www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio
*Italiano*

**Giovanni Orso Giacone, Daniela Zanella, Marina Ceretta**

# Il referto interpretativo in infettivologia

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

207

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - n° 207- Dicembre 2006 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Nuova ATA - Genova

# EMERGING INFECTIOUS DISEASES

EID Online

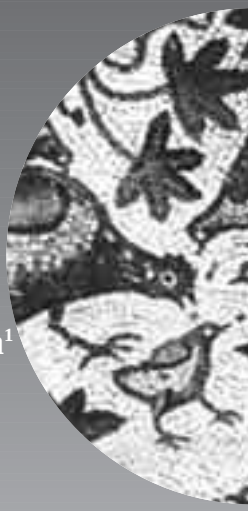
A Peer-Reviewed Journal Tracking and Analyzing Disease Trends

CDC

Edizione Italiana: Numero 0 - Luglio 2005

*Editore:* ... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Caleidoscopio
Italiano



**Giovanni Orso Giacone, Daniela Zanella[1], Marina Ceretta[1]**

*Laboratori di Analisi Cliniche di Rivoli (TO) -*
*[1]Laboratorio di Analisi Cliniche di Giaveno (TO)*

# Il referto interpretativo in infettivologia

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

207

... il futuro ha il cuore antico
MEDICAL SYSTEMS SpA

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

*INFORMAZIONI GENERALI. Caleidoscopio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.*

*TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.*

*FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.*

*BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:*

*1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.*

*2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.*

*Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi.*

*TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.*

*UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).*

*ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.*

*PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre il dattiloscritto, le fotografie, una copia del testo in formato .doc oppure .rtf, ed copia di grafici e figure in formato Tiff con una risoluzione di almeno 240 dpi, archiviati su CD in buste separate.*

*Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.*

*L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.*

*L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista Caleidoscopio rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).*

*Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al seguente indirizzo:*

*Restless Architect of Human Possibilities sas*
*Via Pietro Nenni, 6*
*07100 Sassari*

# Editoriale

Il titolo di questa monografia potrebbe in realtà essere ampliato perchè vuole soprattutto ridisegnare il ruolo del patologo clinico e dargli quei connotati moderni che lo svincolino da ruolo di semplice esecutore di esami il cui risultato finale è la produzione di un semplice numero. Il progetto è più ambizioso, è quello di riacquistare un ruolo centrale nella interpretazione del dato di laboraotorio e porsi come consulente del clinico nella interpretazione e nella progettazione del percorso diagnostico del paziente.

E' un'idea che ormai da anni anima le coscienze dei patologi clinici che sentono l'esigenza di affrancarsi da una vecchia visione del loro ruolo. Qualcuno ricorderà la presentazione del Dr. Alan Lloyd nel corso delle *LabAutomation* del 2003. Il dr Lloyd è Direttore dei Sistemi informatici della Sonic Healthcare presso il Douglass Hanly Moir Pathology. La prospettiva da cui aveva analizzato questo aspetto era ovviamente legata alla sua realtà, ovvero quella di un laboratorio che gestisce gli esami di circa 12.000 pazienti ogni giorno a Sydney, quindi la necessità di “automatizzare” almeno in parte questa fase finale del processo. In quell'occasione illustrò, i vantaggi dati dall'installazione di un sistema di refertazione intelligente dell'esame che può essere implementato alla fine del flusso di lavoro utilizzando l'autoverifica e l'espansione automatica degli esami (per esempio la ripetizione o l'inserimento di un nuovo dosaggio).

L'autoverifica è costituita da un sistema intelligente post-analitico su computer progettato per semplificare l'interpretazione del dosaggio. Questa si può basare su sistemi di regole oppure su reti neurali oppure sul riconoscimento di pattern. Nel primo caso si tratta semplicemente di una serie di regole che vengono seguite dal computer anche se richiedono un considerevole tempo per la programmazione, sono difficili da cambiare, gli algoritmi utilizzati possono crescere in maniera esponenziale e possono vericarsi delle condizioni che sfuggono al sistema. La rete neurale è invece un programma che mette a confronto i modelli. Quando viene chiesto di analizzare un dato sconosciuto, fornisce il commento che meglio si adatta dal confronto del dato con i modelli categorizzati nella propria rete “invisibile”.

