

**47**

**GUGLIELMO GARGANI  
L. FEDERICO SIGNORINI  
FERRUCCIO MANDLER  
CLAUDIO GENCHI  
EGIDIO RIGOLI  
ELISABETTA FAGGI**

# **Infezioni opportunistiche in corso di AIDS**

Direttore Responsabile  
**Sergio Rasso**

 **MEDICAL  
SYSTEMS S.P.A.**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 80.80.51

## Editoriale

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) è senza dubbio un tema sul quale si concentra una attività intensissima di ricerca ed in questo travolgente progredire di conoscenze è quanto mai necessario soffermarsi per fare la sintesi dei dati disponibili e poter quindi meglio capire gli indirizzi e gli sviluppi futuri. Le malattie opportunistiche in corso di AIDS rappresentano, in quest'ambito, un argomento di estremo interesse.

Per parlare di questo tema ho invitato il Professor Guglielmo Gargani che senza dubbio è una personalità di rilievo della Microbiologia. Il Professor Gargani ha svolto la sua carriera inizialmente nell'Istituto di Igiene e poi in quello di Microbiologia dell'Università di Firenze: dal 1973 è Professore Ordinario di Microbiologia nella Facoltà di Medicina di detta Università. Membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Microbiologia e di quello della Associazione Microbiologi Clinici Italiani, lo è anche della Société Française Mycologie Médicale ed è Esperto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la Brucellosi. Autore di oltre 150 pubblicazioni scientifiche ha pubblicato anche un Manuale di Microbiologia giunto di recente alla terza edizione.

Per dare maggiore sviluppo a qualche particolare capitolo, sopra tutto in relazione a particolari agenti patogeni un tempo poco noti, il Professor Gargani ha coinvolto altri illustri esperti. Così il Professor Lorenzo Federico Signorini già Direttore dell'Istituto di Igiene dell'Università di Camerino e quindi di quello di Firenze e della Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva della stessa Università, Autore di oltre 160 pubblicazioni scientifiche, ha individuato e curato il capitolo sul peso delle singole malattie opportunistiche in corso di sindrome da immunodeficienza acquisita.

Il Professor Ferruccio Mandler, Direttore del Laboratorio della Fondazione Monzino di Milano, Membro dal 1978 al 1986 del Comitato di Batteriologia dell'Unione Internazionale contro la Tuberculosis (con sede a Parigi) e dal 1986 Responsabile del Laboratorio di Micobatteriologia del Consorzio Provinciale Antitubercolare di Milano, ha collaborato per la parte sui micobatteri anonimi. Il Professor Egidio Rigoli Primario di Microbiologia Immunologia e Virologia dell'Ospedale Santa Maria dei Battuti di Treviso, Libero docente in Anatomia Patologica ed in Parassitologia, Past-President della Associazione Microbiologi Clinici Italiani, ha invece collaborato per la parte relativa al toxoplasma.

Il Professor Claudio Genchi, laureato in Medicina Veterinaria e Direttore della Cattedra di Parassitologia Veterinaria presso l'Università di Milano, membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Parassitologia, della Società Italiana di Medicina Tropicale e del Consiglio Scientifico della Società Italiana delle Scienze Veterinarie, ha collaborato su quella che è una vera novità per la medicina umana, il criptosporidio.

Infine la dottoressa Elisabetta Faggi che ha svolto la Sua attività di ricerca, prevalentemente nel campo della Micologia Medica, presso l'Istituto di Microbiologia dell'Università di Firenze, ricercatrice confermata, ha fornito la sua valida collaborazione per il capitolo sui miceti.

**Sergio Rassu**

## Il concetto di opportunismo

La prima descrizione di una infezione opportunista fu fatta intorno alla metà del secolo scorso da Semmelweis, un ginecologo viennese che rilevò una frequenza particolarmente elevata di morti per febbre puerperale in una delle due divisioni dell'Ospedale di Maternità e la mise in relazione con la presenza degli studenti, che ogni mattino, prima di entrare in corsia per esaminare le partorienti, eseguivano la autopsia delle donne decedute il giorno precedente. Infatti il Semmelweis, pur non avendo individuato l'agente infettivo, ne mise in evidenza la "occasione" o la "opportunità" di colpire un organismo in un momento di particolare rischio e provocare la malattia, e al tempo stesso la innocuità per gli studenti. Innocuità non assoluta, perchè gli studenti stessi avevano gravi sepsi quando si provocavano ferite durante l'autopsia, fornendo quindi l'"occasione". Il termine "opportunista" o "opportunistic" in infettivologia è stato introdotto molto più tardi, intorno agli anni '60 ed è mutuato dall'inglese, traduzione o del sostantivo "opportunist", o dell'aggettivo "opportunistic" dal sostantivo "opportunity". Due possibili derivazioni alle quali si riferiscono due diversi schemi epidemiologici. "Opportunist" è un individuo che regola la propria vita secondo le circostanze piuttosto che in base a principi o a regole, proprio come i microorganismi, che abitualmente vivono nell'animale superiore (l'uomo) come commensali, si "adattano" alle varie situazioni dell'animale parassitato. Il commensalismo è una convivenza in perfetto equilibrio, il microorganismo non può moltiplicarsi oltre quel tanto che provocherebbe danno all'ospite, nè superare i limiti dei distretti dove ha stabilito il suo ecosistema, di solito le cavità naturali dell'organismo. Si tratta di un rapporto ottimale per la conservazione dell'informazione genetica del parassita, almeno finchè si prolunga la vita dell'ospite. La propagazione di un parassita è infatti limitata dalla durata della vita dell'ospite e si deve pensare all'esistenza di circuiti particolari, imperfettamente noti, come il passaggio da madre a neonato, o una breve sopravvivenza nell'ambiente esterno, sempre difficile, perchè la discendenza del parassita possa superare questi limiti. A questi commensali, che provocano le infezioni di origine endogena, ben si adatta la definizione di "opportunisti". Infatti essi vivono e si moltiplicano "profittando delle circostanze", si autolimitano quando i freni imposti dall'ospite sono funzionanti, aumentano rapidamente di numero quando questi decadono e talvolta sviluppano sistemi atti a superare la barriera delle mucose, per diffondersi e penetrare nei tessuti dando origine alla "malattia opportunista". Non esistendo un ingresso nell'organismo è discutibile parlare di infezione, ma si individua un cambiamento del rapporto, capacità invasiva del parassita/sistemi limitanti dell'ospite, a tutto vantaggio del primo per la decaduta attività dei secondi. Ne è esempio, nei primi stadi della Sindrome di Immuno-Deficienza Acquisita (infezione da H.I.V.), la stomato-faringite dovuta alla

moltiplicazione incontrollata di *C.albicans*, commensale molto frequente delle fauci, che da buon opportunisto sfrutta le condizioni del momento per moltiplicarsi e penetrare nella mucosa. Nel superamento dei normali limiti di moltiplicazione imposti dall'organismo parassitato si può supporre un tentativo di perpetuare la discendenza passando su un ospite diverso, come è il caso della *C.albicans* quando provoca una vaginite, contagiando il maschio per via sessuale, o il neonato al momento del parto.

Al contrario i "patogeni obbligati" della infettivologia classica non seguono le opportunità, ma un preciso schema di aggressione e danno all'ospite, che spesso ne provoca la morte. Questo evento appare contrastante al fine di mantenere l'informazione genetica del parassita, ma alla moltiplicazione incontrollata si accompagna il passaggio ad un altro ospite, cioè la contagiosità. L'opportunisto quindi affida il perpetuarsi della sua informazione genetica all'equilibrio con il singolo ospite, di cui segue le vicissitudini fisiologiche (età, gravidanza) e patologiche (immunodeficienze, malattie metaboliche), alle quali con "opportunismo" si adatta, mentre il patogeno obbligato la affida al contagio, al passaggio continuo da un ospite all'altro. Fra patogeni obbligati ed ospite le possibilità di rapporto sono comunque molteplici, per esempio le "infezioni senza malattia" (infezione latente) favoriscono la permanenza dell'agente infettante e la sua propagazione a distanza. Sono rapporti di questo tipo, in gran parte ignoti, che consentono la conservazione degli agenti delle grandi malattie infettive durante gli intervalli fra una ondata epidemica e l'altra. In conclusione i parassiti obbligati si comportano da opportunisti nei confronti di una intera popolazione, approfittando delle diverse possibilità offerte dai singoli individui.

Teoricamente netta, la divisione fra opportunisti e patogeni obbligati è in pratica sfumata, dato che tutti hanno a comune la vita prevalentemente, e spesso esclusivamente, in condizione di parassitismo; in effetti schizomiceti ritenuti patogeni obbligati lo sono in realtà soltanto se introdotti per particolari vie. Lo *St. aureus* provoca una notevole varietà di malattie, ma lo troviamo come ospite innocuo nel naso di gran parte degli individui ritenuti sani; al contrario chiaramente opportunisto è lo *St. epidermidis*, che si trova sulla cute dell'uomo e dà malattia solo se introdotto nel torrente circolatorio di un individuo almeno parzialmente depresso, come nel caso di soggetti sottoposti a interventi sul cuore. Tipicamente opportunisto è lo streptococco del gruppo B, che si trova abitualmente nella vagina e "profitta" delle situazioni favorevoli: provoca meningiti e sepsi nel neonato immunologicamente immaturo, ed era probabilmente la causa della sepsi puerperale osservata dal Semmelweis (oggi scomparsa grazie alle misure profilattiche). Un analogo comportamento è quello del cytomegalovirus, che può provocare aborto o malformazioni nel feto se infetta la donna durante la gravidanza, forme polmonari epatiche ed altre nell'immuno-depresso, ma ha una larghissima diffusione nella popolazione senza alcun effetto patologico. Lo stesso virus della immuno-deficienza acquisita permane a lungo nel sangue e viene eliminato con lo sperma, prima di determinare effetti patologici, ponendosi nelle migliori condizioni per la trasmissione a distanza. Si comporta da opportunisto durante il lungo periodo di rapporto con il singolo individuo, ma è sopra tutto un opportunisto a livello di popolazione.

"Opportunity" significa occasione e questa parola si adatta molto bene a certi agenti che colgono l'"occasione" e si distaccano nettamente da tutti i precedenti perchè abitual-

mente non vivono in condizioni di parassitismo, ma sono saprofiti ambientali che si trasferiscono su un ospite animale solo in circostanze particolarmente favorevoli: paradigmatico il caso della *Ps. aeruginosa* che si stabilisce su una ustione. Questo tipo di aggressori è sempre capace di vivere come saprofita, ma deve avere la capacità di adattarsi in modo più o meno spiccato alla vita parassitaria, forse conseguenza di una mutazione che compare in gruppi sempre più numerosi di microrganismi parallelamente all'ampliarsi della popolazione di esposti al rischio, sopra tutto per deficienze immunitarie. Il carattere di infezione occasionale è d'altra parte proprio della maggior parte delle "grandi micosi" (istoplasmosi, coccidiomicosi), i cui agenti hanno habitat e ciclo riproduttivo nel terreno, ma se raggiungono l'uomo determinano malattie con caratteristiche di notevole gravità. E' però da tempo noto che accanto alle forme gravi, rare, di queste infezioni ne esistono altre ben più frequenti prive di sintomatologia clinica, e d'altra parte, recentemente, queste micosi sono comparse con notevole frequenza in corso di Sindrome di Immuno-Deficienza Acquisita. Si può quindi dedurre che accanto alla "occasione" di infezione, vi è l'"occasione" di malattia, legata a caduta di difese, talvolta evidente, come nella immunodeficienza acquisita, talvolta non identificabile, come nei casi di malattia apparentemente primitiva. La differenziazione fra opportunisti e occasionali, che del resto rispecchia quella più nota fra infezione opportunista endogena ed esogena, non si riflette sulla terapia che è in funzione dell'origine filogenetica (schizomiceti, miceti, parassiti, virus), ma sulla diagnosi e sulla prevenzione.

Quando noi coltiviamo da un paziente, sopra tutto se manca una sintomatologia indicativa, un abituale commensale come la *C. albicans* o un cytomegalovirus, non siamo in grado, se non con varie prove collaterali, di dargli un significato eziopatogenetico. Al contrario il reperto dal materiale patologico di un "occasionale", un microrganismo non commensale, come ad es. *Ps. aeruginosa*, quando si escluda la contaminazione ambientale, ha un immediato significato eziologico. Evidente è la diversità dal punto di vista della profilassi; per le infezioni occasionali esogene l'ambiente è determinante: vi sono numerose segnalazioni di epidemie di aspergillosi in ambienti con piante e sopra tutto legname in disfacimento, così come sono note epidemie da *Pseudomonas* in reparti con cattive condizioni igieniche. Una prevenzione è quindi possibile e va dalle comuni norme di pulizia e di proprietà dell'edificio alla utilizzazione di camere sterili.

Per gli opportunisti che si trovano nell'organismo, dal quale non possono essere eradicati, ed aspettano il momento favorevole per invaderlo, anziché di prevenzione si deve parlare di diagnosi precoce, con le difficoltà sopra indicate, addirittura maggiori che nel caso di malattia conclamata, in quanto mancano i sintomi clinici.

Per cogliere il passaggio dalla condizione di commensale a quella di patogeno di un opportunista è necessario conoscere i deficit dei sistemi difensivi ed è ormai ben stabilito che non basta un "qualsiasi" deficit per favorire un "qualsiasi" agente opportunista, ma che vari deficit selezionano particolari agenti; ben nota ad esempio è la rapida moltiplicazione e diffusione della *C. albicans* in casi di neutropenia. Sono così facilitate le indagini diagnostiche che, in situazioni di danno immunitario ben definito, possono venire indirizzate verso specifici microrganismi. Spesso malattia opportunista viene considerata sinonimo di malattia difficilmente curabile, sopra tutto perchè essa si manifesta quando l'organismo ha scarse resistenze e quindi deve essere aiutato in modo partico-

larmente efficace.

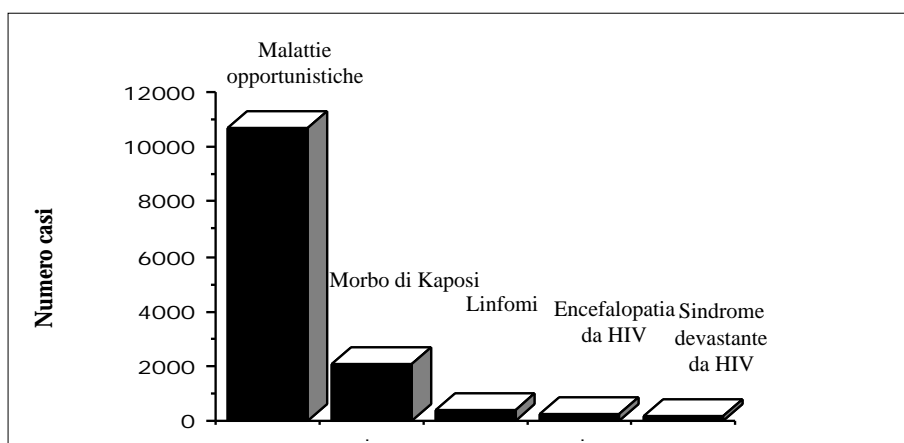
L'aiuto che si può dare dipende strettamente dall'appartenenza dell'agente infettante all'una o all'altra discendenza filogenetica: è praticamente nullo, salvo pochi casi, per i virus, relativamente facile per parassiti e miceti; può essere di notevole difficoltà per gli schizomiceti. Questi ultimi presentano infatti il fenomeno della resistenza agli antibiotici: non è quindi sufficiente, per avere buone probabilità di guarigione, una diagnosi precoce, come per parassiti e miceti che non presentano questo fenomeno, ma è necessario stabilire caso per caso la sensibilità ai vari antibiotici.

Il fenomeno della resistenza è dovuto ai particolari sistemi genetici degli schizomiceti, che ne determinano la diffusione epidemica, ed è particolarmente frequente fra gli opportunisti. Considerazione ovvia per gli endogeni, che nell'organismo ospite, sottoposti a bombardamenti talvolta incongrui di antibiotici, vengono selezionati per la resistenza, assai meno evidente per gli esogeni ambientali. E' però da tener presente che queste infezioni sono per lo più di origine ospedaliera; nell'ambiente vi è probabilmente un passaggio di fattori di resistenza dai batteri di pazienti trattati e il principale contaminante ambientale, la *Ps. aeruginosa*, buona ricevitrice di plasmidi, tende ad accumulare informazioni per la resistenza.

L'aggressione dello streptococco alle puerpere, osservata dal Semmelweis, viene bloccata da semplici misure di pulizia, perchè lo stato puerperale è un fatto fisiologico e non vi sono riduzioni di resistenza, ma solo la presenza di una porta di ingresso; l'aggressione da varie e sempre più numerose specie opportuniste richiede ben maggiori mezzi perchè è portata in una popolazione di individui esposti, incapaci di difendersi, oggi in rapido aumento.

## Malattie opportuniste e Sindrome di Immundeficienza Acquisita

I dati pubblicati sulle infezioni opportuniste in corso di sindrome di immunodeficienza acquisita (meglio nota dalla sigla anglosassone A.I.D.S.) sono frammentari (Fig. 1).



**Figura 1. Malattie associate all'AIDS in Europa. Casi cumulati sino ad Ottobre 1988. L'incidenza delle infezioni opportuniste (74.1%) non è variata al Luglio 1989, quando i casi cumulati in Europa sono saliti a 21.857 (16.199 infezioni opportuniste).**

In Europa su un totale di 13429 casi registrati, la patologia diretta da H.I.V. fa registrare non oltre il 2,4% dei casi (rispettivamente 1,5% per encefalopatia e 0,9% per la così detta sindrome devastante), ed è quindi evidente il peso complessivo delle malattie associate, talvolta prima espressione della deficienza immunitaria, sulla morbosità e sulla mortalità. Quando si eccettuino il tumore di Kaposi ed una parte dei linfomi, alcuni dei quali certamente riportabili ad una eziologia virale (virus EB), risulta evidente come ai così detti agenti opportunisti sia dovuto oltre il 74% dei casi registrati in Europa. Del resto le così dette malattie associate, da agenti opportunisti o meno, hanno giuocato fin dalle prime segnalazioni un ruolo molto importante nella definizione della sindrome di immunodeficienza acquisita, definizione più volte modificata fino a quella riportata dal Weekly Epid. Rpt dove troviamo una lista di affezioni, che indipendentemente o meno dalla presenza di anticorpi specifici per H.I.V., ma in assenza di qualsiasi immunodeficienza definita, indicano la diagnosi di Sindrome di Immuno Deficienza Acquisita (A.I.D.S.)

1. Candidosi dell'esofago, trachea, bronchi e polmoni
2. Criptococcosi extra-polmonare
3. Criptosporidiosi con diarrea prolungata per oltre un mese
4. Infezione da citomegalovirus (eccettuate quelle del fegato, milza e linfonodi) in paziente di oltre un mese di età
5. Herpes simplex: ulcera cutanea che permanga per oltre un mese, bronchite, polmonite, esofagite in individuo di età superiore a un mese
6. Tumore di Kaposi in individuo di età inferiore ai 60 anni
7. Linfoma primitivo del cervello in individuo di età inferiore a 60 anni
8. Polmonite linfoide interstiziale o iperplasia linfoide polmonare in individui di età inferiore ai 13 anni
9. Infezione disseminata da *M. avium* o *M. kansasii*
10. Infezione da *Pneumocystis carinii*
11. Leucoencefalopatia progressiva multifocale
12. Toxoplasmosi cerebrale in individuo di età superiore ad un mese.

Fatta eccezione per il morbo di Kaposi, per la polmonite linfoide interstiziale (ambidue di oscura eziologia) e per una parte dei linfomi, tutte le situazioni patologiche elencate sono legate a ben identificate eziologie infettive e parassitarie.

Una seconda lista comprende le forme cliniche identificate in pazienti con ricerca per anticorpi H.I.V. positiva, buona parte da agenti non considerati opportunisti, ma patogeni obbligati, che evidentemente contagiano con maggior facilità questi pazienti, rispetto alla popolazione così detta sana.

1. Infezioni batteriche multiple o ricorrenti: sepsi, polmonite, meningite, o localizzazioni varie da *Haemophilus*, *Streptococcus* (pneumococco incluso), o altri piogeni, tra i quali probabilmente si sottintende lo stafilococco.
2. Coccidioidomicosi disseminata
3. Encefalopatia da H.I.V.
4. Istoplasmosi disseminata
5. Isosporiasi
6. Tumore di Kaposi a qualsiasi età
8. Linfoma non Hodgkin a cellule B (Burkitt o no)
9. Infezioni da micobatteri non tubercolari disseminate
10. Infezioni da micobatteri tubercolari in sede extra-polmonare
11. Sepsis da salmonelle esclusa la *S.typhi*
12. Sindrome devastante da H.I.V.

