere *Didelphis*) è un importante ospite e serbatoio silvestre di *Trypanosoma cruzi*, anche perché è facilmente addomesticabile e quindi frequentemente è presente nelle abitazioni.

Fonti delle immagini. ef1: modificato da: Schmidt & Roberts, *Foundations of Parasitology*, 1996; ef2: modificato da: Ash & Orihel, *Atlas of Human Parasitology*, 1980; ef3 – ef6, ef12 – ef16, ef18, ef20 – ef27: modificate da: MEDDIA/World Health Organization, 1979; 1980, 1983, 1990; ef7 e ef8d: Vincenzo Petrarca; ef8a-c: Rondanelli e Scaglia, *Atlante dei Protozoi Umani*, 1983; ef9, ef17: de Carneri, *Parassitologia Generale e Umana*; ef19: modificato da: CDC/Alexander J. da Silva, PhD/Melanie Moser; ef10: modificato da: Olsen, *Animal Parasites – Their Life Cycles and Ecology*, Dover Publications, 1974; ef11: modificato da: Cox, *Parassitologia*, Zanichelli 1996. **Note a piè di pagina:** da Enciclopedia Rizzoli-Larousse. **Ringraziamenti:** ringrazio la Prof.ssa M.A. Di Deco per la revisione del manoscritto.