Il software per il riconoscimento del “pattern” è uno dei sistemi più semplici e moderni per l'autoverifica. Ciascun dosaggio viene diviso in 16

"zone" che rappresentano una soglia decisionale, A seconda della zona dove il valore del dosaggio ricade, viene generato automaticamente il commento. Ciascuno commento è "unico" poichè non esiste la possibilità di sovrapposizioni di *pattern*. Questi *pattern* possono essere modificati e nuovi possono essere aggiunti man mano che il sistema li "apprende". In relazione al *pattern* il sistema pone in coda il risultato ed il commento per una revisione da parte del patologo. Il vantaggio di questo sistema è che non è necessario un software speciale, può essere impiegato facilmente e rapidamente.

L'autoverifica può essere utilizzata per una rapida valutazione e refertazione commentata dei dati analitici che sono all'interno del range di normalità, una rapida valutazione dei dati patologici per generare delle linee guida diagnostiche, per indentificare la tendenza dei dati che potrebbe diventare anormale e per identificare condizioni mediche "nascoste" basandosi sulla interpretazione automatica di dati complessi.

I vantaggi che questo comporta sono notevoli e comprendono la possibilità di ridurre il lavoro associato un una eventuale revisione di tutti i dati da parte di un operatore, riduce gli errori legati alla possibile svista di risultati patologici, aumenta la sicurezza per il paziente, migliora la qualità del laboratorio, riduce il *turnaround time* e finalmente aggiunge valore ai dato clinico che è proprio l'aspetto che costituisce un elemento qualificante di questa visione del patologo clinico. Il riconoscimento di questo ruolo potrà derivare solo da una qualificata proposizione di questo ruolo e sicuramente, se questo verrà fatto in maniera intelligente e con lo *spirit to serve* che dovrebbe caratterizzare le professioni sanitarie, potrà essere accettata, riconosciuta ed addirittura ricercata dallo stesso clinico che da questa impostazione potrà avere solo vantaggi perchè è riscontro quotidiano quanto scrivono gli autori che: "molte informazioni di laboratorio non vengono sufficientemente valutate, interpretate e utilizzate dai clinici".

**Sergio Rassu**

# Introduzione

In questi ultimi anni è stato dimostrato che molte informazioni di laboratorio non vengono sufficientemente valutate, interpretate e utilizzate dai clinici. La mancata reazione all'informazione di laboratorio e la sua scarsa utilizzazione nell'iter diagnostico e terapeutico sono sicuramente tra le maggiori cause di inappropriatezza.

Il laboratorio è sempre più portato a fornire risultati numerici, ottenuti da sistemi analitici che assicurano ormai una elevatissima qualità del dato. Questi risultati non sono però spesso esaustivi, in quanto per costituire un valido supporto al clinico richiedono per lo meno un commento o giudizio diagnostico, che anzi in alcuni casi potrebbe sostituire completamente il risultato numerico. Quindi il commento può essere indispensabile per la comprensione del risultato, anzi in molti casi potrebbe essere l'unica e fondamentale risposta.

Si tratta quindi in fase di validazione clinica di andare a verificare alcune tipologie di risultati numerici e integrarli o sostituirli con un commento. I sistemi di gestione informatica del laboratorio consentono di utilizzare commenti codificati che possono essere usati singolarmente o in associazione, oppure commenti liberi che possono essere scritti all'occasione. In alcuni casi il sistema informatico stesso, o sistema esperto, verificate alcune condizioni, può automaticamente inserire un commento.