Queste due liste comprendono tutte le forme identificate in corso di infezione da H.I.V. e offrono una sommaria descrizione della Sindrome di Immunodeficienza Acquisita, quale si presenta alla osservazione clinica. Troviamo infatti sia la encefalopatia (evidente termine generico che abbraccia varie manifestazioni, incluse quelle psichiche) e la sindrome devastante, ambedue dovute a danno diretto da H.I.V., sia le manifestazioni conseguenti alla deficienza immunitaria. La differenza fra la prima e la seconda lista è da interpretare in senso probabilistico, certe forme come il tumore di Kaposi in un giovane o una polmonite da *Pn.carinii* in assenza dei deficit immunitari precedente-



mente noti, sono risultate costantemente associate all'infezione da H.I.V. e rappresentano dal punto di vista clinico il segno del passaggio dallo stato di infezione a quello di malattia conclamata; quelle della seconda lista non sono costantemente associate alla sindrome di immunodeficienza acquisita, nè ne segnano di solito la prima manifestazione clinica, ma risultano molto frequenti quando questa sia conclamata. Le malattie di questa seconda lista, fatta eccezione naturalmente per le manifestazioni dirette dovute al virus, compaiono probabilmente quando si stabilisce una più profonda deficienza immunitaria e non possono certo venire considerate fattori scatenanti la immunodeficienza (vedi oltre). D'altra parte la lista è compilata su base statistica ed è probabile che in futuro venga allargata; non si può infatti escludere che una tubercolosi polmonare, come sembra verificarsi in Africa, o una malattia da *S.typhi* in portatori di H.I.V. non siano più difficilmente curabili e non diano letalità più elevata che negli altri individui. Non si può del resto prescindere dalla eventuale presenza di altri fattori facilitanti le varie infezioni: deficit immunitari diversi dall'infezione H.I.V. sono presenti nei tossico dipendenti, nei quali esiste anche un fattore puramente esogeno come la inoculazione endovenosa possibile porta di ingresso per agenti patogeni come la *C.albicans* o lo *St.aureus*. Le forme di natura genericamente infettiva ed opportunista in senso lato, hanno comunque un diverso peso sulla morbosità e mortalità in corso di A.I.D.S. Alcune sono frequenti, altre rare, alcune si evolvono rapidamente verso la morte, altre hanno una evoluzione sub-acute, se non addirittura cronica. Tutti i microorganismi cui si fa riferimento nel primo elenco sono da considerare opportunisti o occasionali in senso stretto. Proprio questa loro caratteristica ne definisce il legame con la sindrome di immunodeficienza acquisita: negli infetti da H.I.V. essi trovano un terreno propizio e provocano malattia, mentre ne sono incapaci nell'individuo il cui sistema immunitario sia integro.

I patogeni occasionali, colgono l'"occasione" per adattarsi al parassitismo; è certamente il caso del *M.avium* o del *M.kansasii* e, in una buona parte dei casi, del criptococco. Questo giustifica la diversa frequenza di certe eziologie; il *M.kansasii* ad esempio è frequente in certe regioni dell'America del Nord, raro in Europa.

La dipendenza regionale è ancor più evidente per certe eziologie del secondo gruppo, l'istoplasmosi è prevalente negli Stati del centro dell'Unione Nord Americana, la coccidioidomicosi solo in alcuni stati del Sud: ambedue sono solo di importazione in Europa. La frequenza di certi agenti opportunisti, come quelli citati, in confronto alla relativa rarità di altri, come gli aspergilli e gli pseudomonas, è d'altra parte da ricercare in deficit di certi segmenti piuttosto che di altri della funzione immunitaria. E' noto che il principale bersaglio di H.I.V., oltre un eventuale tropismo secondario per le cellule nervose, è rappresentato da una sottopopolazione di linfociti T, quella marcata CD4, che sopporta la replicazione del virus e viene distrutta nel corso della malattia attiva. La riduzione numerica di questi linfociti non giustifica certamente da sola la molteplicità dei danni al sistema immune, ma è evidente che durante il ciclo replicativo la cellula modificata invia dei segnali errati, che alterano altri settori. Agli inizi della infezione vi è un aumento in numero assoluto degli CD8, attivati specificamente verso H.I.V., ma privi di attività protettiva in quanto gli antigeni del virus non sono espressi sulla superficie delle cellule, successivamente proteine solubili liberate dalle cellule infette

inibiscono tutta la popolazione dei linfociti T. La maggior frequenza di certe infezioni (come quelle da micobatteri o da alcuni funghi) è giustificata appunto dalla depressione di questi linfociti. D'altra parte l'attivazione policlonale dei linfociti B, che porta ad una ipergammaglobulinemia potrebbe determinare una riduzione della produzione di anticorpi specifici: le infezioni da piogeni o da pseudomonas (queste ultime più rare) a malattia in fase avanzata sarebbero dovute a questa deficienza specifica.

Particolari fattori infettivi possono determinare il passaggio dalla fase II o dalla fase III alla fase IV di Mildvan: fra questi sono da ricordare la criptococcosi e forse la malaria come da osservazioni in Africa e da un caso particolare di infezione *Pl.falciparum*, trattata con successo in un individuo, con nell'anamnesi un lungo soggiorno in Africa, che risultò in seguito H.I.V. positivo, pur non appartenendo alle tradizionali categorie a rischio.

La approfondita conoscenza delle varie eziologie associate conduce certamente a buoni risultati di ordine pratico. La identificazione di una malattia del primo gruppo in un individuo spesso, ma non necessariamente, appartenente ad una popolazione a rischio è elemento sufficiente per porre la diagnosi di infezione da H.I.V., e definisce il momento nel quale l'individuo infetto dal II gruppo della definizione di Atlanta (infezione asintomatica) o eventualmente dal III (linfadenopatia generale persistente), passa al IV, più precisamente al sottogruppo C (infezioni secondarie).

Quanto più precoce e sicura è la diagnosi di una malattia infettiva associata tanto più sarà tempestivamente applicata la terapia appropriata e tanto maggiori saranno le probabilità per il paziente di superarla in quanto le forme infettive descritte sono teoricamente curabili con chemioantibiotici, benché sia nota la grande differenza di evoluzione che si osserva in corso di sindrome da H.I.V.. Evidentemente il deficit delle difese immunitarie è tale che la malattia risulta quasi insensibile alle terapie specifiche, sopra tutto se applicate tardivamente, quindi l'unica speranza è l'inizio precocissimo di queste terapie, per cui è indispensabile una rapida e sicura diagnosi.

D'altra parte è probabile che almeno alcuni fattori eziologici esercitino essi stessi una azione immunodeprimente che si aggiunge a quella primitiva, tanto maggiore quando sia tardiva, o addirittura errata la terapia. Si può avere un peggioramento della sindrome generale che fornisce le condizioni di attacco di ulteriori agenti infettivi: il succedersi di una forma infettiva all'altra e la presenza contemporanea di due infezioni vengono frequentemente segnalate.

Le forme infettive ed anche quelle tumorali, escludendo ovviamente la patologia dovuta all'azione diretta della H.I.V., della seconda lista, compaiono probabilmente in relazione ad una successiva evoluzione della infezione da H.I.V. che comporta un deficit maggiore o di settori diversi.

L'intenzione degli esperti di caratterizzare uno stadio più avanzato di evoluzione per il secondo gruppo di eventi patologici risulta del resto evidente dalla presenza delle forme di danno diretto da H.I.V. La categoria VI/C2 di Mildvan e Solomon è più ampia, si parla infatti di malattie infettive non comprese fra le dodici della definizione e corrisponde quindi alla possibilità di allargamento della lista, cui accennavo sopra. L'una o l'altra malattia che si presenti a sindrome di immunodeficienza stabilita potrebbe essere favorita da decadenza di settori diversi del sistema immunitario determinata dall'azio-

ne deprimente non della infezione originale, ma di una delle malattie opportuniste primitivamente associate e mal curate. Questa possibilità non è per ora comprovata dalla casistica: il rilievo di eventuali più frequenti associazioni, da una accurata raccolta dei dati, potrà offrire per il futuro la possibilità di prevedere dopo una malattia infettiva quale potrà essere la successiva, e individuare particolari settori dell'immunità depressi da certe infezioni. Vi è una notevole varietà di frequenza fra gli agenti sia opportunisti in senso stretto, sia addirittura patogeni, appartenenti ai quattro filii biologici abitualmente considerati, che danno malattia associata alla sindrome di immunodeficienza acquisita.

Fra i batteri ricorrono frequentemente i micobatteri, fra i funghi la *C.albicans* ed il *Cr.neoformans*, fra i virus gli Herpes, fra i protozoi la *Pn.carinii* e il *Toxoplasma gondii*. I primi sono generalmente microorganismi ambientali, si noti la esclusione o almeno la rarità del *M.tuberculosis* \*, probabilmente molto frequenti anche se con diversa distribuzione geografica. Il loro ruolo è quindi probabilmente occasionale: l'immunodepresso si "infetta" dall'ambiente perchè non si difende; è stato ad esempio riportato un caso di infezione da *M.marinum* da un acquarium in individuo H.I.V. positivo con concomitante criptosporidiosi. Tali infezioni sono rare nelle statistiche italiane, infatti la presenza di questi micobatteri è segnalata solo sporadicamente.

Le altre forme frequenti sono da agenti per lo più endogeni all'uomo, patogeni opportunisti che rompono l'equilibrio presente nell'ecosistema umano in quanto cadono certe particolari barriere immunitarie.

\* Dati recenti dall'Africa depongono però per la concomitanza fra tubercolosi e AIDS frutto probabilmente della grande frequenza delle due eziologie in quel continente.

## L'importanza delle varie infezioni opportuniste nei pazienti affetti da AIDS.

L'agente responsabile dell'AIDS, l'H.I.V. determina nell'uomo, oltre e più della diretta comparsa di segni clinici caratteristici legati all'azione patogena su singoli organi, l'instaurarsi di uno stato di riduzione irreversibile dell'immunità cellulo-mediata, su cui si inserisce la comparsa di forme morbose, rappresentate da superinfezioni opportuniste o da neoplasie, talora multiple, che evolvono con i propri caratteri clinici, ma che non sono dominabili da interventi terapeutici, proprio in conseguenza del deficit immunitario del soggetto colpito. Deriva da tali caratteristiche che la sintomatologia della sindrome può apparire nei singoli casi quanto mai polimorfa. Ed è proprio per questo motivo che per l'AIDS è stato ritenuto necessario, fino dai primi tempi della identificazione della sindrome, arrivare ad una definizione di "caso di malattia". Per nessun'altra malattia è emersa una tale necessità. La prima descrizione dei sintomi che "a posteriori" sono stati attribuiti all'AIDS risale, come è noto all'estate del 1981. Una definizione di "caso", anche ai fini della segnalazione ufficiale, fu elaborata dal CDC e pubblicata per la prima volta già nel settembre 1982. Solo successivamente a tale pubblicazione, il virus, inizialmente indicato come LAV/HTLV III e oggi come HIV, è stato riconosciuto quale agente eziologico della Sindrome da Immunodeficienza Acquisita. In seguito, la definizione è stata più volte aggiornata, anche per quanto riguarda la lista delle malattie ritenute indicatrici del deficit immunitario cellulo-mediato dovuto al virus H.I.V. La definizione CDC/OMS pubblicata nel marzo 1986 identifica l'AIDS come una affezione caratterizzata da:

a) presenza di una o più malattie opportuniste, diagnosticate con metodi affidabili, che sono almeno moderatamente indicative di una immunodeficienza cellulare di base (e delle quali è riportato l'elenco);

b) assenza di qualsiasi immunodeficienza conosciuta e di tutte le altre cause di riduzione delle resistenze (di cui pure viene riportato l'elenco), che possono essere associate ad almeno una delle predette malattie opportuniste.

Questa definizione è stata adottata anche in Italia nel 1987, allorchè il Ministero della Sanità ha inserito l'AIDS fra le malattie sottoposte a denuncia obbligatoria ed ha fornito una apposita scheda di segnalazione, da compilare da parte degli operatori interessati. Sulla scheda sono riportate, fra l'altro, in maniera analitica, le notizie relative alle malattie "indicative di immunodeficienza cellulare e AIDS". La raccolta di una copia delle schede da parte di un Centro Operativo AIDS, presso l'Istituto Superiore della Sanità, permette, in prospettiva, di disporre dei dati nazionali completi relativi anche alle infezioni opportuniste insorte in soggetti con AIDS.

La successiva disponibilità di test di laboratorio (soprattutto ricerca di anticorpi anti HIV) atti ad identificare i casi di infezione da HIV (soltanto alcuni dei quali destinati ad

evolvere verso AIDS conclamata) ha indotto recentemente il CDC a proporre una nuova revisione della definizione di "caso" di AIDS, in relazione a tre diverse situazioni: mancanza di riscontro di laboratorio, presenza di dati di laboratorio positivi, assenza di dati di laboratorio positivi.

Il doppio ricorso, per la diagnosi, ai dati di laboratorio ed ai dati clinici è reso necessario da alcune problematiche ancora non del tutto superate per quanto riguarda il riscontro anticorpale, legate fondamentalmente ai caratteri di sensibilità e di specificità dei tests utilizzati e alla parziale dissociazione fra presenza di anticorpi, evoluzione della sindrome, infettività da parte del soggetto. Comunque, nell'approccio diagnostico al problema dal punto di vista clinico, risulta che - a parte le forme neoplastiche, fra cui soprattutto il Sarcoma di Kaposi - le infezioni opportuniste indicative per una diagnosi di AIDS, sono rappresentate fondamentalmente dalle seguenti:

-infezioni da funghi: candidosi di esofago, trachea, bronchi, polmoni, criptococchi extrapolmonare;

-infezioni da protozoi e elminti: criptosporidiosi intestinale, polmonite da *Pneumocystis carini*, toxoplasmosi

-infezioni batteriche: infezioni da *Mycobacterium avium complex* e *M. Kansasii*;

-infezioni virali: infezioni da Cytomegalovirus e da virus dell'herpes simplex.

Fino dalla prima identificazione della sindrome, e ancor prima dell'accertamento della sua dipendenza eziologica dall'HIV, fu provveduto da parte del CDC e dell'OMS, che raccoglievano i dati, alla disaggregazione dei casi in varie classi, secondo tre criteri. Il primo si riferisce alla provenienza e al gruppo etnico di appartenenza (Haitiani, Zaire); tale suddivisione fu però abbandonata a partire dal 1985, alla luce delle acquisizioni emergenti nel campo della epidemiologia dell'AIDS. In seguito la classificazione prevalentemente seguita ha tenuto conto essenzialmente del secondo criterio rappresentato dalla suddivisione dei malati nei diversi gruppi considerabili a rischio, come gli omosessuali maschi, gli omo-bisessuali, i contatti eterosessuali, i tossicodipendenti, gli emofiliaci, i politrasfusi e - per quanto riguarda i soggetti in età pediatrica - i figli di madri affette da AIDS. Il terzo criterio di disaggregazione dei casi registrati, fa invece riferimento alle patologie sovrammesse.

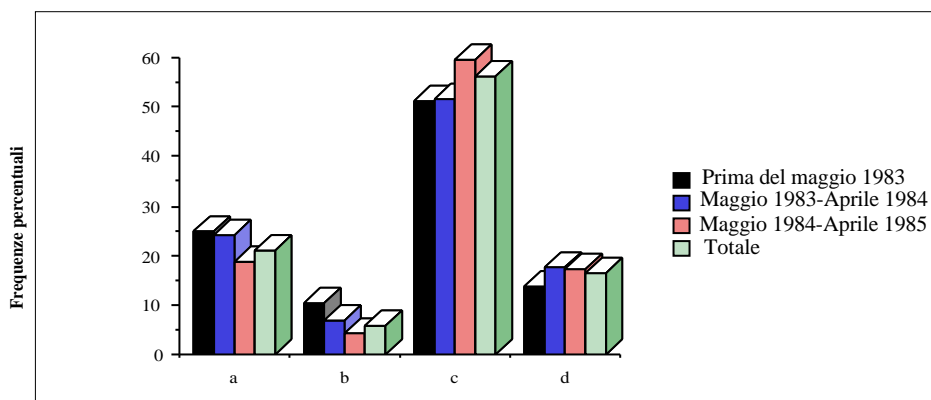
Di fatto è da tenere presente che le infezioni opportuniste (e in minore misura il Sarcoma di Kaposi e le altre neoplasie rare) sono state individuate fin dall'inizio come la consueta causa di patologia (anzi: come caratterizzazione clinica) e di mortalità dell'AIDS. Gli agenti eziologici, appartenenti alle più diverse classi di microrganismi opportunisti, sono favoriti nella loro azione patogena dallo stato di immunodepressione progressiva provocato dall'H.I.V., ed è esperienza comune degli infettivologi che la morte del malato avviene normalmente in seguito a infezioni disseminate, spesso multiple o ripetute, male controllabili con la terapia antibiotica. Per quanto riguarda la suddivisione dei casi secondo il criterio della patologia sovrammessa, che è poi quello che ci interessa specificamente in questa sede, si tenga presente che i dati disponibili (forniti da OMS e CDC) si riferiscono soltanto ad alcune popolazioni, e non all'intera casistica mondiale.

Attualmente, poi, essi vengono più spesso presentati in forma aggregata per tutto il complesso delle infezioni opportuniste riscontrate nei soggetti affetti da AIDS, piuttosto che, separatamente, per i singoli agenti microbici, quasi che questo tipo di classificazione avesse ormai perso un po' di interesse. Si tratta, infine, in ogni caso, di valori cumulativi

che si riferiscono cioè ai casi presentatisi fin dall'inizio delle segnalazioni. Vengono perciò fortemente limitate le possibilità di una analisi numerica sufficientemente attendibile sia della frequenza di riscontro delle singole patologie sovrammesse, sia di una eventuale modificazione, nel corso di quasi un decennio di controllo della malattia, del "peso" relativo di ciascuna di esse.

Un'ultima considerazione riguarda l'attendibilità della diagnosi delle infezioni sovrammesse un esempio per tutti: *P.carinii* è un opportunisto molto diffuso, la cui azione patogena è inversamente proporzionale alla capacità immunitaria dell'ospite, per cui il riscontro diretto del parassita non è di per sè espressione certa di azione eziologica; una pneumopatia in corso di AIDS, anche in presenza di *P.carinii*, potrebbe essere causata da altri microrganismi. Naturalmente, data la diffusione del parassita, nessun valore può essere fornito da metodi indiretti di diagnosi, come la titolazione di anticorpi. Nonostante queste riserve qualche tentativo di valutazione numerica di questo problema, partendo dagli scarsi dati disponibili, può essere in qualche modo presentato.

Gli Stati Uniti rappresentano il Paese di gran lunga più colpito, il primo in ordine cronologico ad essere stato raggiunto dall'AIDS quello nel quale tutti i problemi relativi alla malattia sono stati più attentamente affrontati e quello, infine, per il quale si dispone della massa più consistente di dati numerici. Sui primi 10.000 casi segnalati, fino all'aprile 1985, la suddivisione fra le diverse forme morbose segnala, in valori percentuali, il 56% di polmoniti da *P.carinii*, il 21% di sarcoma di Kaposi, il 6% della doppia patologia, il 17% di altre infezioni opportuniste. Tuttavia tra i casi segnalati fino al primo semestre 1983 e quelli dei due anni successivi (Fig. 2) si registra una evoluzione statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ) della frequenza delle diverse patologie, con un sensibile calo delle forme di sarcoma di Kaposi da solo (dal 25% al 19%) o associato (dal 10% al 4%) e, al contrario, con un netto aumento delle infezioni da *P.carinii* (dal 51% al



**Figura 2. Patologia sovrammessa da AIDS. Frequenze percentuali in USA secondo la data di segnalazione.**

**a= Sarcoma di Kaposi senza polmonite da *P.carinii*. b= Sarcoma di Kaposi e polmonite da *P.carinii*. c= Polmonite da *P.carinii* senza sarcoma di Kaposi. d= Altre malattie opportuniste.**

60%) e delle altre infezioni opportuniste (dal 14% al 17%). I motivi di tali variazioni sono quanto mai oscuri. Al gennaio 1986 è disponibile una parziale disaggregazione, che indica le seguenti frequenze percentuali: esofagite da *Candida* 14%, infezioni da citomegalovirus 7%, criptococcosi 7%, infezioni erpetiche 4%, criptosporidiosi 4%, toxoplasmosi 3%, altre 3%. Va tenuto presente che in alcuni soggetti coesistono o si susseguono più forme cliniche (che sono qui classificate separatamente); tuttavia i valori relativi alle infezioni multiple sono sicuramente sottostimati, perchè frequentemente quelle comparse successivamente alla prima non vengono segnalate. Successivamente non si è più disposto di dati analiticamente disaggregati.

Al dicembre 1986, sui 28.000 casi di AIDS fino ad allora registrati, la polmonite da *P.carinii* è segnalata nel 64% dei casi fra i maschi e nel 67% fra le femmine (comunque meno numerose), altre infezioni opportuniste nel 21% dei maschi e nel 2% delle femmine, il sarcoma di Kaposi nel 15% dei maschi e solo nel 2% delle femmine. I malati in età pediatrica (meno di 13 anni), quasi 400 alla stessa data, presentano nel 52% dei casi polmonite da *P.carinii*, nel 47% altre infezioni opportuniste e solo nell'1% sarcoma di Kaposi. Per quanto la presentazione dei dati non sia omogenea, sembra dunque di poter rilevare:

a) la frequenza è particolarmente elevata per le polmoniti da *P.carinii*, che fin dall'inizio delle rilevazioni sono state diagnosticate nella maggioranza dei casi di AIDS, ma che, inoltre, dall'inizio del 1983 alla fine del 1986 sono salite dal 51% al 65% di tutti i casi segnalati fino a quelle date; è quindi da presumere che se si potesse disporre dei dati relativi all'incidenza nei singoli periodi annuali, l'incremento risulterebbe ancora più evidente.

b) Le altre infezioni opportuniste sono presenti in circa 1/5 dei casi di AIDS complessivamente segnalati fino alla fine del 1986. Anche la loro frequenza relativa è andata aumentando, con un ritmo non molto diverso da quello delle polmoniti da *P.carinii*, passando da meno del 14% al 1983 al 21% fra i maschi e al 31% fra le femmine alla fine del 1986. All'inizio del 1986 fra le altre infezioni opportuniste le più frequenti risultarono le candidosi.

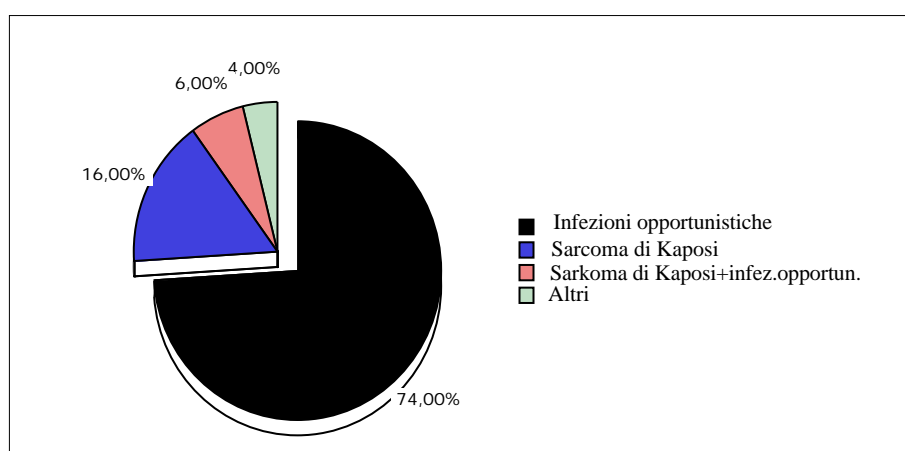
c) Al contrario, i soggetti portatori di sarcoma di Kaposi, che rappresentavano giusto 1/4 del totale dei casi segnalati fino al 1983, coprono soltanto il 15% dei casi maschili e il 2% di quelli femminili registrati alla fine del 1986.

d) Nel breve giro di 4 anni si è assistito dunque ad una netta variazione del peso relativo delle diverse patologie, con un consolidamento della prima posizione in graduatoria da parte delle polmoniti da *P.carinii* e con un sorpasso delle altre infezioni opportuniste rispetto al sarcoma di Kaposi.

e) La prevalenza relativa delle polmoniti da *P.carinii* e delle altre infezioni opportuniste sulle forme neoplastiche, evidente fra i malati maschi, raggiunge oggi livelli considerevolissimi fra le femmine e fra i bambini.

Per la Regione Europea dell'OMS, i primi dati pubblicati relativi alle diverse categorie di patologie sovrammesse si riferiscono a 559 casi segnalati in 15 paesi fino all'ottobre 1984. In questi dati non esiste però una disaggregazione fra pneumopatia da *P.carinii* e altre infezioni opportuniste nè, tanto meno, entro queste ultime. Il 62% dei casi risulta affetto da una o più infezioni opportuniste in genere, il 23% da sarcoma di Kaposi, il 14% da ambedue le patologie associate, l'1% da altre neoplasie rare. La letalità è maggiore

nelle forme associate, di poco minore nelle infezioni opportuniste, più bassa nel sarcoma di Kaposi. In seguito le cose non mutano sostanzialmente sui dati cumulativi, ma presentano un continuo lieve aumento relativo delle infezioni opportuniste e una lieve diminuzione del sarcoma di Kaposi. Alla fine del 1986, su 4549 casi segnalati, la lieve tendenza all'aumento relativo dei casi di infezioni opportuniste e alla parallela complementare riduzione relativa di quelli di sarcoma di Kaposi appare alquanto consolidata, mostrando valori pari, rispettivamente, al 70% ed al 16% del totale. Gli ultimi dati disponibili per la Regione Europea dell'OMS si riferiscono alla situazione raggiunta al 31 dicembre 1987 (Fig. 3). A tale data, la presenza di infezioni opportuniste è ulterior-



**Figura 3. Patologia sovrammessa in corso di AIDS nella Regione Europea dell'OMS. Valori cumulativi espressi in frequenze percentuali al 31 Dicembre 1987.**

mente salita al 74%, su 10181 casi segnalati, mentre il sarcoma di Kaposi è stato diagnosticato nel 16% e le due patologie insieme nel 6%, in quest'ultimo gruppo si riscontra la letalità più elevata, pari al 58%. I dati pubblicati non sono presentati in forma sufficientemente disaggregata, tale da consentire un'analisi del peso relativo delle singole infezioni opportuniste sulla complessiva casistica di AIDS. Tuttavia l'osservazione dei dati consente alcune brevi considerazioni:

- Anche nelle statistiche europee, come in quelle americane, la frequenza delle infezioni opportuniste supera di gran lunga quella del sarcoma di Kaposi e di altre forme neoplastiche. I valori non sono molto diversi da quelli americani.
- Nel breve giro di tre anni la prevalenza relativa delle infezioni opportuniste rispetto al sarcoma di Kaposi è costantemente, anche se modestamente, aumentata, tanto che tra l'inizio e la fine del periodo di osservazione è passata - sui dati cumulativi - dal 62% al 74%. Anche in quest'area geografica, quindi, come negli U.S.A., se fossero disponibili dati di morbosità relativi ai singoli anni di osservazione, sarebbe presumibilmente



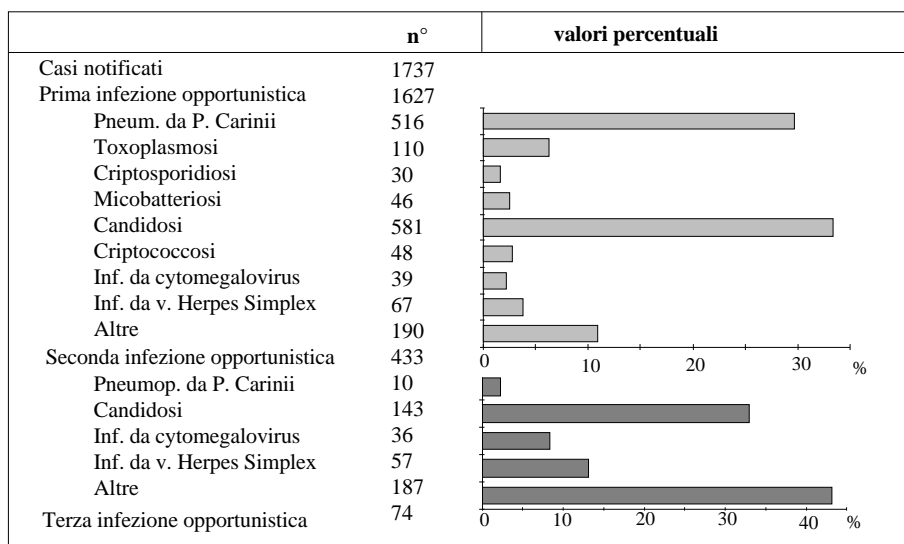
evidenziabile un peso relativo ancora maggiore negli ultimi anni di osservazione.

c) La mancanza di dati suddivisi secondo l'eziologia delle varie infezioni opportuniste non consente di valutare l'importanza relativa di ciascuna di esse, e in modo particolare della pneumopatia da *P.carinii*, che negli Stati Uniti risulta tuttora di gran lunga prevalente.

I primi dati relativi all'Italia, suddivisi secondo le varie patologie (ma nelle sole tre classi di: infezioni opportuniste senza specificazione, sarcoma di Kaposi e le due affezioni associate) sono stati pubblicati dall'OMS alla fine di febbraio 1986 e si riferivano a 169 casi segnalati tra il giugno 1982 e la fine del 1985. I valori percentuali relativi alle tre classi comprendevano rispettivamente l'86%, il 7% e ancora il 7%. La frequenza appare dunque, rispetto alle statistiche relative agli altri Paesi fin qui esaminate, fortemente sbilanciata a favore delle infezioni opportuniste. Successivamente, per quanto riguarda i dati italiani, i valori numerici pubblicati dall'OMS fanno riferimento pressochè esclusivamente alla suddivisione fra le classi a rischio, con la costante segnalazione di una notevole predominanza dell'affezione fra i tossicodipendenti (rispetto agli omosessuali e agli altri gruppi), che rappresenta una caratteristica locale in confronto a quanto si registra negli altri Paesi occidentali, salvo la Spagna. Anche le cifre recentemente fornite dal Centro Operativo AIDS, istituito dal Ministero della Sanità presso l'Istituto Superiore di Sanità, e pubblicate periodicamente sul BEN (Bollettino Epidemiologico Nazionale) o sull'ISIS insistono sul peculiare aspetto sopra riferito dell'AIDS italiano: a fine 1987 la tossicodipendenza era presente nel 64% dei casi fino allora registrati, ma con valori progressivamente ascendenti nei successivi semestri, fino al 66% e al 67% negli ultimi due esaminati. Aggiungendo anche i figli di madre tossicodipendente, la droga risulta implicata nel 68,5% dei casi. Nonostante che la scheda di segnalazione dei casi adottata in seguito alla circolare ministeriale N. 5 del 13.2.1987 (G.U. 48 del 27.2.1987) preveda per ogni caso, fra l'altro, anche l'indicazione analitica delle malattie "moderatamente indicative di immunodeficienza cellulare e AIDS", tuttavia non sono stati a tutt'oggi pubblicati i dati disaggregati secondo questo criterio. Soltanto recentemente il Ministero della Sanità ha reso noto che sui 1478 casi di AIDS segnalati fino al 31 dicembre 1987, in ben 1335 (pari al 90.3%) sono presenti infezioni opportuniste (non specificate), solo in 94 (6.4%) il sarcoma di Kaposi e in 49 (3.3%) le due affezioni associate. Su dati molto più recenti e più numerosi si conferma dunque, anzi si accentua, quanto già emergeva dalle prime segnalazioni; e cioè la peculiarità italiana dell'altissima frequenza delle infezioni opportuniste. Sulla base delle pubblicazioni ufficiali attualmente disponibili manca però la possibilità di conoscere il peso relativo presentato nelle statistiche italiane dalle singole infezioni opportuniste.

In questa prospettiva, devo alla cortesia di D. Greco, dell'Istituto Superiore di Sanità, notizie aggiornate relative alla disaggregazione dei casi di AIDS conclamato notificati in Italia fino al 31 marzo 1988.

Dei 1737 casi segnalati (Tab. 1), almeno una infezione opportunista (sola o associata a sarcoma di Kaposi) è presente in 1627, pari al 93.7% del totale; due, concomitanti o successive, in 433 casi; tre, in 74 casi. Il sarcoma di Kaposi risulta notificato solo in 168 casi, pari al 9.7% del totale. Tra le 1627 infezioni opportunistiche singole, il primo posto in ordine di frequenza è occupato dalle candidosi, con 581 casi, pari al 35.7% del totale delle prime infezioni opportuniste ed al 33.4% dei casi segnalati di AIDS conclamato.



**Tabella 1. Infezioni opportunistiche in corso di AIDS in Italia. Dati cumulativi al 31 Marzo 1988.**

Seguono, nell'ordine, la pneumopatia da *P. carinii* (516 casi pari al 31.7% delle prime infezioni opportuniste), la toxoplasmosi (110 casi, pari al 6.8%), e le infezioni da virus dell'herpes simplex (67 casi, 4.1%), e da *cytomegalovirus* (39 casi, 2.4%), da criptococco (48 casi, 3.0%), da micobatteri (46 casi, 2.8%) e da criptosporidi (30 casi, 1.8%). Tra le seconde infezioni opportuniste, la predominanza della frequenza della candidosi si fa molto più netta (143 casi su 433, pari al 33%), di fronte a soli 10 casi (2.3%) di pneumopatia da *P. carinii*; più consistente di quest'ultima, risulta la quota di seconde infezioni dovute a virus dell'herpes simplex (57, pari al 13.2%), *cytomegalovirus* (36, 8.3%), toxoplasma (25, 5.8%). Non molto dissimili risultano le cifre che si desumono da recenti pubblicazioni di alcuni autori, relative a casistiche personali. Così, per esempio, sulla prima limitata casistica ligure - in cui il sarcoma di Kaposi era presente nel 27% dei casi - infezioni opportuniste sono state identificate in tutti i casi, spesso con forme multiple, ripetute o contemporanee (fino a 4 nello stesso paziente). La graduatoria di frequenza vede al primo posto le candidosi (presenti nel 45% dei casi), seguite dalle infezioni da *P. carinii* e dalla toxoplasmosi (27% ciascuna). In una relativamente più ampia casistica lombarda relativa a 311 casi, infezioni da *Candida albicans* sono risultate presenti nel 46% dei casi, da *P. carinii* nel 19%, da *Herpes Zoster* nel 7%, da toxoplasma nel 4%. In definitiva, dai dati riferiti sembrano potersi individuare alcune particolarità tutte italiane del problema. Non solo, nel loro complesso, le infezioni opportuniste hanno un peso relativo molto superiore a quello registrato in altri Paesi occidentali, ma fra esse la frequenza delle

forme ad eziologia micetica (candidosi) sembra superare largamente quella delle forme dovute a *P. carinii*. E' da supporre che queste peculiarità italiane debbano essere, almeno in parte, legate alle precipue caratteristiche epidemiologiche dell'AIDS nel nostro Paese. In conclusione, il problema della presenza delle infezioni opportuniste in corso di AIDS riveste, dunque, dimensioni particolarmente rilevanti. Proprio le infezioni opportuniste risultano, in tutti i Paesi occidentali, la più frequente patologia sovrapposta alle infezioni da HIV, che è responsabile della instaurazione di una immunodeficienza progressiva. Esse sono presenti in oltre l'80% dei casi - addirittura in oltre il 90% in Italia - e dimostrano una continua tendenza all'aumento relativo, relegando ad un ruolo secondario il sarcoma di Kaposi e le altre neoplasie rare. Esse hanno, inoltre, la caratteristica di presentarsi spesso con forme ripetute o concomitanti, con un progressivo aggravamento della malattia. Esse sono, infine, di gran lunga la più frequente causa di morte in un arco di tempo relativamente breve e con una letalità molto elevata. I malati di AIDS muoiono, in definitiva, soprattutto di infezioni sovrapposte, nei confronti delle quali la chemio-antibioticoterapia spesso fallisce, e tanto più quanto più progredisce la sindrome. Nell'attesa di poter disporre di efficaci mezzi di profilassi immunitaria dell'infezione da HIV, accanto ai noti interventi generici di prevenzione, risulta dunque di primaria importanza, per la sopravvivenza dei malati di AIDS, un efficace controllo delle infezioni opportuniste, naturalmente solo quando esse siano di origine esogena. Ciò si può ottenere curando l'adozione, specie in ambiente ospedaliero, di rigorose norme di asepsi e di isolamento. Queste devono tendere, da un lato, ad impedire la trasmissione dal malato non tanto dell'HIV (la cui diffusione epidemiologica è legata soltanto a modalità ben circoscritte) quanto degli agenti delle infezioni opportuniste, soprattutto nei confronti di altri soggetti con AIDS o altre forme di immunodepressione ricoverati nello stesso complesso; dall'altro lato, devono, in senso opposto, difendere il malato di AIDS dalla contaminazione da parte di tutta la serie di microrganismi, spesso ubiquitari, che possono essere responsabili di infezioni opportuniste. Questa assoluta necessità di una protezione nelle due direzioni ("isolation" e "reserve isolation" degli anglosassoni) comporta, fra l'altro, l'adozione, per i malati di AIDS, di camere ospedaliere singole; il cui fine - sia ben chiaro - non è tanto la prevenzione della diffusione dell'infezione da HIV, quanto quella della protezione del malato di AIDS dagli agenti di infezioni opportuniste provenienti dall'esterno. Va tenuto presente che proprio la lotta contro le infezioni opportuniste rappresenta oggi una delle più importanti prospettive per contenere la realtà dell'AIDS e della sua tragica evoluzione.

## Infezioni batteriche in corso di AIDS (escluse le micobatteriosi)

Le specie di schizomiceti considerate classicamente opportuniste, comprese alcune molto frequenti in varie situazioni di ridotte difese dell'organismo e nelle infezioni ospedaliere, non sono ritenute causa di malattia indice di infezione da HIV, e non partecipano alla definizione di sindrome di immunodeficienza acquisita. Al contrario rientrano in questa definizione i micobatteri non tubercolari (un tempo detti anonimi), solo recentemente riconosciuti come patogeni opportunisti e di solito non implicati nelle situazioni più comuni come neoplasie e immunodepressioni iatrogene. Nella successiva evoluzione della sindrome le infezioni batteriche compaiono invece con discreta frequenza, probabilmente in seguito ad una depressione immunitaria o più marcata o di specifici sistemi difensivi antibatterici, non primitivamente interessati da HIV; sistemi almeno in parte depressi secondariamente anche da alcune delle infezioni opportuniste, che compaiono all'inizio della sindrome con il carattere di "malattia di sortita". Non si deve d'altra parte dimenticare la possibilità che almeno una parte delle malattie batteriche siano legate a fattori concomitanti, come le iniezioni endovenose nei tossicodipendenti o la nutrizione parenterale in casi di pazienti molto gravi. La lista delle malattie considerate indicative di sindrome di Immunodeficienza Acquisita negli individui con anticorpi anti HIV è piuttosto generica: per quanto riguarda le infezioni da schizomiceti, sono citate sommariamente infezioni da *Haemophilus* (gram negativo), streptococco (gram positivo), e da "altri piogeni". Questo termine è quanto mai impreciso: certamente vi si comprendono gli stafilococchi, ma forse anche *Pseudomonas aeruginosa*, non altrimenti citata, ma riportata nella letteratura come agente di infezione, anche se infrequente, in questi ammalati; a parte, sono citate le salmonelle. I fattori aggressivi dei batteri gram positivi sono diversi da quelli dei gram negativi, la patogenesi delle infezioni è quindi diversa e diversi sono i relativi meccanismi immunitari; pertanto si deve ritenere che la presenza delle infezioni da gram negativi o da gram positivi sia condizionata da vari stadi dell'infezione da HIV o da eventuali fatti infettivi associati. Le indicazioni date dalla lista II devono comunque considerarsi pura constatazione statistica descrittiva, mentre è conveniente studiare separatamente i due gruppi per tentare di individuarne le rispettive condizioni predisponenti. Comunque le malattie batteriche, fatta eccezione per quelle da micobatteri, non sono frequenti: Hoffken e coll. in 40 infezioni broncopolmonari comparse in 37, fra 100 individui H.I.V. positivi seguiti, rilevano solo in 13 casi, fra i quali 6 da micobatteri, una eziologia batterica. Completamente a parte, quindi, vanno considerati i micobatteri la cui presenza è indicativa della sindrome di immunodeficienza acquisita ed hanno probabilmente un ruolo importante nel suo determinismo.