Gli esami infettivologici richiedono necessariamente un referto che non si limiti ad esprimere una situazione numerica. Gli anticorpi di vario tipo e gli eventuali antigeni eventualmente presenti consentono una valutazione o giudizio diagnostico che in questa tipologia di esami dovrebbe sempre essere presente e costituire la vera interfaccia tra il laboratorio e il clinico.

Proprio per l'importanza della modalità di refertazione degli esami infettivologici, da diversi anni i cinque laboratori dell'ASL 5 del Piemonte (Rivoli, Giaveno, Collegno, Susa e Avigliana) hanno stabilito un protocollo comune operativo e di refertazione, che viene periodicamente aggiornato e che viene proposto in questa monografia.

Vorremmo prendere in esame le principali analisi infettivologiche, che per la frequenza della richiesta e la rilevanza clinica necessitano di un referto esaustivo, in particolare i test per la toxoplasmosi, la rosolia, il citomegalovirus, le epatiti A, B, C, l'HIV e la mononucleosi.

***Figura 1. L'ASL5 è la più grande del Piemonte: si estende infatti su un territorio che dalla periferia Ovest di Torino giunge sino al confine con la Francia, inglobando un bacino di utenza molto ampio. Esso è costituito dagli abitanti dei 56 Comuni facenti parte dell'Azienda, che complessivamente, raggiungono il numero di 370.000 unità (8% circa della popolazione regionale).***

# Toxoplasmosi

## Etiopatogenesi

La toxoplasmosi è un'infezione trasmessa da un protozoo (un minuscolo parassita degli animali) chiamato *Toxoplasma Gondii*, che può contagiare anche l'uomo. Perché ciò avvenga è necessario che le cisti del parassita vengano ingerite. Questo può accadere mangiando carne proveniente da un ani-

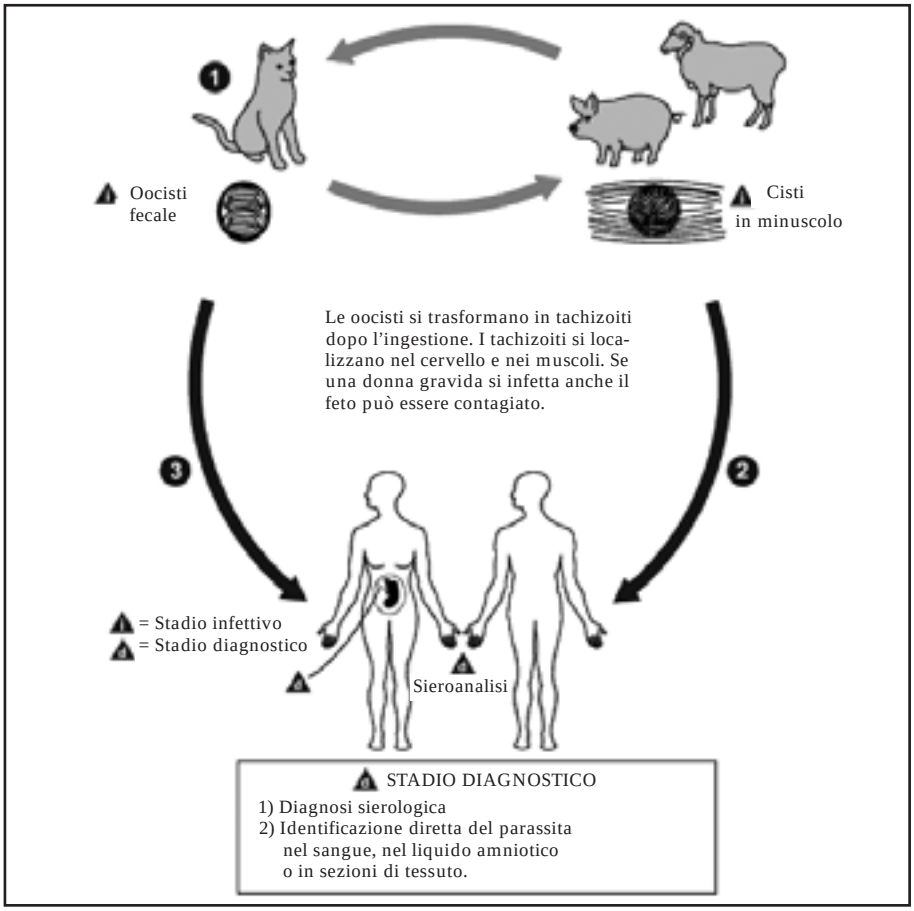
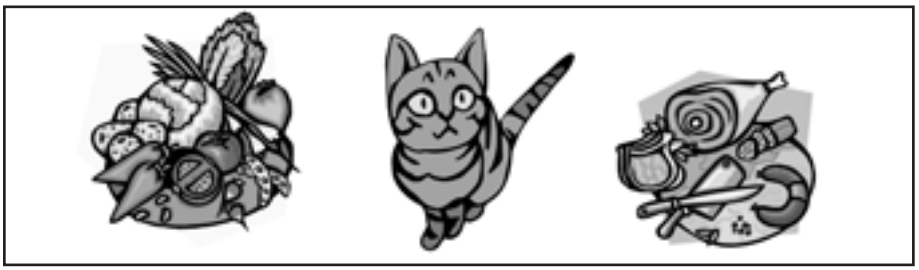