## **Infezioni da gram positivi**

### **Streptococchi**

Streptococchi e pneumococchi vengono specificamente citati come agenti di sepsi, polmoniti e meningiti. Fra le casistiche riportate in letteratura ricordo quella di Krasinsky e coll. In una popolazione di 71 bambini H.I.V. positivi, seguiti per periodi vari da 3 a 5 anni, furono rilevate 27 infezioni batteriche in 125 episodi, dei quali 35 di batteriemia, e inoltre polmoniti, affezioni delle alte vie respiratorie, delle vie urinarie e suppurazioni di ferite. L'agente più frequentemente isolato fu il pneumococco.

Nella maggior parte dei casi le infezioni da streptococco o pneumococco non compaiono come malattie di sortita e probabilmente non sono immunodeprimenti, unica segnalazione in questo senso è quella di una infezione da streptococco gruppo B che determinò linfadenite in un bambino apparentemente sano, al quale fu successivamente diagnosticata la sindrome di immunodeficienza. Data la rarità di una sintomatologia di questo tipo con questa eziologia, è suggestiva l'ipotesi che essa sia stata favorita da un precario stato immunitario, successivamente volto verso la vera e propria immunodeficienza.

### **Stafilococchi**

Le infezioni stafilococciche sono probabilmente meno frequenti e forse dovute a fattori concomitanti e di origine esogena. Jacobson e coll, dalla loro casistica rilevano il ruolo patogenetico delle inoculazioni endovenose non solo negli eroinomani (alle quali si devono varie forme occasionali) ma anche in corso di pratiche iatrogene: in 16 di 22 episodi di sepsi stafilococcica, in malati di sindrome di immunodeficienza, l'origine della batteriemia era stata un catetere endovenoso. La grande maggioranza di questi episodi, tempestivamente curati, ebbe evoluzione benigna, probabilmente perchè l'infezione è occasionale e i sistemi difensivi verso questo agente morboso sono conservati. L'esperienza italiana sembra scarsa: una meningite purulenta (causa imprecisata), cui fece seguito infezione criptococcica, e due infezioni da Stafilococco aureo in forma clinica imprecisata. Sepsi da *St. epidermidis* è descritta da Sorice e coll.

### **Listeria monocytogenes**

Le listeriosi sono apparentemente rare, Mascola e coll ne hanno descritto in un periodo di 14 mesi 4 casi a Los Angeles, tutti in omosessuali; in effetti il comportamento di patogeno opportunisto o forse occasionale di questa specie in varie categorie di immuno-depressi è noto; probabilmente la sua comparsa nei portatori di H.I.V. dipende dalla occasionalità di incontro.

## Gram negativi

### Emofili

Gli emofili sono agenti non frequenti di meningiti

### La *Pseudomonas aeruginosa*,

Agente occasionale ospedaliero, non è citata nella tabella e scarsi sono i riferimenti in letteratura. Nella esperienza italiana sono da ricordare una orchiepididimite, una infezione in sede non precisata concomitante a varie altre, fra cui quella da *P.mirabilis* (segnalazione estremamente rara), aspergillosi, candidosi, herpes. La rarità delle infezioni da *Pseudomonas*, così frequenti in altre situazioni, e la sua presenza solo quando lo stadio della malattia di base è molto avanzato fanno ritenere che, almeno inizialmente, la deficienza immunitaria da H.I.V. non costituisca un fattore favorente per questo gram-negativo.

### Salmonelle

Le infezioni da Salmonella sono segnalate con discreta frequenza, per lo più in una forma clinica inconsueta: la sepsi. Nella serie di bambini H.I.V. positivi seguiti da Krasinsky e coll la frequenza di salmonelle è solo inferiore a quella degli pneumococchi. Nella esperienza italiana ricordo le segnalazioni di Anselmo e coll. e di Scaglia e coll. ed i quattro casi di particolare interesse riportati da Goglio e coll., in quanto avevano l'aspetto di infezioni di sortita. Vi sono osservazioni che suggeriscono di includere le infezioni da salmonella fra quelle che definiscono la sindrome di immunodeficienza acquisita.

### Gli anaerobi

Gli anaerobi non sono stati finora citati come causa di patologia associata in corso di immunodeficienza acquisita, fa eccezione quanto segnalano Loughton e coll. in una indagine comparativa sulla "gay bowel syndrome" di omosessuali H.I.V. positivi e negativi. Nei primi sono più frequenti i patogeni intestinali, fra i quali il *Cl.difficile*, non associato però con patologia specifica.

## Sindrome di immunodeficienza acquisita, tubercolosi e micobatteriosi

Determinati micobatteri non tubercolari (MOTT), meno patogeni del bacillo tubercolare, sono responsabili nei soggetti con immunodeficienza acquisita (SIDA) di infezioni severe e disseminate. Questo sembra particolarmente vero per le infezioni dovute al *Myc. avium complex* che in USA è responsabile di circa il 90% di tutte le micobatteriosi reperibili nei casi SIDA. Altri MOTT, *Myc. kansasii*, *fortuitum-chelonae* sono stati sporadicamente riferiti. Così rari e sporadici i casi di presenza del *Myc. hominis*. Questa peculiarità di prevalenza del *Myc. avium complex* in questi malati trova solo parziale riscontro in Italia ed altri paesi europei. Nostri dati (tabella 2) hanno evidenziato che su 37 ceppi micobatterici isolati da soggetti ARC e AIDS il 59,4% era dovuto al *Myc. hominis*, il 24,3% al *Myc. avium complex*. Erano presenti anche due casi di *Myc. bovis*. Recenti

Sede di isolamento	n° ceppi	<i>Myc. hominis</i>	<i>Myc. avium</i>	altri
Milano-Osp.Niguarda				
1986	4	3	1	
1987	19	14	2	3*
totale	23	17	3	3
Milano Osp. Policlinico	3		2	1**
Milano Osp. Sacco	3		2	1***
Bergamo Ospedale	1			1***
Vicenza Ospedale	5	3	2	
Novara Ospedale	1	1		
Bologna Ospedale	1	1		
Totale	37	22(59%)	9(24%)	6(16%)

\*=un ceppo non classificato; \*\*=*Myc. kansasii*; \*\*\*=*Myc. bovis*

**Tabella 2. Micobatteri isolati da casi di AIDS e pre-AIDS.**

osservazioni condotte in Cecoslovacchia riferiscono la presenza del *Myc. xenopi*. L'interpretazione di questi dati deve ricollegarsi alla particolare situazione epidemiologica per cui laddove esiste una circolazione più frequente di determinati micobatteri i soggetti con immunodepressione risultano quelli particolarmente colpiti. Questo è confermato dai nostri dati evidenzianti che la frequenza del *Myc. avium* fra i MOTT è del 17,4% e che la reperibilità del *Myc. bovis* conferma il fatto che questo microrganismo è sempre stato fra i micobatteri isolati in Italia a differenza di quanto si è verificato nei paesi Europei dove era scomparso per molti anni (per ricomparire sporadicamente in conseguenza della immigrazione di soggetti extraeuropei).

L'isolamento dei micobatteri nei casi di soggetti immunodepressi deve obbligatoriamente includere il rilievo dal sangue *in primis*, dalle feci e dal puntato sternale poi. L'isolamento da altri materiali patologici deve seguire al sospetto diagnostico di compromissione di quel determinato organo. Per l'isolamento dal sangue vanno seguite le tecniche impieganti la lisi-centrifugazione ("Isolator") e il metodo radiometrico Bactec usufruendo del terreno I3A da poco messo in commercio. L'unione delle due metodiche è pure vantaggiosa. Nell'isolamento sui terreni di coltura va comunque bandita l'omogenizzazione con il sodio idrato al 4% in quanto troppo micolesiva a favore di concentrazioni inferiori dello stesso decontaminante o di altri come ammoni quaternari. Per la speciazione, oltre ai metodi tradizionali che si avvalgono di tests morfologici, biochimici, sierologici, va data preferenza alla speciazione con le sonde di DNA che permettono una speciazione in ore anzichè giorni o settimane (Tab. 3).

		Metodi convenzionali	
		+	-
Sonde di DNA	+	12	1
	-	1	0

**Tabella 3. Paragone tra risultati ottenuti con sonde di DNA e metodi convenzionali su 13 ceppi di *Myc. avium* isolati in Italia (dati personali).**

Questi dati confermano la ampia letteratura comparsa recentemente sull'argomento: va tuttavia osservato che una prima elaborazione dei nostri dati includeva altri 3 ceppi con risultati difformi fra i DNA probes e i tests convenzionali di speciazione da noi impiegati. Riesaminati, questi ceppi sono risultati micobattino-dipendenti indicando come detto gruppo sia estremamente composto ed indirizzando sulla possibilità di un *MAIP complex* (*avium*-intracellulare-paratuberculosis) come suggerito da alcuni.

Il rilievo della infezione micobatterica nei pazienti HIV positivi pone speciali problemi. I tests intradermici con tubercolina e micobatterine essendo dipendenti da reazioni cellulari inibite dalla infezione virale danno positività intradermiche non sempre valide. Tenuto conto della disseminazione ematogena la ricerca dal sangue dei germi resta la principale non escludendo quella da eseguirsi sulle feci. Va tuttavia osservato che questa ricerca è abbastanza limitata tecnicamente, esigendo l'impiego di decontaminanti che sono anche micolesivi. In uno stadio successivo l'isolamento da linfoghiandole è manovra da favorire. La possibilità di ricerca diretta dai materiali con le sonde di DNA non è ancora attuabile ma lo risulterà in un prossimo futuro. Resta aperto il problema se la ricerca dei micobatteri debba effettuarsi su tutti i casi HIV positivi o solo in quelli che presentano focolai sospetti specifici e con assenza di altri microrganismi accompagnanti la forma e se la ricerca di una presenza sierica anticorpale anti HIV debba venir eseguita in tutti i soggetti affetti da tubercolosi recente. Questo secondo aspetto, oggetto attualmente di dibattito, dovrebbe essere risolto in senso positivo per un miglior controllo della diffusione delle infezioni.



## Le eziologie parassitarie

La prima identificazione della sindrome di immunodeficienza acquisita derivò dalla constatazione dell'alta frequenza di mortalità per tumore di Kaposi (malattia di incerta eziologia), ma sopra tutto per polmonite da *Pneumocystis carinii* (malattia da protozoo) in una popolazione giovane senza alcuna causa nota di immunodeficienza.

La polmonite da *Pneumocystis carinii* è probabilmente la malattia associata più frequente nei portatori di H.I.V. (60%) e spesso ne causa la morte; ma sono state identificate molte altre parassitosi, in gran parte ad evoluzione grave. Al secondo posto per frequenza fra gli agenti eziologici di questo tipo è da porre il *Toxoplasma gondii*, che dà forme cerebrali rapidamente mortali, spesso associate ad altre infezioni del sistema nervoso. Questi due protozoi, noti da tempo come causa di malattia umana, sono probabilmente endogeni e le malattie che provocano, con evoluzione grave, sono conseguenza del deficit di fattori immunitari, finora non precisati, che normalmente ne bloccano lo sviluppo allo stato di commensali e ne impediscono la diffusione nei tessuti. E' incerto se il *Cryptosporidium parvum* (e forse altri criptosporidii), che normalmente parassita il bovino, sia da considerare, quando infetta l'uomo, di origine esogena o endogena; in effetti i primi casi umani dovuti a questo agente sono stati descritti in veterinari, e sono ad evoluzione benigna, mentre quelli nei portatori di HIV hanno evoluzione grave. Meno frequenti, e da ritenere occasionali, sono le infezioni esogene da protozoi come quella da *Leishmania donovani*.

Sono stati segnalati anche due elminti: lo *Strongyloides stercoralis* diffuso in regioni tropicali e subtropicali, da considerare di origine endogena, e il genere *Anisakis*, che abitualmente parassita animali marini (Tab. 4).

Protozoi	“incertae sedi” sporozoi	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Isospora belli</i> <i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Entamoeba histolitica</i> “ coli
Elminti	Tripanosomi <i>Diplomonadida</i> Ascaridi Nematodi	<i>Leshmania donovani</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Anisakis sp.</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>

**Tabella 4. Parassiti causa di patologia associata ad infezione da HIV**

### ***Pneumocystis carinii***

Questo parassita fu osservato in Brasile, nei polmoni di cavie e successivamente dell'uomo, negli anni 1909-10. Studiato da Antonio Carini e dai suoi collaboratori, apparve immediatamente di difficile classificazione, tanto da lasciare incerti sulla sua appartenenza ai funghi, ai protozoi, o addirittura ad un particolare regno biologico. Dopo la dimostrazione di un ciclo vitale sessuato se ne è confermata, secondo la maggioranza degli autori, l'appartenenza ai protozoi, ma senza attribuzione ad alcun ordine noto.<sup>o</sup> La *Pneumocystis carinii* è divenuta di interesse medico nel secondo dopoguerra quando se ne è dimostrato il ruolo eziologico in polmoniti epidemiche di bambini immaturi, ipogammaglobulinemici o genericamente immunodepressi in seguito ad eventi patologici o iatrogeni. La comparsa in adulti di malattie dovute a questo parassita ha rivelato la sindrome di immunodeficienza acquisita e osservazioni successive hanno indicato che in un elevato numero di casi la pneumocistosi ne costituisce la malattia di sorta: Scaglia e coll., ad esempio, su dieci casi della sindrome osservati nel periodo 1984-86 la identificarono 8 volte come prima manifestazione clinica. McCullough e Cole nell'arco di 36 mesi rilevarono 78 ospedalizzazioni per infezioni respiratorie in un gruppo di 63 pazienti con immuno-deficienza acquisita: 56 volte in 46 pazienti questa affezione era dovuta a *Pn.carinii*, nel 50% con evoluzione letale per insufficienza respiratoria, mentre la letalità per le affezioni respiratorie di altra origine non superava il 17%. L'associazione con altre infezioni è abbastanza frequente (*Cr.neoformans*, toxoplasmosi, infezione da citomegalovirus) e comporta un peggioramento della prognosi. Negli immunodepressi la *Pn.carinii* viene segnalata inoltre nei linfonodi, nella retina, ed è di particolare interesse una localizzazione pseudotumorale all'intestino con presenza del parassita nei linfonodi regionali, ma non nel polmone. La *Pn.carinii* probabilmente penetra nell'organismo per via respiratoria: il parassita, analogamente a quanto si verifica in altre specie animali, rimane negli spazi alveolari aderendo alla cellula mediante filamenti: negli animali di laboratorio con trattamenti immunodepressivi (cortisone) si riesce a provocare la proliferazione con riempimento degli spazi alveolari e conseguente polmonite. Nel bambino prematuro che subisce la prima infestazione si verifica un evento analogo: formazione di masse spugnose a "favo di miele", che riempiono gli alveoli provocando un deficit respiratorio, mentre in quello immunologicamente maturo non si ha evoluzione in malattia, ma permane infezione latente, dimostrata dall'alta frequenza di positività sierologica (75%-100%) nei bambini fra i 2 e i 4 anni. La comparsa della pneumocistosi nei portatori adulti di H.I.V. e la sua caratteristica di malattia di sorta suggeriscono la lunga permanenza, ben oltre l'infanzia, di infezioni latenti, anche se non rivelate sierologicamente, bloccate da quei fattori che per primi risultano alterati per l'attività dell'H.I.V., probabilmente la sottopopolazione dei linfociti CD4.

<sup>o</sup> Osservazioni di ibridazione RNA/DNA molto recenti suggerirebbero nuovamente l'attribuzione ai funghi, ma non sono ritenute sufficienti dai micologi per questa attribuzione.

La sintomatologia clinica, che nelle fasi iniziali si presenta con aspetti aspecifici, anoressia, perdita di peso, diviene poi chiaramente respiratoria, dispnea e cianosi periorale, spesso in apiressia o con scarso movimento febbrile. La diagnosi, certamente difficile quando non siano accertate immunodeficienze, è relativamente facile nei portatori di H.I.V. Stabilito il sospetto clinico, essa è basata quasi esclusivamente sul reperto microscopico di sferule caratteristiche nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale; per questo, a parte i consueti metodi di colorazione, si è dimostrato di grande utilità l'uso della immunofluorescenza con anticorpi monoclonali marcati. Le medesime ricerche si possono eseguire su materiale da biopsia sia broncoscopica sia transtoracica. Non esistono metodi di coltura applicabili alla diagnostica corrente, sono invece sviluppate reazioni sierologiche: fissazione del complemento ed immunofluorescenza indiretta su strisci di polmone di ratto infetto. E' stata anche proposta la ricerca degli antigeni circolanti nel sangue.

### ***Isospora belli***

Il genere *Isospora* come il *Cryptosporidium* appartiene alla sottoclasse dei coccidi, nella quale sono classificati vari parassiti intestinali di numerose specie animali. L'*Isospora belli* è un parassita dell'uomo e si localizza a livello delle cellule epiteliali dell'intestino, provocando una forma diarroica, detta coccidiosi, caratteristica dei paesi tropicali, che di solito si estingue in pochi giorni. Nei portatori di H.I.V. non risulta molto frequente ma è persistente e grave.

### ***Giardia lamblia o intestinalis***

Le Giardie sono i parassiti più frequenti e più diffusi dell'intestino umano; sono flagellati che si diffondono con catena infettiva interumana prevalentemente per via idrica, secondo il classico circuito oro-fecale. I trofozoiti aderiscono alla mucosa del duodeno e dell'ileo provocando danno ai microvilli, sia direttamente sia attraverso un meccanismo immunitario.

Le manifestazioni cliniche, infrequenti rispetto al gran numero di infestioni, derivano dal mancato assorbimento dei grassi, che provoca steatorrea ed attacchi diarroici.

La moltiplicazione incontrollata di giardia nell'intestino è stata messa in relazione con un deficit nella produzione di IgA secretorie, la frequenza in corso di immunodeficienza acquisita (non elevata) è forse legata a mancata produzione di una IgA specifica in seguito al disordine provocato dalla attivazione policlonale.

### ***Amebe***

L'ordine delle *Amoebida* comprende i protozoi a struttura più semplice. Un gruppo di specie abbastanza numeroso, fra cui sono note soprattutto quelle del genere *Entamoeba*, parassitano l'intestino umano.

L'*Entamoeba histolytica* è un patogeno (obbligato) a catena infettiva interumana che si diffonde secondo il circuito oro-fecale; mentre altre specie sono da considerare commensali (es. *Entamoeba coli*). Le segnalazioni di fenomeni diarroici da ascrivere a questi parassiti sono abbastanza numerose, spesso in associazione con *Lambli* o Criptosporidio.

### ***Leishmania***

La leishmaniosi nelle sue varie forme è una zoonosi che ha il principale animale deposito nel cane ed è trasmessa all'uomo da artropodi. La sua distribuzione geografica è determinata dalla diffusione dei vettori. La diagnosi si pone attraverso la ricerca diretta del parassita al microscopio, o eventualmente in coltura.

La segnalazione di una localizzazione rettale, apparentemente unica, in corso di sindrome di immunodeficienza acquisita è da considerare del tutto sporadica. Questa osservazione indica la possibilità, trattandosi di omosessuale maschio, di una trasmissione venerea e quindi di contagio interumano, evento del tutto eccezionale.

### ***Gli elminti***

Lo *Strongyloides* è un ascaride, con un ciclo saprofitario nel terreno ed uno parassitario nell'uomo, è caratteristico delle zone tropicali e sub-tropicali dove si calcola siano parassitati 335 milioni di persone, è raramente segnalato in Italia. In corso di immunodepressioni di varia origine è descritta una grave sintomatologia con diarrea e marcata disidratazione. Il caso descritto da Maayan e coll. in un individuo bisessuale con meningite da gram negativi depone per una possibile infezione per via genitale.

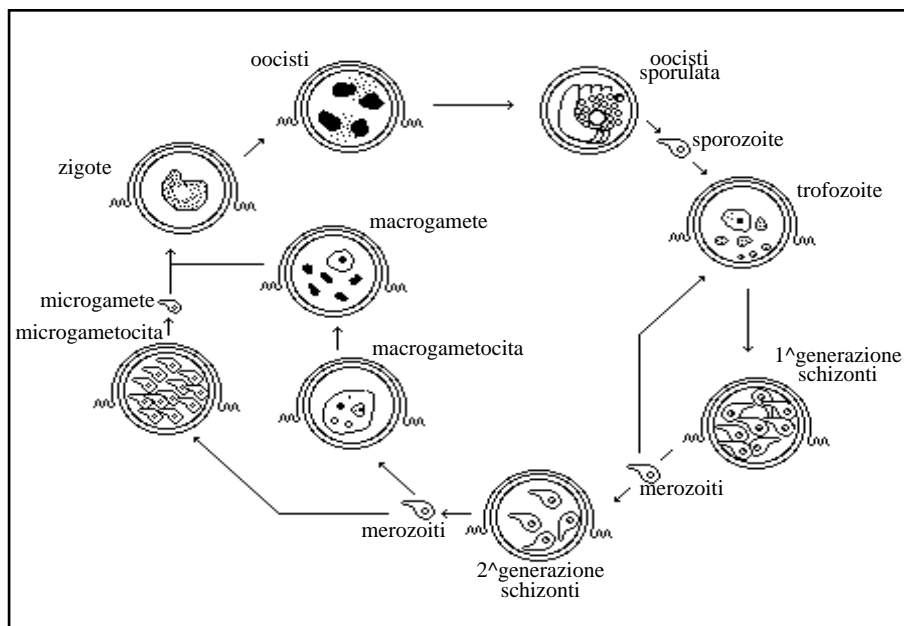
Il genere *Anisakis* comprende parassiti di pesci e mammiferi marini, che per quanto riguarda la patologia umana sono generalmente descritti in affezioni addominali nei Paesi ad alto consumo di pesce crudo. Si tratta quindi di patogeni occasionali che possono provocare malattia in portatori di H.I.V. nelle zone infestate. Dalla letteratura risulta un reperto di larva estratta con gastroscopia da un paziente affetto contemporaneamente da esofagite candidosica; in effetti la penetrazione attraverso le pareti gastriche è ritenuta la via patogenetica abituale per questo parassita.

Per tutte le forme intestinali l'unica possibilità diagnostica è offerta dalla ricerca del protozoo o delle larve nelle feci.

## Infezioni da *Cryptosporidium*

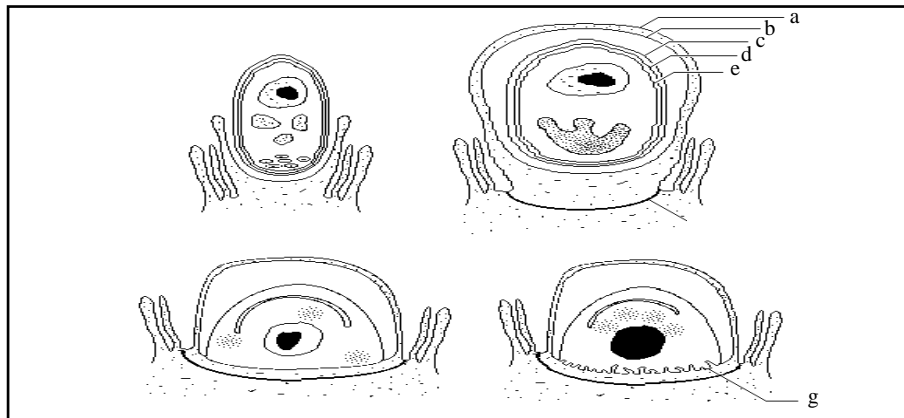
Sul piano tassonomico il genere *Cryptosporidium* è incluso nel sottordine Elimeriina, ordine Eucoccidia, sottoclasse Coccidia, classe Sporozoa, phylum Apicomplexa. La mancanza di specificità d'ospite è una delle caratteristiche di maggior rilievo che contraddistingue questo genere dagli altri coccidi. Per altro l'attribuzione di specie nell'ambito di questo genere è ancora in larga parte sotto discussione: Levine indica 4 specie di riferimento: *C. muris* per i mammiferi, *C. meleagridis* per gli uccelli, *C. crotali* per i rettili e *C. nesorum* per i pesci. Sulla base di reperti morfologici e di evidenze epidemiologiche Upton e Current sostengono l'opportunità di mantenere, almeno per quanto riguarda il bovino, l'indicazione di 2 specie separate e distinte, *C. muris* e *C. parvum* a suo tempo identificate da Tyzzer. Ancora due specie sembrerebbero responsabili delle infezioni aviarie: *C. meleagridis* intestinale e *C. bailey*, isolato nella borsa di Fabrizio.

Il ciclo del parassita è stato chiarito relativamente di recente, grazie anche all'ausilio del microscopio elettronico. Nelle sue linee fondamentali è così riassumibile (Fig. 4): la principale via di infezione è quella orale; le oocisti, giunte in ambiente intestinale,



**Figura 4.** Ciclo evolutivo di *criptosporidium* sp.

liberano 4 sporozoi che aderiscono alla superficie dei microvilli degli enterociti, circondandosi di un vacuolo parassitoforo (Fig. 5 e 6). Ogni sporozoita dà luogo ad uno schizonte, dotato di un vacuolo interno, e successivamente a 8 merozoiti (Fig 7). Con il progredire dell'infezione, parte dei merozoiti vanno ad infettare nuove cellule (ciclo schizogonico), mentre altri danno origine a microgameti non flagellati e macrogameti polinucleati (ciclo gametogonico) (Fig 8). L'unione di 2 gameti porta alla formazione di uno zigote. Lo zigote a sua volta può seguire due diverse vie di sviluppo dando luogo



**Figura 5. Rapporto tra *Cryptosporidium* sp. e cellula ospite. a, b: membrane derivate dai microvilli della cellula ospite; c,d,e: membrane del parassita; f: banda densa; g: "feeder organelle".**



**Figura 6. Trofozoita adeso alla cellula intestinale (14.000x). 1 membrana di derivazione dal microvillo. 2. membrana parassitaria. Notare il grosso nucleo (N) ed il nucleolo (n).**



**Figura 7. Merozoita (M) in fase di adesione ai microvilli (80.000x).**



**Figura 8. Macrogamete in fase di sviluppo. (30.000x).**

da un lato a fenomeni di endoautoinfezione (le oocisti sporulano all'interno del vacuolo parassitario e liberano 4 sporozoiti) e a oocisti che sporulano nel lume intestinale: queste saranno emesse nell'ambiente esterno con la massa fecale. E' evidente che i fenomeni di autoinfezione e la presenza di oocisti già infettanti all'atto della loro emissione con la massa fecale facilitano il rapido aumento della biomassa parassitaria, aumento che può essere drammatico nell'ospite immunodepresso. Il tempo di prepatenza si colloca tra le 48 ore e i 5 giorni. L'infezione è generalmente autolimitante. Non sembra per altro del tutto da escludere che in caso di soggetti con diminuite difese

immunitarie o sottoposti all'azione di gravi stress, il protozoo riesca a raggiungere localizzazioni profonde nella cellula in corso di infezioni sperimentali. Nel 1976 vengono segnalati da Nime e coll. e Meisel e coll., i primi 2 casi di infezione nell'uomo. Tre anni dopo il parassita viene riscontrato nel corso di biopsie intestinali in pazienti affetti da immunodeficienza acquisita o congenita.

Nel 1980 Tzipori e coll. descrivono la malattia in un soggetto immunocompetente: si tratta del primo caso di infezione umana in cui la diagnosi venga effettuata tramite il riscontro di oocisti nello striscio di materiale fecale. L'infezione sperimentale di topi e agnelli a cui vengono somministrate le oocisti raccolte dal paziente non solo dimostra la scarsa specificità del parassita, ma indica il potenziale zoonosico dell'infezione.

La cryptosporidiosi è considerata oggi il maggior problema nel paziente immunocompromesso e l'infezione ha rilevato tassi di prevalenza non certo trascurabili anche nei soggetti immunocompetenti affetti da diarrea: dall'1 al 5% nei Paesi ad alto sviluppo e fino al 16% (mediamente 4-7%) in quelli in via di sviluppo.

La suscettibilità a *Cryptosporidium* persiste nel corso di tutta la vita, noi stessi abbiamo avuto modo di osservare 2 casi di infezione in soggetti anziani (allevatori), rispettivamente di 68 e 72 anni, nel corso di episodi epidemici di malattia in allevamenti bovini; va comunque osservato che la frequenza dell'infezione è più alta nei bambini tra i 6 mesi e i 3 anni di età. La più bassa prevalenza nelle classi di età maggiori e negli adulti sarebbe da attribuire all'immunità acquisita nel corso di successivi contatti (asintomatici) verificatisi con il crescere dell'età.

Altri fattori che sembrano in grado di aumentare in modo significativo la prevalenza dell'infezione sono quello stagionale (condizioni climatiche caldo umide), la scarsa igiene, lo stretto contatto con animali, soprattutto ruminanti domestici nei quali, come nell'uomo, la diarrea, che è il sintomo predominante, causa l'eliminazione nell'ambiente di elevate quote di oocisti. Più controverso il ruolo degli animali da compagnia quali il cane e il gatto, anche se per quest'ultimo sussistono precisi sospetti di trasmissione dell'infezione all'uomo. Per quanto concerne l'uomo, i dati epidemiologici indicano che anche se non esiste una resistenza spontanea correlata all'età, l'infezione è soprattutto diffusa nei soggetti fino ai tre anni; gli episodi di malattia non sono frequenti ma possono aumentare significativamente nei reparti di *hospital-day* quando vengano ricoverati numerosi bambini. Il sintomo diarrea può manifestarsi con la stessa gravità negli adulti e nei bambini: generalmente della durata di pochi giorni, può mantenersi anche per oltre un mese. Negli immunodepressi la diarrea è persistente; comunque infezioni asintomatiche sono state osservate sia in soggetti immunocompromessi, sia in soggetti immunocompetenti. Esiste una immunità materna, infatti la diarrea è meno frequente nei neonati che nei bambini di 6 mesi ed oltre: il più giovane paziente finora osservato è stato un neonato di 3 giorni la cui madre presentò diarrea da *Cryptosporidium* alcuni giorni prima del parto. Attualmente soggetti a rischio sono da considerarsi, oltre gli immunodepressi (per cause congenite o acquisite, AIDS compresa), i turisti. Sono state messe in evidenza correlazioni significative tra infezione da *Cryptosporidium* e soggiorno o viaggi in Paesi quali i Caraibi, il Messico, l'Africa Centrale, l'Unione Sovietica ed altri.



Diverse sono le vie di trasmissione dell'infezione: da soggetto umano a soggetto umano, dall'animale all'uomo, dall'uomo all'animale e tramite la contaminazione ambientale di origine animale o umana (inclusi l'acqua, il cibo e l'aria: colpi di tosse di soggetti con infezioni alle vie respiratorie). La via più importante sembra essere quella uomo-uomo: significativi a tale riguardo sono gli episodi di infezione intrafamiliari e nosocomiali. Da ultimo, è stata messa in evidenza una chiara associazione tra cryptosporidiosi e giardiasi, probabilmente conseguente alla comune fonte di infezione.

Dal punto di vista patogenetico *Cryptosporidium* è in grado nell'uomo, come in altre specie animali, di infettare parte o l'intero apparato digerente inclusa la faringe, l'esofago e le vie biliari. Tale plasticità biologica, non usuale negli organismi enteropatogeni, determina un quadro clinico notevolmente composito, anche se i sintomi predominanti sono la diarrea ed il vomito. Sono segnalati inoltre dolori e tensione addominale, mal di testa intermittente, febbre, linfadenopatia, anoressia, indebolimento muscolare, perdita di peso fino al 50%. Il vomito può essere causa della diffusione dell'infezione alle alte vie respiratorie: l'infezione polmonare, osservata in pazienti HIV positivi o affetti da altre forme di immunodeficienza sembra essere secondaria a quella dell'apparato digerente. Recentemente è stato segnalato un caso di infezione per via aerogena in un soggetto immunocompetente conseguente all'inalazione di gas fuoriusciti da una sonda gastrica applicata a un bovino parassitato. Altri casi di infezione dell'apparato bronco-polmonare sono stati confermati dall'esame dello sputo, dell'aspirato tracheale, da biopsie e necroscopie polmonari. Lo stato immunitario dell'ospite appare essere il fattore determinante per il decorso autolimitante o cronico dell'infezione. L'immunità umorale e quella cellulo-mediata sono coinvolte nel controllo del parassita; infatti, sia stati di ipogammaglobulinemia, sia alterate risposte dei T linfociti possono portare a forme persistenti di malattia, in grado di durare anche alcuni anni. Nell'uomo, le alterazioni alla mucosa gastrointestinale sono generalmente trascurabili nonostante gli intensi fenomeni di ipersecrezione da parte delle cellule del tratto prossimale dell'intestino tenue. È stato prospettato anche l'intervento di sostanze enterotossiche (forse anche citotossiche) elaborate dal protozoo, simili a quelle osservate nei lisati di *Entamoeba histolytica*. Nei giovani ruminanti il danno alla mucosa è rilevante, con perdita dei microvilli degli enterociti e conseguenti fenomeni di malassorbimento ed alterata digestione. Sta di fatto che nell'uomo, anche se la reazione della mucosa è di lieve entità, la malattia può assumere decorso grave per il mancato controllo da parte della risposta immunitaria e/o complicità con altre patologie gastroenteriche.

La diagnosi si basa essenzialmente sulla messa in evidenza delle oocisti (5-7  $\mu\text{m}$  di diametro) nel materiale fecale. Sono disponibili diverse tecniche, alcune, più sofisticate, in grado di evidenziare la presenza delle oocisti anche quando danneggiate e in scarso numero. Personalmente riteniamo che l'uso di una tecnica rapida e semplice quale la colorazione dello striscio di materiale fecale con carbolfucsina o nigrosina in soluzione acquosa al 2% possa essere sufficiente quale primo screening. La conferma può essere ottenuta dall'uso di colorazioni più specifiche quali la Ziehl-Neelsen modificata, eventualmente dopo concentrazione per flottazione in soluzione densa. Recentemente sono stati messi sul mercato kit diagnostici per la messa in evidenza delle oocisti di *Cryptosporidium* tramite l'impiego di tecniche di immunofluorescenza derivate dalla metodica

descritta da Garcia et al.: ottimi nello screening rapido di numerosi campioni, perdono parte della loro specificità quando applicati direttamente al materiale fecale. Molto sensibili si sono rilevate le tecniche ELISA per la ricerca di anticorpi IgG e IgM specifici nel siero, il cui impiego permetterà di svelare la reale prevalenza dell'infezione sia in ambito umano, sia animale.

Del tutto deludenti sono invece i risultati inerenti i tentativi di controllo e terapia di questa infezione. Numerosi farmaci sono stati testati senza successo nel vitello, nel topo e nel suino. Vari antielmintici, antimicrobici, antivirali, antiprotozoari (compresi anti-*Mycoplasma*, anti-*Trypanosoma*, anti-tubercolosi, anti-istaminici e le avermectine) sono risultati inefficaci. Solo la spiramicina ha dato in alcuni casi risultati parzialmente positivi. Casemore ha riportato la guarigione di 4 pazienti e miglioramento di altri 4 su complessivi 60 soggetti immunocompromessi. L'efficacia del farmaco è comunque controversa, tenuto anche conto della sua inefficacia nel prevenire l'infezione nelle culture cellulari. Gobel segnala che la somministrazione di 15 mg/kg p.v. al giorno per 3 giorni consecutivi è in grado di interrompere il ciclo parassitario nel bovino, ma anche questa segnalazione necessita di ulteriori conferme. Risultati promettenti sono stati ottenuti da Tzipori con l'impiego di colostro bovino iperimmune in un bambino con cryptosporidiosi, affetto da agammaglobulinemia congenita. Il bambino che aveva contratto una forma acuta di infezione all'età di 3 anni, al 21° giorno di ricovero in ospedale era stato trattato con 200 ml. di colostro iperimmune miscelato a 800 ml. di Digestalac. Il trattamento è stato condotto giornalmente mediante la sonda nasogastrica per 12 giorni, seguito dalla somministrazione orale per ulteriori 4 giorni. I sintomi e l'emissione fecale di oocisti sono regrediti fino alla completa remissione nel corso della prima settimana di trattamento e, ancora dopo 6 mesi, il soggetto risultava esente da infezione. Pur necessitando di ulteriori conferme, la segnalazione rappresenta un importante contributo sul piano pratico, soprattutto per il controllo dell'infezione nei soggetti immunocompromessi. Va comunque precisato che l'ottenimento di colostro iperimmune non è di facile attuazione.

## Toxoplasmosi del Sistema Nervoso Centrale

L'abituale dislocazione di cisti tissutali nel Sistema nervoso centrale dell'ospite intermedio nella storia naturale dell'infezione toxoplasmica è un fatto noto. La presenza nell'encefalo dell'uomo ha però recentemente assunto notevole importanza in corso di Sindrome di Immunodeficienza Acquisita, rivelatasi fonte inesauribile per lo studio di eventi patologici sino ad oggi non completamente indagati. Infatti alla occasionale rottura di cisti e liberazione di trofozoiti non segue la loro distruzione per lo stato di immunodepressione ed il parassita può riprodursi localmente senza difficoltà. Nell'era precedente alla malattia da H.I.V. le manifestazioni cliniche a carico del SNC erano essenzialmente rappresentate, se si esclude la corioretinite, da manifestazioni di encefalopatia fetale. Assai rare risultavano le manifestazioni cliniche nell'adulto, addirittura oggetto di illustrazione, sia come forme meningo-encefalitiche acute in soggetti apparentemente sani che come forme encefalitiche devastanti in soggetti immunocompromessi. L'attuale interesse per la toxoplasmosi del SNC deriva appunto dall'incidenza di questa infezione "opportunistica" in corso di sindrome di immunodeficienza acquisita, tanto che nelle aree in cui la sindrome ha una alta incidenza, la toxoplasmosi cerebrale rappresenta una delle cause più comuni di ascesso cerebrale. Parlare di toxoplasmosi del SNC significa quindi affrontare il tema nel campo della malattia da H.I.V. Ciò è importante perchè la toxoplasmosi cerebrale, accanto ad un esordio improvviso e talora immediatamente drammatico, consente un buon margine di successo terapeutico, purchè l'intervento sia tempestivo. E' evidente pertanto la necessità di porre diagnosi precoce a fini clinici. La diagnosi, resa difficile dallo stato di immunodepressione di questi pazienti, pone al microbiologo clinico seri problemi di scelta e interpretazione dei test comunemente impiegati nella diagnostica di laboratorio al fine di fornire risposte adeguate, con un alto grado di attendibilità. In realtà oggi la diagnosi di toxoplasmosi cerebrale è posta in via presuntiva, secondo i criteri del C.D.C. di Atlanta esposti alla III Conferenza Internazionale sulla Sindrome di Immunodeficienza Acquisita e non secondo i disposti dell'OMS che ritengono probativa, ovviamente per rigorosi fini classificativi, sono la dimostrazione della presenza del parassita nel materiale cerebrale.

I mezzi diagnostici, non traumatici, sono immuno-microbiologici o per immagini. La sierologia su siero e liquor va sempre praticata in questi pazienti, anche se in un certo numero di casi (15-20%) può risultare negativa. La presenza di anticorpi specifici nel siero a titoli anche di poco superiori alla norma, è di alto significato ed ancor più significativo il loro riscontro nel liquido cefalo-rachidiano.

La diagnosi per immagini è in sostanza rappresentata dalla TAC che quasi sempre riesce ad evidenziare lesioni di tipo focale solitarie o multiple.

Poco utile sembra l'indagine istologica anche se con colorazioni speciali. Molto probativa, ma con i limiti del metodo, risulta la prova biologica nel topolino.

Molto utile è la successiva convalida della diagnosi con criteri ex-adiuvantibus, che mostrano un probativo miglioramento clinico nei pazienti trattati con farmaci anti-protozoarii.

Infine appare utile considerare l'opportunità di impiegare la siero-immunologia per individuare, fra i soggetti anti-H.I.V. positivi, quelli che hanno anticorpi anti-toxoplasma e che, pertanto, sono a rischio di sviluppare l'encefalite toxoplasmica. Per quel che concerne gli aspetti clinico-statistici della toxoplasmosi cerebrale, in una nostra indagine l'incidenza di questa patologia nei pazienti di sindrome di immunodeficienza acquisita è risultata in Italia del 7.7%, l'età media 30 anni e la categoria più colpita quella dei tossico-dipendenti, seguita da omosessuali, emofilici e figli di madre sieropositiva. Il quadro clinico si presenta spesso con deficit motorio focale, talora con la così detta "Sindrome psico-organica" (associazione di un sintomo psichico e di un sintomo neurologico). Talora l'esordio è un profondo cambiamento di umore in senso depressivo, al quale può associarsi corio-retinite.

E' d'altra parte importante sottolineare che talora la sindrome di immunodeficienza acquisita può esordire con il quadro della toxoplasmosi cerebrale, il che rende più importante il riconoscimento di questa patologia che può essere indicativa di un nuovo caso della sindrome.

Sotto l'aspetto epidemiologico è interessante confrontare la frequenza di questa patologia in Italia con quella di altri Paesi, ad esempio degli Stati Uniti d'America, dove l'infestione toxoplasmica nella popolazione è meno diffusa che in Europa.