***Figura 2. Toxoplasmosi.***

male infetto, se questa non è ben cotta: è il caso che si verifica con maggiore frequenza, in una percentuale che va dal 30 al 60% dei casi. La carne, di qualsiasi natura sia (carni bianche o rosse, quindi non solo bovine, ma anche ovine, suine), non è l'unico alimento in cui il toxoplasma si può annidare. L'infezione, infatti, può essere trasmessa anche dalla frutta e dalla verdura, se consumate crude e non ben lavate. Infine, nel 6-7% dei casi è possibile contrarre la toxoplasmosi attraverso il contatto con terreno infetto (per esempio dedicandosi al giardinaggio) o con le feci di un animale infetto (gatto), in assenza di adeguate norme igieniche.



L'infezione evolve di solito in modo silente ed asintomatico; l'eventuale sintomatologia (febbricola e linfoadenopatia laterocervicale o raramente inguinale ed ascellare) ha decorso benigno non preoccupante.

I dati raccolti da studi prospettici dimostrano che l'incidenza e la severità della Toxoplasmosi congenita variano con il periodo nel quale è avvenuta l'infezione. Durante il primo trimestre di gravidanza l'infezione può essere trasmessa nel 15-25% dei casi al feto e può determinare aborto spontaneo o nascita di feto morto. Le infezioni del secondo trimestre si possono trasmettere nel 25-54% dei casi e possono causare idrocefalia e forme tardive di corioretinite (anche a distanza di anni). Nel terzo trimestre il rischio di infezione del feto aumenta al 65% ma, di solito, si ha una evoluzione asintomatica o una manifestazione clinica meno grave quale l'ittero neonatale per la sofferenza epatica e splenica.

Rarissima è la possibilità di trasmissione transplacentare nel caso in cui la madre abbia subito l'infezione due mesi prima del concepimento. Molto rara, infine, la possibilità di trasmissione dell'infezione al feto, da parte di madri che vanno incontro ad immunodepressione, per malattia o terapia (in questi casi la trasmissione sarebbe secondaria ad una riattivazione).

## Diagnosi di laboratorio

L'esame può essere richiesto specificatamente o far parte della sigla TORCH (Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus). Gli anticorpi anti Herpes si eseguono solo se specificati oltre la sigla.

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca senza anticoagulante nè separatore di siero (onde evitare interferenze con alcuni sistemi analitici).

Il siero verrà conservato routinariamente una settimana. Qualora sia di una gravida, una aliquota verrà congelata e conservata per tutta la durata della gravidanza.