L'incidenza della toxoplasmosi cerebrale nei pazienti con malattia da H.I.V. è infatti notevolmente inferiore, pari al 2,4%. In effetti in U.S.A. esistono rigorose misure di prevenzione della trichinellosi ed il trattamento delle carni suine per questa zoonosi, ha finito per ridurre anche la diffusione dell'infestione toxoplasmica e di conseguenza il numero di portatori di H.I.V. a rischio di sviluppare l'encefalite toxoplasmica è più basso.

## Le eziologie fungine

Le malattie associate di origine fungina in corso di Sindrome di Immunodeficienza Acquisita possono essere opportuniste o occasionali; le seconde, almeno in parte, con frequenza geograficamente variabile. La *C.albicans* è commensale dell'uomo e, sia pure con qualche differenza fra i tipi antigenici, lo segue sotto tutte le latitudini; le malattie che provoca, presenti ovunque, sono di origine endogena. Gli altri funghi spesso causa di malattie gravi in questi pazienti hanno nel suolo, o nei vegetali, il loro deposito e la loro distribuzione geografica è varia. In Europa manca il *C.immitis*, l'*H.capsulatum* è raro, mentre il *Cr.neoformans* è più frequente che in America.

Eziologia	Forma clinica	Frequenza
<i>C. albicans</i>	oro-faringite	1326
“ “	esofagite	299
<i>Cr. neoformans</i>	meningite	167
“ “	altre	22
<i>H. capsulatum</i>		16
<i>Aspergillus</i> sp.		5
<i>Nocardia</i> sp.		6
<i>C.immitis</i>		1
TOTALE		1840

**Tabella 5. Eziologie fungine di malattie associate alla Sindrome da immunodeficienza acquisita (da Chandler, Curr. Top. Myc. 1985, 1, 1-23)**

I dati della tabella 5, si riferiscono a 3170 casi di sindrome di immunodeficienza acquisita raccolti dal C.D.C. di Atlanta in un periodo di 13 mesi (maggio '83 - giugno '84) fra i quali vennero individuate 1840 infezioni fungine (ivi compresi sei casi da *Nocardia*, che non è un fungo). La prevalenza delle candidosi è evidente proprio in conseguenza della ubiquitarità di questo fungo, che ha il suo habitat nelle cavità naturali dell'uomo. Nella letteratura successiva compare un certo incremento della istoplasmosi e della coccidiomicosi e, sia pure saltuariamente, vengono segnalate aspergillosi e dermatofizie.

### **Candidosi**

Le candidosi sono senza dubbio le micosi più frequentemente associate alla sindrome di immunodeficienza acquisita, probabile conseguenza della quasi costante colonizzazione da parte di questo fungo delle cavità del corpo umano e in modo particolare

dell'oro-faringe. L'oro-faringite, presente peraltro in varie situazioni sia patologiche che fisiologiche, è infatti l'affezione più frequente (tab. 5).

Di conseguenza la comparsa di una candidosi orofaringea in un soggetto a rischio deve essere considerata con particolare attenzione, ma assume il carattere di marcatore della sindrome di immunodeficienza solo se è persistente e se poco risente delle terapie. In questi casi potrebbe considerarsi addirittura patognomonica della più rara esofagite, evidente evoluzione della lesione orofaringea, che indica probabilmente un più marcato deficit immunitario. Queste forme hanno generalmente una evoluzione favorevole, dal punto di vista clinico risentono abbastanza rapidamente di alcune terapie specifiche, che non danno però la completa guarigione micologica e devono essere continuate per periodi quasi indefiniti. Malattie più gravi da *C. albicans* sono meno frequenti, Whimbey e coll. in 38 episodi di fungemia e batteriemia in 336 pazienti di S.I.D.A. ne registrano solo 4 da candida. Legati a diffusioni patogenetiche particolari sono un caso di enterite con diffusione peritoneale (e morte del paziente), ed uno di lesioni corneali in un portatore di H.I.V. che usava amphetamine per via endovenosa. Questo è un probabile fattore associato: le lesioni oculari sono infatti frequenti nei tossico dipendenti che probabilmente con l'iniezione endovenosa introducono direttamente nel sangue le candide presenti nella saliva. Sono inoltre da ricordare insolite lesioni cutanee (Penneys e Hicks,) e la formazione di granulomi osservata da Jagadha e coll., forse legate ad altri deficit immunitari, che si sommano a quello da H.I.V.. La evoluzione non grave della maggior parte delle candidosi negli individui infetti da H.I.V. è forse conseguenza del fatto che il principale deficit che le favorisce, la neutropenia, non è particolarmente evidente in questi pazienti. Tuttavia un difetto congenito dei linfociti è alla base della candidosi mucocutanea cronica, caratterizzata da lesioni granulomatose, descritte solo eccezionalmente negli infetti da H.I.V.

### **Criptococcosi**

Questa micosi è ubiquitaria, forse con una maggiore incidenza in Europa rispetto agli U.S.A., ed è certamente una delle più frequenti cause di morte per i portatori di H.I.V., secondo alcuni addirittura la seconda dopo la pneumocistosi. La espressione clinica più frequente dell'infezione da *Cr. neoformans* è una meningo-encefalite tanto in assenza che in presenza di deficit immunologici. Nel secondo caso, in particolare negli individui portatori di H.I.V., la malattia decorre in modo tumultuoso, con frequente fungemia e facile dimostrazione di localizzazioni nei polmoni, talvolta anche in altri organi e tessuti. In un certo numero di casi la sintomatologia meningeale è inizialmente assente e la criptococcosi è diagnosticata in base alla presenza del criptococco nel sangue o addirittura dal solo rilievo di antigene polisaccaridico o dalla localizzazione polmonare, o per coltura dal liquido pleurico.

La criptococcosi è spesso una malattia di sortita, addirittura un marcatore precoce, come nel caso descritto da Bussone e coll.: un ragazzo curato e guarito per meningoencefalite criptococcica dimostrò due anni più tardi anticorpi per H.I.V. nel siero. Il *Cr. neoformans*, classificato come fungo patogeno, ha per habitat il guano, sopra tutto quello di piccione,

e può dare nell'uomo infezioni asintomatiche a livello polmonare, che restano silenti per molti anni. Negli individui affetti da sindrome di immunodeficienza acquisita è probabile una diffusione da questi focolai, ma è possibile anche una infezione esogena. In questi malati le localizzazioni polmonari, che di solito sfuggono alla osservazione clinica, sono spesso evidenti e d'altra parte è frequente la fungemia, del tutto eccezionale negli individui non immunodepressi. Tutto ciò suggerisce che la criptococcosi in corso di S.I.D.A. possa essere una prima infezione o comunque una reinfezione esogena, che si evolve rapidamente per mancanza di difese verso una generalizzazione con localizzazione secondaria al S.N.C. La elevata frequenza della criptococcosi in questi pazienti è certamente correlata con il deficit dei linfociti T, che hanno un chiaro ruolo difensivo in questa infezione, ma forse anche con una eventuale riduzione o difetto nella produzione di anticorpi.

### **Istoplasmosi**

L'*H.capsulatum* ha il suo habitat in un terreno con particolari caratteristiche geologiche, l'infezione ha pertanto una distribuzione geografica abbastanza definita; ma recentemente nei portatori di infezione da H.I.V. sono stati segnalati casi anche al di fuori delle zone di endemia, senza che ne sia stato dimostrato con sicurezza il carattere di infezione importata. Il ruolo di malattia di sortita è stato segnalato non molto frequentemente. La malattia si presenta quasi esclusivamente in forma disseminata, talvolta con esordio atipico: lesioni cutanee, chorioretinite bilaterale. Gli episodi descritti provengono in massima parte dal continente americano o hanno con questo stretti legami, e sono dovuti ad *Histoplasma capsulatum*, solo due casi di provenienza africana risulterebbero finora dovuti ad *H.duboisii*. L'evoluzione è di solito verso l'obitus, nonostante miglioramenti temporanei sotto trattamento con amphotericina B o ketoconazolo, spesso perchè se l'istoplasmosi guarisce si manifestano altre malattie, sopra tutto la pneumocistosi. La gravità e rapidità di evoluzione, come la presenza del fungo nel sangue, che è per lo meno inusuale nella istoplasmosi classica, è uno degli aspetti della mancata difesa immunitaria negli individui infetti da H.I.V., che nel caso di istoplasmosi dà certamente un effetto di somma: Payan e coll. infatti, studiando le ricorrenti epidemie urbane di istoplasmosi in individui indenni da apparenti deficit immunitari, rilevarono che sia nella forma polmonare acuta, che in quella disseminata si ha una forte riduzione dei CD4 ed un aumento dei CD8. L'istoplasmosi è quindi legata ad alterazioni dei linfociti e si comprende facilmente come possa presentarsi in corso di sindrome di immunodeficienza e costituirne addirittura un fattore scatenante. I casi di istoplasmosi in zone ritenute non di endemia suggeriscono la possibilità che i terreni capaci di sopportare lo sviluppo saprofitario di *H.capsulatum* siano più numerosi di quanto finora creduto e che le infezioni ad evoluzione benigna siano più frequenti. E' bene quindi anche in Europa non trascurare la possibilità della istoplasmosi nei portatori di H.I.V.

### **Coccidioidomicosi**

Il *Coccidioides immitis* ha una distribuzione geografica fortemente ristretta (alcune zone del sud ovest degli Stati Uniti): i casi segnalati in affetti da sindrome di immunodeficienza acquisita sono pochi ed a distribuzione limitata. Generalmente vengono riportati singoli casi; solo Branniman e coll. hanno raccolto, su 27 individui affetti dalla sindrome, 6 coccidioidomicosi polmonari ed una extra polmonare, tutti con estensione inusitata ed evoluzione letale, come del resto gli altri casi segnalati. Questi pazienti provengono da zone di endemia e non è quindi accertabile se si tratti di riattivazione di focolai latenti o di reinfezioni esogene.

### **Aspergillosi**

Gli aspergilli e fra questi la specie *As.fumigatus*, spesso implicata in patologia umana, sono ubiquitari, con una certa preferenza per il legname di qualsiasi tipo in condizione di degrado, e sono da considerare patogeni puramente occasionali. Benchè citate da Robin nel suo studio sugli aspetti immunologici della immunodeficienza acquisita, le infezioni aspergillari sono in effetti rare. Anche nel recente simposio specializzato di Anversa non appare alcuna segnalazione. In genere si ritiene che l'infezione aspergillare, frequente nei trapiantati, sia praticamente assente nei portatori di H.I.V. Nella letteratura esistono comunque sporadiche segnalazioni: una invasione della mucosa tracheale e bronchiale, che portò a morte per insufficienza respiratoria, una localizzazione cardiaca. Quest'ultima in un tossico dipendente per il quale probabilmente si trattò di invasione per via ematica in seguito alla inoculazione endovenosa di eroina. Schaffner ritiene che una aspergillosi sia ben poco indicativa di una ignorata sindrome di immuno-deficienza acquisita, in quanto questa micosi sarebbe legata più ad un difetto della fagocitosi, che non dei linfociti T. Benchè sia possibile che la riduzione della funzione fagocitaria dipenda da un deficit della produzione di linfokine presente nella sindrome, è da rilevare la differenza fra un patogeno occasionale, come l'aspergillo, ed un opportunisto endogeno, come la candida, ambedue condizionati da difetti simili, se non uguali, ma con grandissima diversità di frequenza probabilmente in relazione con la posizione iniziale: esogena o endogena.

### **Dermatofizie**

Dupont nel rivedere il problema delle micosi in corso di S.I.D.A. si pone l'interrogativo se il ruolo dei dermatofiti non sia sottostimato. In effetti le segnalazioni sono scarse: tinea cruris, tinea pedis ed anche tinea versicolor sono segnalate nei dati della letteratura da Fisher e Warner. Di un certo interesse per le difficoltà diagnostiche sono poi le lesioni atipiche, come ad esempio la tinea facies simulante dermatite seborroica.



## Le eziologie virali

I virus che danno malattie in corso di sindrome di immunodeficienza acquisita, tendono a dare infezioni latenti, sono molto diffusi nella popolazione, e appartengono per la maggior parte al gruppo degli Herpes-virus.

### **Herpes simplex**

<b>Herpesviridae</b>	Herpes simplex Herpes varicella-zoster Cytomegalovirus Virus di Epstein Barr
<b>Papovaviridae</b>	Virus JC

**Tabella 6. Virus identificati come agenti di malattie associate alla sindrome da immunodeficienza acquisita.**

Le malattie da herpes simplex vengono citate nella lista delle infezioni opportuniste come indicative per la diagnosi della sindrome di immunodeficienza acquisita solo se persistenti. In effetti la diffusione di questo virus nella popolazione normale è tale e le lesioni recidivanti sono così frequenti che la loro utilizzazione come marcatori della sindrome sarebbe priva di significato. Solo nel caso di persistenza oltre i consueti 6 - 7 giorni una lesione erpetica indica la presenza di un deficit immunitario. D'altra parte la frequenza di lesioni gravi (profonde) da virus dell'herpes simplex nei portatori di H.I.V. è da considerare, in rapporto a quanto sopra, non elevata. E' opportuno distinguere anche per una diversa frequenza, oltre che per la diversa sede, le manifestazioni da H.S.V.1 e quelle da H.S.V.2. A parte la lunga persistenza delle lesioni orali le manifestazioni più frequenti da H.S.V.1 sono quelle digestive che seguono a diffusione dell'orofaringe. Per l'H.S.V.2 sono segnalate lesioni in una delle sedi abituali, quella perianale, ma la loro attribuzione immediata alla sindrome di immunodeficienza non è giustificata in quanto lesioni simili si trovano anche in immunocompromessi di altra origine. Le forme generalizzate e le localizzazioni al sistema nervoso centrale sono particolarmente gravi: encefalite, mieliti ascendenti, frequentemente da tipo 2; mentre H.S.V.1 è stato segnalato in assenza di qualsiasi sintomatologia neurologica in una indagine prospettica.

### **Herpes zoster**

Come in altre forme di immunodeficienza, l'herpes zoster può precedere lo scatenarsi della sindrome, assumendo quindi il carattere di marcatore precoce, piuttosto che di

infezione di sortita. Questo significato è suggerito sia da una indagine verticale su una coorte di 112 omosessuali con zoster, dei quali il 22% dopo due anni e il 45,5% dopo 4 anni svilupparono la sindrome di immunodeficienza acquisita, sia da una inchiesta retrospettiva su 300 casi di sindrome di immunodeficienza associata a morbo di Kaposi nell'anamnesi dei quali lo zoster era riportato nell'8% dei casi. Questo carattere di marcatore precoce sarebbe da attribuire in modo particolare allo zoster oftalmico in pazienti a rischio. Le generalizzazioni cutanee, senza diffusione viscerale, possono avere invece il carattere di vere e proprie infezioni di sortita. Come per l'herpes simplex le localizzazioni encefalistiche tardive hanno evoluzione letale.

### ***Cytomegalovirus***

Fra le complicazioni di origine virale quelle dovute a questo virus sono indubbiamente le più frequenti; si tratta di forme ad evoluzione grave, che talvolta sopravvivono dopo il superamento di altre malattie opportuniste e sono spesso causa di morte. In alcune casistiche lesioni da C.M.V. sono presenti nel 31-33% delle autopsie. Il cytomegalovirus può provocare forme generalizzate, talvolta asintomatiche e denunciate dalla sua presenza nelle urine. Particolarmente frequenti appaiono le retiniti, talvolta con estensione delle lesioni al nervo ottico, le localizzazioni gastrointestinali: esofago, stomaco, colon, retto. Le localizzazioni intestinali possono addirittura richiedere un intervento chirurgico d'urgenza in quanto provocano delle perforazioni per necrosi della parete in seguito ad ischemia da infiltrazione nell'endotelio vasale da parte del C.M.V. Frequenti sono le localizzazioni polmonari e anche quelle, particolarmente gravi, al S.N.C., che vanno da mielite ascendente a encefalite, a sintomatologia di dementia sub-acute progressiva.

Certe localizzazioni sono molto particolari, ad esempio Jaconson e coll. hanno osservato un caso di colangite sclerotica dovuta a stenosi papillare e richiamano l'attenzione sulla frequenza della colangite in concomitanza sia con viremia sia con retinite da C.M.V. Arterite necrotizzante è stata rilevata in tre casi al tavolo autoptico da Niedt e Schinella e, sempre al tavolo autoptico, da Bleiweiss e coll., una adrenalite necrotizzante che in vita aveva provocato insufficienza adrenalinica.

### ***Virus di Epstein Barr***

Il ruolo di questo virus nella patologia associata alla immunodeficienza acquisita è stato messo in relazione con la elevata frequenza, in omosessuali, di linfoma non Hodgkin, in un gran numero di casi riportabile al tumore di Burkitt, che negli omosessuali maschi con sindrome di immunodeficienza acquisita risulta più frequente che nei bambini africani fra i quali fu inizialmente descritto. Su questa base sono state condotte ricerche di tipo epidemiologico trasversale: in portatori di H.I.V. si trovano anticorpi sierici a livello più elevato e con maggior frequenza che nei controlli, e nelle secrezioni orofaringee il virus è presente con frequenza simile a quella dei malati di mononucleosi infettiva.

Mediante "DNA probes" Alsip e coll. hanno dimostrato la presenza di virus EB nelle secrezioni orofaringee, Loning e coll. nelle leucoplachie di individui H.I.V. positivi. Linfomi sicuramente da virus EB sono descritti in un bambino da Kamani e coll., Fackler e coll., Andiman e coll., Rosemberg e coll. Risultano inoltre casi di leucemia a cellule B nelle quali si identificò il virus ed è di particolare interesse la descrizione di questa leucemia in due fratelli emofilici H.I.V. positivi. Inoltre malattia linfoproliferativa fu identificata da Andiman in portatore di H.I.V.

### ***Virus JC***

La panleucoencefalopatia, che è una delle cause di morte dei portatori di sindrome di immunodeficienza acquisita, fu originariamente descritta come affezione terminale dei leucemici. Dal cervello di un paziente giunto al tavolo autoptico fu isolato il virus JC (dalle iniziali del paziente), che ha le caratteristiche di un miopapovavirus. Osservazioni successive hanno dimostrato che esso è molto diffuso allo stato latente, tanto che viene frequentemente coltivato dalle urine. Orenstein e Jannotta hanno osservato in un certo numero di casi di lesioni encefaliche la presenza contemporanea di particelle H.I.V. e di virus Papova.

### **Altri virus**

E' stata descritta una encefalite da adenovirus 2 da West e coll. in concomitanza con altre infezioni fra cui quella da virus EB, in un adulto bisessuale, che non aveva alterazioni dei linfociti. Un caso molto particolare è riportato da Redfield e coll.: un soldato, che non presentava alcun marcatore di immunodeficienza acquisita, sviluppò, dopo una serie di vaccinazioni, questa sindrome ed una "vaccinia generalizzata". L'episodio richiama l'attenzione sul possibile ruolo degli stimoli immunitari nel determinare l'inizio dell'immunodeficienza nei portatori ignorati di H.I.V. Anticorpi contro un miopapovavirus, BK, diverso da JC, sono stati dimostrati con bassa frequenza da Flaegstad e coll.

### **Infezione contemporanea da H.I.V. ed altri virus**

La possibilità di doppia infezione per trasfusione con H.I.V. e parvovirus è prospettata da Anderson e coll. sulla base di isolamento di quest'ultimo da un donatore. D'altra parte la escrezione di C.M.V. con il liquido spermatico in omosessuali asintomatici, ma con anticorpi H.I.V. indica la possibilità di una infezione contemporanea e per la medesima via, che potrebbe essere alla base della frequenza di malattie da C.M.V. in questo tipo di popolazione a rischio.

## Conclusioni e prospettive

Le malattie opportuniste associate alla sindrome di immunodeficienza acquisita sono interpretabili secondo tre diversi significati: "indice" precoce dell'infezione da H.I.V., malattia di sortita, malattia terminale. Nessuno degli agenti eziologici noti ha uno solo di questi significati, ma ne ha piuttosto uno in prevalenza. Ad esempio la affezione più frequente da *C.albicans* è una stomatite, che non tende a guarigione, da considerare indubbiamente un marcatore precoce, ma in un ridotto numero di casi possono verificarsi una meningite o una sepsi che portano a morte il paziente.

### Indici di malattia da H.I.V.

In individui a rischio, anche in assenza di anticorpi anti H.I.V., possono comparire, con maggior frequenza che nel resto della popolazione, particolari affezioni che precedono di parecchi mesi la comparsa dei sintomi della così detta ARC, o una malattia di sortita. Queste affezioni si possono considerare "marcatori precoci" della sindrome di immunodeficienza acquisita, e fra queste probabilmente le più frequenti e meglio definite sono l'herpes zoster localizzato e la candidosi oro-faringea. La osservazione empirica, anche a livello popolare ha da tempo indicato l'herpes zoster come indice di gravi malattie, è infatti frequentemente associato a tumori, leucemie, linfomi, e con particolare frequenza al morbo di Hodgkin. La sua comparsa è da mettere in relazione con un deficit della immunità cellulare, cioè dei linfociti T, probabilmente di quelli che sono bersaglio del H.I.V.

Osservazioni in corso di leucemia mieloide hanno dimostrato che la esofagite candidosica coincide in questi pazienti con la fortissima riduzione numerica dei granulociti neutrofili, ritenuti i principali fattori utilizzati dall'organismo umano per limitare lo sviluppo della *C.albicans*. D'altro lato in una affezione connatale da *C.albicans*, la candidosi muco-cutanea cronica, che non dà però esofagite, è documentato un deficit dei linfociti T. Un deficit simile caratterizza già gli stadi iniziali della immunodeficienza acquisita, nella quale non è documentato un deficit dei granulociti neutrofili, e ad esso potrebbe attribuirsi la grande frequenza della candidosi oro-faringea, nonostante la diversità della sintomatologia, rispetto alla candidosi muco-cutanea cronica. In entrambi i casi, e probabilmente nell'herpes labiale protratto, anch'esso indice precoce sia pur meno documentato, i deficit sono iniziali e non rilevabili con i nostri mezzi e la frequenza di comparsa deriva dalla notevolissima diffusione allo stato latente di questi agenti microbici nella popolazione umana.

## Malattie di sortita

Le malattie di sortita segnano l'evolversi di una infezione da H.I.V. verso la forma conclamata con tutti i deficit immunitari relativi. Si tratta di malattie con un decorso più grave che in altri soggetti: tipico è l'esempio della criptococcosi, la cui letalità solitamente non lontana dallo zero, grazie alle terapie efficaci, sale a circa l'80% nei portatori di H.I.V. Una terapia precoce di queste malattie porta i pazienti alla guarigione clinica, ma solo difficilmente a quella microbiologica, sono quindi necessarie terapie di mantenimento; d'altra parte alle malattie di sortita seguono spesso altre forme opportuniste e la situazione del malato si fa sempre più grave. In considerazione del fatto che solo una parte degli individui HIV positivi avrà la malattia conclamata, che può verificarsi dopo periodi di tempo assai variabili rispetto al contagio, si pone l'ipotesi che almeno alcune malattie di sortita, agendo sul sistema immunitario, funzionino da fattore scatenante. La differenziazione fra "opportunista" in senso stretto e "occasionale" è utile per comprendere questa eventuale attività scatenante. Gli opportunisti commensali dell'uomo difficilmente possono assumere questo ruolo: non è dimostrato per gli adulti un contagio da *Pn.carinii* e del resto la presenza di anticorpi nella seconda infanzia indica una fortissima diffusione del parassita allo stato latente che probabilmente permane fra gli adulti. La grande frequenza di pneumocistosi come malattia di sortita deriva da questa situazione epidemiologica e la comparsa della sindrome da un diverso e non identificato stimolo. Il ruolo di fattore scatenante può essere accettato almeno in alcuni casi per la criptococcosi, della quale pertanto è ben nota l'attività immunodeprimente. Benchè sia dimostrata la presenza di focolai polmonari del tutto silenti (la lista di Atlanta esclude infatti la criptococcosi polmonare come malattia patognomonica della sindrome di immunodeficienza), manca, per la scarsità dei test immunologici a disposizione, qualsiasi dato circa la diffusione dell'infezione nella popolazione normale, ed è possibile supporre che una infezione criptococcica esogena si stabilisca con più facilità nel portatore di H.I.V. e provochi l'evolversi di questa infezione verso la malattia conclamata. Per suffragare questa ipotesi si dovrà accertare se i casi di criptococcosi, come malattia di sortita, si verificano o meno in individui esposti a rischio di questa infezione, agricoltori e sopra tutto allevatori di piccioni, o comunque persone che vivano in un ambiente dove è possibile la presenza di criptococco. Esiste in proposito una osservazione in Africa: infezione criptococcica di sortita in portatore di H.I.V. e criptococco nell'ambiente. Un probabile agente di malattia di sortita, certamente occasionale, è l'*H.capsulatum*, con distribuzione regionalmente limitata, per il quale esiste anche la dimostrazione di un ruolo facilitante una seconda infezione opportunista, da salmonella, attraverso il blocco dei macrofagi. Ai micobatteri, anch'essi occasionali, si può attribuire una azione scatenante anzichè attraverso una immunodepressione, attraverso la stimolazione dei linfociti CD4 infetti da H.I.V., con conseguente moltiplicazione virale. Azioni analoghe nei rari casi descritti potrebbero essere attribuite al parassita malarico o alle reiterate vaccinazioni. E' opportuno comunque ricordare che molti fattori genetici, di stile di vita, di carica infettante, agiscono sulla evoluzione dell'infezione da H.I.V., così che il ruolo delle malattie associate come fattore scatenante non è necessariamente quello principale.

### **Malattie terminali**

Dall'esame dei dati statistici emerge chiaramente che solo in un numero relativamente piccolo di casi la morte degli individui infetti da H.I.V. è dovuta all'azione diretta del virus, mentre la grande maggioranza degli esiti letali si deve alla patologia associata. Tutti gli agenti considerati nelle due categorie precedenti ne possono essere responsabili. Alcuni, pur essendo molto frequenti, solo raramente determinano una patologia mortale, è il caso della *C.albicans*, altri che danno con una certa frequenza patologia di sortita sono spesso anche causa di morte, è il caso della *Pn.carinii* o del *Cr.neofomans*. Vi sono inoltre degli agenti che danno solo raramente malattie di sortita, e più spesso malattie terminali, come il cytomegalovirus o, almeno apparentemente, solo malattie terminali, come il virus di Epstein Barr o il virus JC.

### **Profilassi delle malattie associate alla Sindrome di Immunodeficienza acquisita.**

Le malattie associate alla infezione da H.I.V. aggravano la sindrome fino ad essere frequente causa di morte e, almeno in un certo numero di casi, possono provocare l'evolversi dell'infezione da H.I.V. verso la vera e propria sindrome di immunodeficienza acquisita. E' quindi conveniente, accanto ai tentativi di profilassi dell'infezione da H.I.V., farne altri per quella delle malattie associate, che forse per il momento possono avere maggiori probabilità di riuscita. La profilassi di queste malattie deve essere affrontata in modo diverso negli esposti al rischio, siano o no H.I.V. positivi, ed in coloro nei quali la sindrome sia conclamata, abbiano cioè già subito una o più malattie associate. Nel primo caso si dovrebbero prevenire le malattie di sortita, sopra tutto le infezioni occasionali di origine esogena, alle quali si può attribuire il significato di fattore scatenante. Misure preventive di ordine generale, e in taluni casi la stessa vaccinazione, sono proponibili per le infezioni legate a ben definiti parametri geografici, come la coccidiosi o la istoplasmosi negli Stati Uniti, o, secondo le scarse notizie che se ne hanno, la malaria e la tubercolosi in Africa. Di notevole difficoltà sarebbero le misure preventive per le infezioni da criptococco o da micobatteri. L'habitat del primo, terreno di giardino e di pollai, è noto, ma non sembra facile tenerne lontani i soggetti a rischio, quello dei secondi è ignoto.

Infine una protezione di tipo igienico, più per gli ammalati, che per gli esposti al rischio, è necessaria nei reparti, quando vi siano ricoverati casi di criptosporidiosi, data la emissione di oocisti con feci diarroiche. E' dunque possibile individuare un certo numero di casi nei quali l'infezione di sortita è dovuta ad un patogeno occasionale (o anche ad un patogeno obbligato come il *M.tuberculosis*) e si possono quindi prevedere delle misure protettive. Tuttavia una buona parte delle malattie di sortita e quasi tutte le malattie terminali sono dovute a opportunisti di origine endogena, per i quali le misure protettive possono applicarsi solo per tempi limitati, così che le invasioni di origine endogena difficilmente possono essere impediti.

Non è possibile prevenire una malattia da cytomegalovirus, salvo per la remota

possibilità di trasmetterla con una trasfusione, o una candidosi generalizzata o una pneumocistosi, ma si possono fare delle diagnosi precoci e quindi intervenire con terapia appropriata, se si stabilisce un corretto sistema di sorveglianza dell'esposto al rischio e del malato. Sopra tutto per quanto riguarda i malati si deduce una diversa evoluzione delle infezioni associate a seconda che derivino da occasionali aggressioni legate con altri fattori, come le sepsi stafilococciche da nutrizione parenterale che guariscono definitivamente, o quelle legate con deficit più o meno specifici del sistema immunitario, come una pneumocistosi o una criptococcosi, che guariscono clinicamente ma non microbiologicamente e richiedono terapie di mantenimento. Queste ultime devono sopra tutto richiamare la nostra attenzione sull'importanza di una precoce diagnosi e terapia, perchè ad esse si deve probabilmente il continuo aggravamento della malattia di base.

L'individuazione di una terapia specifica anti H.I.V., che elimini il virus e, portando alla completa guarigione, elimini anche la mortalità per patologia associata, è ovviamente il fine principale da perseguire, un fine che sembra però ancora lontano, data la generale difficoltà di terapia delle malattie virali. E' da perseguire quindi come scopo valido, forse più facile e certamente di effetto immediato, il miglioramento delle terapie per le malattie associate. In effetti, almeno per le malattie batteriche, fungine e parassitarie che abbiamo passato in rassegna, esistono agenti terapeutici generalmente efficaci, ma la cui efficacia si riduce notevolmente nei portatori di H.I.V. E' necessario sviluppare schemi terapeutici capaci di eliminare l'agente infettivo dando guarigione microbiologica anche quando esista un deficit immunitario specifico. Potremo allora verificare se eliminando le morti per patologia associata non esista, almeno in un certo numero di casi, la possibilità di un superamento immunitario della malattia da H.I.V.

## Bibliografia

Alsip G.R., Ench Y., Sumaya C.V. & Boswell R.N. - Increased Epstein-Barr virus DNA in oropharyngeal secretions from patients with AIDS, AIDS-related complex, or asymptomatic human immunodeficiency virus infections. *J. Inf. Dis.* 157: 1072-1076. - 1988.

Anderson M.J., Kidd I.M., Jones S.E. et al. - Parvovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 102: 275 - 1985.

Andiman W.A., Martin K., Rubinstein A. et al. - Opportunistic Lymphoproliferation associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. *Lancet* 2/8469-8470, 1390-1393 - 1985.

Anselmo M., Dodi F., et al. - Sindrome da Immunodeficienza acquisita: casistica personale. *Gior. Mal. Inf.* 39: 1140-1142 - 1987.

Babajews A., Poswillo D.E. & Griffin E. - Acquired immune deficiency syndrome presenting as recalcitrant Candida. *Brit. Dental J.* 159: 106-108 - 1985.

Balthazar E.J., Megibow A.J., Fazzini E. et al. - Cytomegalovirus colitis in AIDS: radiographic findings in 11 patients. *Radiology.* 155: 585-589 - 1985.

Baltazar E.J., Megibow A.J. & Hulnick D.H. - Cytomegalovirus esophagitis and gastritis in AIDS. *Am. J. Roentgenol.* 144: 1201-1204 - 1985.

Baxby D. & Hart C.A. - Cryptosporidiosis. *Brit Med. J.*, 298: 1148 - 1984.

Bennet M., Baxby D., Blundell N., Gaskell C.J. & Kelly D.F.- Cryptosporidiosis in the domestic cat. *Vet. Rec.*, 116.: 73-74 - 1985.

Bleiweiss I.J., Pervez N.K., Hammer G.S. & Dikman S.H. - Cytomegalovirus induced adrenal insufficiency and associated renal cell carcinoma in AIDS. *Mt. Sinai J. Med.* 53: 676-679 - 1986.

Bonner J.R., Alexander W.J. et al. - Disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Inter. Med.* 144: 2178-2181 - 1984.

Bossen A.N. & Britt E.M. - Cryptosporidiosis in the immunocompetent patient. *J. Med.* 313: 1019 -New Eng. 1985.

Branniman D.A. et al. - Coccidiomycosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Inter. Med.* 106: 372-379 - 1987.

Britton C.B., Mesa-Tejada R., Fenoglio C.M. et al. - A new complication of AIDS: Thoracic myelitis caused by herpes simplex virus. *Neurology.* 71: 1071-1074 - 1985.

Bussone G., Mantia L., Parati E.A. et al. - Cryptococcal meningoencephalitis. Case report and review of Italian literature. *Eur. Neurol.* 25: 256-261 - 1986.



- Cacoub P., Deroy G., Baumelou A. et al. - Acute renal failure induced by foscarnet: 4 cases. *Clin. Nephrol.* 29: 315-318 - 1988
- Carter T.R., Cooper P.H., Petri W.R. Jr. - Pneumocystis carinii infection of the intestine in a patient with acquired immune deficiency. *Am. J. Clin. Path.* 89: 679-683 - 1988.
- Casemore D.P., Jessop E.G., Douce D. & Jackson F.B. - Cryptosporidium, plus campylobacter: an outbreak in a semi-rural population. *J. Hyg.* 96: 95-105 - 1986.
- Chachoua A., Dieterich D., Krasinski et al. Ganciclovir in treatment of cytomegalovirus. *Ann. Intern. Med.* 107: 133-137 - 1987
- Chandler F.W. - Pathology of the mycoses in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Curr. Topics Med. Myc.* 1: 1-33 - 1985.
- Chandrasekar P.H., Molinari J.A. - Oral candidiasis: forerunner of acquired immunodeficiency syndrome? *Oral Sur. Oral Med. and Oral Path.* 60: 532-534. 1985.
- Chiodini R. - Overview of data suggesting a mycobacterial aetiology of Crohn's disease. Meeting of Crohn's Disease. Milano, June 10, 1988.
- Cohen P.R., Beltrani V.P., Grossman M.E. - Disseminated herpes zoster in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.* 84: 1076-1080 - 1988.
- Colonello F. - Infezione HIV. Clamori e grida volgenti al sussurro. *Giorn. Mal. Inf. Parass.* 39: 638-639 - 1987.
- D'Arca S.U. - AIDS. Attualità e prospettive. - *N. Ann. Ig. Microbiol.* 38: 1-13 - 1987.
- Diamond R.D., Bennett J.H. - Disseminated cryptococcosis in man: decreased lymphocyte transformation in response to *Cr. neoformans*. *J. Inf. Dis.* 127: 694-697 - 1973.
- Dietrich P.V., Pugin P., Regamey C., Bille J. - Disseminated histoplasmosis and AIDS in Switzerland. *Lancet* 2/ 502: 752 - 1986.
- Di Pisa G. - Tuberculosi oggi e AIDS-Hospital Management. 8: 16-17 - 1987.
- Dix R.D., Bredesen D.E., Erlich K.S., Mills J. - Recovery of Herpesviruses from cerebrospinal fluid of immunodeficient homosexual men. *Ann. Neurol.* 18: 611-614 - 1985.
- Dorflerr I., Eisenhut C., Geissler et al. - Zytomegalovirusinfektionen als Ursache von Darmperforationen. *Klin. Wochenschr.* 66: 69-74 - 1988.
- Dupont B. - Candidose et mycoses systemiques au cours du syndrome de l'immunodeficiency acquise. *Bull. S. F. M. M.* 17: 51 - 1988.
- Esposito R. - Com. personale.
- Fackler J.C., Nagel J.E., Adler W.H. et al. - Epstein-Barr virus infection in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 139: 1000-1004 - 1985.
- Ferly-Therizol M., Ehouman A., Colin S. et al. - Cryptococcose bifocale: pseudotumeur pulmonaire et méningite latente. *Bull. S.F.M.M.* - 1986.

- Fisher B.K., Warner L.C. - Cutaneous manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. *Int. J. Dermatology* 26: 615-630 - 1988.
- Fischl M.A., Dickinson G.M., Sinave C. e al. Salmonella bacteriemia as manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Int. Med.* 146: 113-115 - 1986.
- Flaegstad T., Permin H., Husebek A. et al. - BK infection in patients with AIDS. *Scand. J. Inf. Dis.* 20: 145-150 - 1988.
- Forgacs P., Tarshis A., Ma P., Federman M., Mele L., Silverman M.L. & Shea J.A. - Intestinal and bronchial cryptosporidiosis in an immunodeficient homosexual man. *Ann. Internal Med.* 99: 793-794 - 1983.
- Friedman-Kien A.E., Lafleur F.L., Gendler E. et al. - Herpes zoster: a possible early sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. *J. Am. Acad. Dermatol.* 14: 1023-1028 - 1986.
- Galli M. & Esposito R. - Più frequente l'assalto delle micosi nell'esperienza milanese. *Giorn. Med.* 4 (10), 13 - 1988.
- Garavelli P.L., Orsi P.G., Azzini M. - Malaria di importazione in un paziente HIV positivo. *Gior. Mal. Inf.* 39: 1265 - 1987.
- Garcia L.S., Bruckner D.A., Brewer T.C. & Shimizu R.Y. - Techniques for the discovery and identification of *Cryptosporidium* oocysts from stool specimens. *J. Clin. Microbiol.* 18: 185-190 - 1983.
- Garcia L.S., Brewer T.C. & Bruckner D.A. - Fluorescence detection of *Cryptosporidium* specimens by using monoclonal antibodies. *J. Clin. Microbiol.* 25: 119-121 - 1987.
- Genchi C., Hermon J., Sangalli G. & Traldi G. - La criptosporidiosi del vitello, fattore determinante della diarrea neonatale. *Praxis Vet.* 3: 5-8 - 1984.
- Genchi C. & Leoni A. - La criptosporidiosi, patologia emergente dell'allevamento intensivo del bovino. *Obiettivi e Documenti Vet.* 4: 17-23 - 1985.
- Giacobbi D., Gignolo G., Gaiottino F., Do D. - Nostra esperienza in tema di infezione da virus HTLV III e AIDS. *Gior. Mal. Inf.* 39: 1088-1093 - 1987.
- Giovannini P. & Lucchini A. - Surveillance of infections in AIDS. In: *AIDS and blood transfusion*, Ed. Minerva Med., Torino - 1986, 95.
- Göbel E. - Progress in diagnosis and treatment of cryptosporidiosis (in man and animals). Abstracts of the Vth European Multicolloquium of Parasitology, Budapest, September 4-9:72 - 1988.
- Goglio A. et al. - Tuberculosis disseminata con *Myc. bovis* in un soggetto deceduto per sindrome immunodepressiva. *Microb. Med.* 1 - 1989, in corso di stampa.
- Gottlieb M.S., Schroff R., Schanker H.M., Weisman J.D., Thim Fan P., Wolf R.A. & Saxon A. - *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *New. Engl. J. Med.* 305: 1425-1431 - 1981. - *Morb. Mort. Wkly Rep.* 30: 250-252 - 1981.
- Greco D. - Comunicazione personale - 1988.
- Grossniklaus H.E., Frank K.E., Tomsak R.L. - Cytomegalovirus retinitis and optic neuritis in acquired

- immune deficiency syndrome: report of a case. *Ophthalmology*. 94: 1601-1604 - 1987.
- Gupta S., Ellis M., Cesario T. et al. - Disseminated cryptococcal infection in patient with hypogammaglobulinemia and normal T cell function. *Am. J. Med.* 82: 129-131 - 1987.
- Harari M.D., West B. & Dwyer B. - Cryptosporidium as a cause of laryngotracheitis in an infant. *Lancet* i, 1207 - 1986.
- Hazelhurst J.A., Vismer H.F. - Histoplasmosis presenting with unusual skin lesion in acquired immunodeficiency syndrome. *Br. J. Dermat.* 113: 345-348 - 1985.
- Heine J. - Eine einfache Nachweismethode für Kryptosporidien im Kt. 29: 324-327 - 1982.
- Henocechowicz S., Mustafa M., Lawrinson W.E. et al. - Cardiac aspergillosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Cardiology*. 55: 1239-1240 - 1985.
- Henriksen S.A. - Staining of Cryptosporidia by a modified Ziehl-Neelsen technique. *Acta Vet. Scand.* 22: 594-596 - 1981.
- Hernandez et al. - Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in a Haitian man with the acquired immunodeficiency syndrome. *Int. J. Dermat.* 25: 117-118 - 1986
- Hoffken G., Lode H., Dissmann T. et al. - Pulmonale Komplikationen beim Erworbenen Immundefektsyndrom. Ergebnisse einer prospektiven Untersuchungen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 113: 755-762 - 1988.
- Hojlyn N., Holten-Anderson W. & Jepsen S - Cryptosporidiosis: a case of airborne transmission. *Lancet*, i: 271-272 - 1987.
- Huang C.T., McGarry T. et al. - Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Report of 5 cases from a non-endemic area. *Arch. Inter. Med.* 147. 1181-1184 - 1987.
- Jacobson M.A., Gellerman H e Chambers H. Staphylococcus aureus bacteriemia and recurrent staphylococcal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex. *AM. J. Med.* 85/2: 172-176 - 1988
- Jacobson M.A., Cello J.P., Sande M.A. - Cholestasis and disseminated cytomegalovirus disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.* 84: 218-224 - 1988.
- Johnson P.C., Sarosi G.A. Septimus E.J., Satterwhite T.K. - Progressive disseminated histoplasmosis in patients with the AIDS. *Seminar Resp. Inf.* 1: 18 - 1986.
- Jokipii L., Pohjola S. & Jokipii A.M.M. - Cryptosporidiosis: a frequent finding in patients with gastrointestinal symptoms. *Lancet* ii: 385-361 - 1983.
- Kalb R.E., Grossman M.E. - Chronic perianal herpes simplex in immunocompromised hosts. *Am. J. Med.* 80: 486-490 - 1986.
- Kamani N., Lightman H., Leiderman I., Krilov L.R. - Pediatric acquired immunodeficiency syndrome-related complex: Clinical and immunologic features *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7: 388 - 1988.
- Kamani N., Kennedy J., Brandsma J. - Burkitt lymphoma in a child with human immunodeficiency virus infection. *J. Pediatr.* 112:241-244 - 1988.