Gli anticorpi sierici antitoxoplasma ricercati sono di due tipi:

- IgM, che compaiono per primi e possono quindi essere considerati marcatori di infezione in atto o recente, generalmente scompaiono dopo un anno. Per alcuni individui non si tratta di anticorpi sviluppati in seguito all'infezione, ma di anticorpi naturali. Si possono riscontrare falsi positivi in presenza di fattore reumatoide.

- IgG, che compaiono più tardivamente, permangono per tutta la vita dell'individuo, il loro titolo può aumentare in caso di infezione, reinfezione e riattivazione. Nei soggetti immunodepressi i risultati hanno valore puramente indicativo.

Si effettua quindi la determinazione degli anticorpi antitoxoplasmosi di tipo IgG e IgM con metodo immunoenzimatico.

**Test di screening di I° livello** (*per la diagnosi dell'infezione*) e il risultato viene così espresso:

1) anticorpi antitoxoplasmosi IgG: risultato quantitativo espresso in U.I. Qualora il valore sia superiore al limite alto del metodo (300 U.I.), la determinazione viene ripetuta su siero diluito (non si risponde >300).
2) anticorpi antitoxoplasmosi IgM: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo, dubbio / gray zone in base all'index.
3) giudizio diagnostico: vedi tab. 1.

| | *Anti toxo IgG* | *Anti toxo IgM* | *Giudizio diagnostico* |
|---|---|---|---|
| 1 | da 0 a 3 U.I. | - | Soggetto recettivo |
| 2 | da 3 a 5 U.I. | - | Soggetto scarsamente immune |
| 3 | oltre 5 U.I. | - | Soggetto immune |
| 4 | + | gray zone | Utile controllo fra 20 giorni |
| 5 | + (in aumento ad un 2° controllo) | gray zone | Probabile riattivazione sierologica |
| 6 | + | + | Probabile infezione in atto o pregressa. Utile controllo fra 20 giorni |
| 7 | + (in aumento ad un 2° controllo) | + | Infezione in atto |
| 8 | + (stabili ad un 2° controllo) | + o gray zone | Infezione pregressa con IgM residue |
| 9 | - | + o gray zone | Utile controllo fra 20 giorni |
| 10 | - (ad un 2° controllo) | + o gray zone | Probabile presenza di IgM aspecifiche. |
| 11 | + (in neonato sino al 6° mese) | - | Probabile presenza di ac materni |

***Tabella 1. Toxoplasmosi: giudizio diagnostico.***

Comportamento in caso di paziente gravida: nel caso 6 della Tabella 1, cioè in presenza di IgM positive e IgG positive a vario titolo senza storia clinica avvisare la paziente e inviare siero per test di avidità al centro di riferimento. Nel caso 9 avvisare la paziente ed eseguire IgM con altro metodo.

**Test di II° livello** (*per confermare e datare l'infezione*)

*Dosaggio delle IgA e dell'avidità delle IgG*

Il dosaggio delle IgA specifiche e il test di avidità delle IgG consentono nella maggior parte dei casi di confermare o meno l'eventuale infezione e di datare il probabile momento del contagio.

*Dosaggio delle IgA specifiche* (per la conferma di un'infezione recente)

La produzione delle IgA è incostante ma di solito inizia dopo la sintesi delle IgM e prima delle IgG. Inizialmente vi è un rapido incremento e successiva riduzione entro il 6°- 9° mese, più precocemente delle IgM: possono ricomparire dopo riattivazione, in assenza di IgM. I dati della letteratura evidenziano la presenza di IgA nell'87% dei casi all'esordio dell'infezione. La presenza contemporanea di IgA e di IgM permette di diagnosticare con discreta affidabilità una toxoplasmosi recente, acquisita negli ultimi sei mesi.