- Klatzman D., Gluckman J.C. The pathophysiology of HIV infection: a complex pathway of host-virus interaction. *Ann. Inst. Pasteur Vir.* 138: 21-29 - 1987.
- Koppel B.S., Wormser G.P., Tuchmen A.J. et al. Central nervous system involvement in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neurol. Scand.* 71: 337-353 - 1985.
- Krasinsky K., Borkowsky W., Bonk S. et al. - Bacterial infection in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7: 323-328 - 1988.
- Kubin M., Slosàreck M., Stanková M. & Dolecková V. - The participation of *Mycobacterium xenopi* in a fatal case of AIDS. *Eur. Soc. Microb. N° 28.* Lisboa, Portugal. - July 1988.
- Lambertus M.W., Mathisen G.E. - *Mycobacterium marinum* infection in a patient with cryptosporidiosis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis.* 42: 38-40 - 1988.
- Lasser K.H., Lewin K.J. & Rynning F.W. - Cryptosporidial enteritis in a patient with congenital hypogammaglobulinemia. *Human Pathol.*, 10: 234-240 - 1979.
- Levine N.D. - Taxonomy and review of coccidian genus *Cryptosporidium* (Protozoa, Apicomplexa) *J. Protozool.* 31: 94-98 - 1984.
- Lim T.S., Murphy J.M. - Transfer of immunity to *Cryptococcus* by T-enriched splenic lymphocytes from *Cr. neoformans* sensitized mice. *Inf. Imm.* 30: 5-11 - 1980.
- Loning T., Henke R.P., Reichart P. & Becker J. - In situ hybridization to detect Epstein-Barr virus DNA in oral tissues of HIV-infected patients. *Virchows Arch. Abt A.* 412: 127-133 - 1987.
- Ma P., Kaufman D.L., Helmick C.G., O'Souza A.J. & Navin T.R. - Cryptosporidiosis in tourists returning from the Caribbean. *New Eng. J. Med.* 312: 647-648 - 1985
- Ma P. & Soave R. - Three-step stool examination for cryptosporidiosis in homosexual men with protracted watery diarrhoea - *J. Inf. Dis.* 147: 824-828 - 1984.
- Ma P., Villanueva T.G., Kaufman D. & Gilloley J.F. - Respiratory cryptosporidiosis in the acquired immune deficiency syndrome. *J.A.M.A.* 252: 1298-1301 - 1984.
- Maayan S., Wirsner G.P., Widerhorn J. et al. - *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.* 83: 945-948 - 1987.
- Macher A.M. - The Pathology of AIDS. *Pub. He. Rpt.* 103: 246-254 - 1988.
- Macher A., Rodriguez M.M. et al. - Disseminated chorioretinitis due to *H. capsulatum* in a patient with the AIDS. *Ophthalmology.* 92: 1159-1164 - 1985.
- Mandell W., Golberg D.M., Neu H.C. - Histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.* 81: 974-978 - 1986.
- Mandler F., Penati V. & Lacchini C. - Frequenza ed identificazione dei micobatteri non tubercolari. Valutazione su 70063 colture. *Med. Toracica.* 7: 205-208 - 1985.
- Mandler F., Penati V. & Lacchini C. - Micobatteri non tubercolari: problematiche attuali. *Lotta c. Tbc e malattie App. resp.* - 1988, in corso di stampa.

- Mann J.M. - The epidemiology of LAV/HTL-III in Africa. *Ann. Inst. Pasteur Virology*. 138: 113-118 - 1987.
- Mascola L., Lieb L., Chiu J. et al. - Listeriosis: An uncommon opportunistic infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *A. J. Med.* 84: 162-164 - 1988.
- Mata L., Bolanos H., Pizarro D. & Vives M. - Cryptosporidiosis in children from some highland Costa Rican rural and urban areas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 33: 24-29 - 1984.
- Mayoral F., Penneys N.S. - Disseminated histoplasmosis presenting as a transepidermal disorder in an AIDS victim. *J. Am. Acad. Dermat.* 21: 534-535 - 1985.
- McCullough P.C., Cole R.P. - Prognostic indicators in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and respiratory infection. *Respiration*. 50: 286-293 - 1986.
- McGowan K., Deneke C.F., Thone G.M. & Gorbach S.L. - *Entamoeba histolytica* cytotoxin: purification, characterization, strain virulence, and protease activity. *J. Inf. Dis.* 146: 616-625 - 1982.
- Meisel J.L., Perera D.G., Meligro B.S. & Rubin M.D. - Overwhelming watery diarrhoea associated with *Cryptosporidium* in an immunosuppressed patient. *Gastroenterology*. 70: 115-116 - 1976.
- Melbye M., Grossman R.J., Goedert J.J. et al. - Risk of AIDS after herpes zoster. *Lancet*. 1/8535, 728-730 - 1987.
- Mildvan D., Solomon S. - A clinical definition of HIV associated disease. *Ann. Inst. Pasteur Vir.* 138:119-123 - 1987.
- Ministero della Sanità - Circol. N° 5 (13.2.1987): D.M. 23.11.1986. Elenco delle malattie infettive sottoposte a denuncia obbligatoria. *Gazz. uff. N° 48: 30-35. - 27.2.1987.*
- Ministero della Sanità - Dossier AIDS. Le iniziative del Ministero della Sanità per la lotta all'AIDS. *ISIS Informaz. St. Inter. Sanit.* 11, (suppl. al n. 12) 1-17. - 1988.
- Moon H.W., Schwartz A., Welch M.L., McCann P.P. & Runnels P.L. - Experimental fecal transmission of human cryptosporidiosis to pigs, and attempted treatment with ornithine decarboxylase inhibitor. *Vet. Path.* 19: 700-707 - 1982.
- Moon H.W., Woode G.N. & Ahrens F.A. - Attempted chemoprophylaxis of cryptosporidiosis in calves. *Vet. Rec.* 110: 181 - 1982.
- Musial C.F. Tice L.S. & Stockmann L., Roberts G.L. - Identification of *Mycobacteria* from culture by using Gen Probe Rapid Diagnostic System for *Myc. avium* complex and *Myc. tuberculosis* complex - *J. Clin. Microb.* 26: 10, 2120-2133 - 1988.
- Newman T.G., Soni A. et al. - Pleural cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*. 91: 459-461 - 1987.
- Niedt G.W., Schinella R.A. - Acquired immunodeficiency syndrome. Clinico-pathologic study of 56 autopsies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 109: 727-734 - 1985.
- Nime F.A., Burek J.D., Page D.L., Holscher M.A. & Yardley J.H. - Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. *Gastroenterology*. 70: 592-598 - 1976.

- O'Donnel cit. De Carneri. Parassitologia Generale ed umana. Editrice Ambrosiana. Milano - 1986.
- Orenstein J.M. e Jannotta F. Immunodeficiency virus and papovavirus infections in acquired immunodeficiency syndrome: an ultrastructural study of three cases. *Hum. Pathol.* 19/3: 350-361 - 1988.
- Payan et al. - Changes in immunoregulatory lymphocyte population in patients with histoplasmosis. *J. Clin. Immun.* 4: 98-107 - 1984.
- Peeter P., Depré G. et al. - Disseminated african histoplasmosis in a white heterosexual male patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Mykosen.* 30: 449-453 - 1987.
- Penneys N.S., Hicks B. - Unusual cutaneous lesions associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 13: 845-852 - 1985.
- Perani V. Moioli F., Raglio A. Goglio A. et al. - Infezioni da salmonella in pazienti con AIDS: considerazioni in merito a sei casi. *Micr. Med.* 3: 105-106 - 1988.
- Perniciaro C., Peters M.S. - Tinea facialis mimicking seborrheic dermatitis in a patient with AIDS. *New Engl. J. Med.* 314: 315-316 - 1986.
- Pervez N.K., Kleinerman J. et al. - Pseudomembranous necrotizing bronchial aspergillosis. A variant of invasive aspergillosis in a patient with emophilia and acquired immunodeficiency syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.* 131: 961-963 - 1985.
- Pohjola S. - Negative staining method with nigrosin for the detection of cryptosporidial oocysts: a comparative study. *Res. Vet. Sci.* 36: 217-219 - 1984.
- Richard J.C., Sorotzin R.A., James R.E. - III Cutaneous manifestations of disseminated coccidioidomycosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Inter. Med.* 106: 372-379 - 1987.
- Radin D.R., Fong T.L. et al. - Monilial enteritis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Roentgenology.* 141: 1289-1290 - 1983.
- Rahaman A.S.M.H., Sanyal S.C., Al-Mahmud K.A., Sobban A., Hossain K.S. & Anderson B.C. - Cryptosporidiosis in calves and their handlers in Bangladesh. *Lancet* ii: 221 - 1984.
- Rechavi G., Ben Bassat I., Berkowicz et al. - Molecular analysis of Burkitt leukemia in two hemophilic brothers with AIDS. *Blood.* 70: 1713-1717 - 1987.
- Redfield R.R., Wright D.C., James W.D. et al. - Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *New England. J. Med.* 316: 673-676 - 1987.
- Rene E., Marche C., Regnier B. et al. - Manifestations digestives du syndrome d'immunodeficiency acquise (SIDA): Etude chez 26 patients. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 9: 327-335 - 1985.
- Robin H.S. - Immunological aspects of AIDS. In Menitove J.E. e Kolins E. ed. *Am. Ass. Blood Banks*; Arlington, Va - 1986.
- Robinson G., Wilson S.E., Williams R.A. - Surgery in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Surg.* 122: 170-175 - 1987.
- Rondanelli E.G. & Scaglia M. - Opportunistic infections in AIDS patients. In: *AIDS and blood transfusion*, Ed. Minerva Med., Torino. 27-37 - 1986.

- Rosemberg N.L., Hochberg F.H., Miller G., Kleinschmidt-De Masters B.K. - Primary central nervous system lymphoma related to Epstein-Barr virus in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ann. Neurol.* 20: 98-102 - 1986.
- Rosenthal P.J., Chaisson R.E., Haadley W.K., Leech J.H. - Rectal Leishmaniosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.* 84: 307-309 - 1988.
- Rouillon A. - La tubercolosi oggi nel mondo. 2a Conf. It. Med. Resp. - Roma, 3-7 maggio 1988.
- Roux P., Feuilhade de Chauvin M., et al. - Interet de la recherche sistematique d'antigene serique cryptococcique au cours de SIDA. à propos d'un case de cryptococcose disseminée asintomatique. *Bull. S.F.M.M.* 15: 361-364 - 1986.
- Samaranayake L.P. Oral candidosis in AIDS. *Br. Dental. J.* 157: 342-343 - 1984.
- Sandor E.V., Millman A., Crosson T.S., Mildvan D. - Herpes zoster ophtalmicus in patients at risk for the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am. J. Ophthalmology.* 101: 153-155 - 1986.
- Scaglia M., Senaldi G., Di Perri G. & Minoli L. - Unusual low-grade cryptosporidial enetritis in AIDS: a case report. *Infection* 14: 43-44 - 1986.
- Scaglia M., Strasselli M., Gatti S., et al. - Polmonite da Pneumocystis carinii nel paziente AIDS . *G. Mal. Inf.* 39: 561 - 1987.
- Schaffner A. - Acquired immunodeficiency syndrome: is disseminated aspergillosis predictive of underlying cellular immunodeficiency? *J. Inf. Dis.* 149: 828-829 - 1984.
- Soave R. & Ma P. - Cryptosporidiosis - travellers' diarrhoea in two families. *Achiv. Internal Med.* 145: 70-72 - 1985.
- Sorice F., Catania S., Rossi F., et al. - AIDS e infezioni opportuniste. *G. Mal. Inf.* 39: 290-290 - 1987.
- Spehen J., Schonbeck S., Koperski K., Butzow G.H. - Atypische Anisiakis bei Erworbenem Immunodefektsyndrom. *Dtsch. Med. Wochen.* 113: 983-984 - 1988.
- Stenderup A., Schonheyder H. - Mycoses complicating AIDS. *Microb. Sciences.* 1: 219-233 - 1984.
- Sterling C.R., Seegar K. & Sinclair N.A. - Cryptosporidium as a causative agent of travellers' diarrhoea. *J. Inf. Dis.* 153: 380-381 - 1986.
- Sumaya C.V., Boswell R.N., Ench Y. et al. - Enhanced serological and virological findings of Epstein-Barr virus in patients with AIDS and AIDS-related complex. *J. Infect. Dis.* 154: 864-870 - 1986.
- Suttman U., Williers H., Gerdelmann R. et al. Cytomegalovirus infection in HIV1-infected individuals. *Infection.* 16: 111-114 - 1988.
- Tavitian A., Raufman J.P., Rosenthal L.E. - Oral candidiasis as a marker of esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Inter. Med.* 104: 54-55 - 1986.
- Taylor M.N., Baddow L.M., Alexander J.R. - Disseminated histoplasmosis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J. Med.* 77: 579-580 - 1984.
- Traldi G., Cozzi B., Scarabelli S., Tozzi F. & Genchi C. - Infezione sperimentale da Cryptosporidium

- parvum nel ratto e nel topo. *Atti Soc. It. Sci. Vet.* 40 (2): 1029-1031 - 1986.
- Tucker T., Dix R.D., Katezen C. et al. - Cytomegalovirus and herpes simplex virus ascending myelitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ann. Neurol.* 18: 74-79 - 1985.
- Tyzzer E.E. - An extracellular coccidium. *Cryptosporidium muris* (gen. et sp. nov.) of the gastric glands of the common mouse. *J. Med. res.* 23: 394-413 - 1910.
- Tzipori S. - Cryptosporidiosis in animals and humans. *Microbiol. Rev.* 47: 84-96 - 1983.
- Tzipori S. - Cryptosporidiosis in perspective. *Adv. Parasitol.* 27: 63-129 - 1988.
- Tzipori S., Angus K.W., Campbell I. & Gray E.W. - Experimental infection of lambs with *Cryptosporidium* isolated from a human patient with diarrhoea. *Gut* 23: 71-74 - 1982.
- Tzipori S., Campbell I. & Angus K.W. - The therapeutic effect of antimicrobial agents on *Cryptosporidium* infection in mice. *Australian J. Exp. Biol. Med. Sci.* 60: 187-190 - 1982.
- Tzipori S., Robertson D. & Chapman C. - Remission of cryptosporidiosis in an immunodeficient child with hyperimmune bovine colostrum. *Brit. Med. J.* 293: 1276-1277 - 1986.
- Ungar B.L., Soave R., Fayer R. & Nash T.E. - Enzyme immunoassay detection of immunoglobulin M and G antibodies to *Cryptosporidium* in immunocompetent and immunocompromised person. *J. Inf. Dis.* 153: 570-578 - 1986.
- Urmacher C., Myskowski P., Ochoa M., Kris M. & Safai B. - Outbreak of Kaposi's Sarcoma with Cytomegalovirus infection in young homosexual men. *Amer. J. Med.* 72: 569-575 -1982. *Morb. Mort. Wkly Rep.* 30: 305-306. - 1981.
- Van den Bossche H. ed. *Aspergillus and Aspergillosis*. 2nd Sym. Top. Mycology; Anversa - 1987.
- Weisburgher W.R., Hutcheon D.F., Yardly J.H., Roche J.C., Hillis W.D. & Charache P. - Cryptosporidiosis in an immunosuppressed renal-transplant recipient with IgA deficiency. *Am J. Clin. Path.* 72: 473-478 - 1979.
- West T.P., Papasian C.J., Park B., Parker S.W. - Adenovirus type 2 encephalitis and concurrent Epstein-Barr virus infection in an adult man. *Arch. Neurol.* 18: 74-79 - 1985.
- Wheat L.T., Rubin R.H. et al. - Systemic salmonellosis in patients with disseminated histoplasmosis. Case of macrophage blockade caused by *H. capsulatum*. *Arch. Inter. Med.* 147: 561-564 - 1987.
- Whymbey E., Golkd J.W.M. et al. - Bacteriemia and fungemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Inter. Med.* 104: 511-514 -1986.
- Wolff J.E., Little J.R. et al - Disseminated coccidioidomycosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Diag. Microb. Inf. Dis.* 5: 331-336 - 1986.



# Indice

Istruzioni per gli Autori.....	pag. 2
Editoriale.....	» 3
Il concetto di opportunismo.....	» 5
Malattie opportunistiche e sindrome da immunodeficienza acquisita .	» 9
L'importanza delle varie infezioni opportunistiche nell'AIDS .....	» 14
Infezioni batteriche in corso di AIDS (escluse le micobatteriosi) .....	» 22
Infezioni da gram positivi.....	» 23
Streptococchi.....	» 23
Stafilococchi.....	» 23
Listeria monocytogenes.....	» 23
Infezioni da gram negativi.....	» 24
Emofili.....	» 24
La Pseudomonas aeruginosa .....	» 24
Salmonelle .....	» 24
Gli anaerobi.....	» 24
AIDS tubercolosi, micobatteriosi.....	» 25
Le eziologie parassitarie .....	» 27
Pneumocystis carinii.....	» 28
Isospora belli .....	» 29
Giardia lamblia o intestinalis.....	» 29
Amebe .....	» 29
Leishmania .....	» 30
Gli elminti.....	» 30
Infezioni da Cryptosporidium.....	» 31
Toxoplasmosi del Sistema Nervoso Centrale .....	» 37
Le eziologie fungine .....	» 39
Candidosi .....	» 39
Criptococchi.....	» 40
Istoplasmosi .....	» 41
Coccidioidomicosi.....	» 42
Aspergillosi .....	» 42
Dermatofizie.....	» 42
Le eziologie virali .....	» 43
Herpes simplex.....	» 43
Herpes zooster .....	» 43
Cytomegalovirus .....	» 44

Virus di Epstein Barr..... »	44
Virus JC ..... »	45
Altri virus ..... »	45
Infezione contemporanea da HIV ed altri virus ..... »	45
Conclusioni e prospettive..... »	46
Indici di malattia da HIV..... »	46
Malattia di sortita ..... »	46
Malattia terminale ..... »	47
Profilassi della malattie associate associate all'AIDS ..... »	48
Bibliografia..... »	50
Indice ..... »	59
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio..... »	61

## Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio

1. Rasso S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rasso S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rasso S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rasso S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rasso S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La  $\beta$ -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rasso S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnassi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.

34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M., Gullo D.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Caffero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.

**Caleidoscopio**  
anno 8, numero 47

Rivista monografica di Medicina

**Direttore Responsabile**

Sergio Rassu  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
(079) 270464



**Editore**

Medical Systems S.P.A.  
Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)  
tel. (010) 808051(7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);  
Telex 270310 Ideal I.  
Telefax (010) 804661- 802257.

**Segretaria di Direzione**

Fiorella Gaggero

**Servizio Abbonamenti**

Franca Giordano

**Stampa**

G. Martelli Arte Grafica S.p.A  
Via Lungotorrente Secca, 12r - Tel. (010) 710241/2  
16163 Genova - S. Quirico

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare nel Gennaio 1990

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI  
Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4  
- 3/8/6 DPR 627/78)