*Test dell'avidità delle IgG specifiche*

Si ritiene che il test dell'avidità delle IgG sia a tutt'oggi il metodo migliore per affrontare il problema della datazione dell'infezione e per ridurre il ricorso alla funicolocentesi. Il concetto di avidità è basato sul presupposto che in corso di prima infezione gli anticorpi che si formano abbiano poca affinità con l'antigene toxoplasmico con cui vengono a contatto. I legami risultano quindi deboli e sono facilmente rimossi dal lavaggio con urea. La percentuale di avidità delle IgG sarà tanto più bassa, tanto più recente potrà essere l'esordio dell'infezione. La letteratura internazionale è concorde nel ritenere che valori tra 0-15% di avidità siano da ascrivere alle infezioni acute datanti da non più di tre mesi.

**Test di III° livello** (*per accertare il possibile contagio fetale*)

Secondo i protocolli operativi, quando nella donna gravida, al I° controllo si rileva la presenza di IgM associato o meno a valori bassi di avidità delle IgG (< 30%), si consiglia di eseguire test di 3° livello presso un centro di riferimento noto per l'esperienza e l'affidabilità.

*Dosaggio di IgM ed IgA su sangue cordonale.*

Il campione di sangue cordonale viene ottenuto mediante una procedura molto delicata quale la funicolocentesi, eseguibile tra la 20° - 28° settimana di gestazione, da personale altamente specializzato visto il potenziale rischio di lesioni fetali (2%).

*Toxo-PCR.*

L'utilizzazione di metodiche PCR eseguite su liquido amniotico costituisce un test più sofisticato per accertare un possibile contagio fetale in madre con infezione recente o in atto.

www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio Italiano

**Maria Gabriella Mazzarello, Manuela Arata, Mascja Perfumo, Anna Marchese, Eugenio Agenore Debbia**

## Tubercolosi e micobatteri

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

204

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - n° 204- Settembre 2006 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Nuova ATA - Genova

# Rosolia

## Etiopatogenesi

La rosolia è un'infezione virale acuta dei bambini e degli adulti che caratteristicamente si presenta con esantema, febbre e linfoadenopatia e ha un ampio spettro di altre possibili manifestazioni. Tuttavia, un'alta percentuale di infezioni rubeoliche, sia nei bambini che negli adulti, è subclinica. Inoltre la malattia può assomigliare a un attacco lieve di morbillo e può causare artrite, specie negli adulti. La rosolia durante la gravidanza può portare all'infezione fetale, causando una varietà di malformazioni (rosolia congenita) in un'alta percentuale di feti infetti.

Il virus della rosolia, un togavirus, è l'unico membro del genere *Rubivirus* ed è strettamente correlato agli alphavirus. A differenza di questi agenti, tuttavia, esso non richiede un vettore per la trasmissione. Inoltre non vi è alcuna omologia di sequenze RNA tra il virus della rosolia e gli alphavirus.

Il virione della rosolia è composto da un capside interno di RNA elicoidale e proteina, circondato da un involucro contenente lipidi con un diametro di circa 60 nm. Le proteine strutturali associate al virus della rosolia sono E1 e E2 (glicoproteine transembrana dell'involucro) e C (la proteina del capside che circonda l'RNA virale). Solo un sierotipo è stato identificato.

Negli Stati Uniti, durante l'era prevaccinale, la rosolia era molto comune in primavera e molto spesso colpiva i bambini in età scolare; soltanto l'80-90% degli adulti era immune e le maggiori epidemie si presentavano ogni 6-9 anni. Negli Stati Uniti l'epidemia più recente si è verificata fra il 1964 e il 1965, quando furono riportati più di 12 milioni di casi di rosolia e più di 20.000 casi di rosolia congenita. Dall'introduzione del vaccino vivo attenuato, nel 1969, non si più verificate grandi epidemie; ne sono state riportate alcune circoscritte, in ambienti in cui individui suscettibili sono entrati in stretto contatto (per es. in scuole o luoghi di lavoro). Nel 1996, ai Center for Disease Control and Prevention (CDC) sono stati segnalati soltanto 213 casi di rosolia acquisita postnatale (la maggior parte in giovani adulti) e 2 casi di rosolia congenita confermata.

Sia sintomatica o subclinica, la rosolia è contagiosa, quantunque meno del morbillo. Il suo periodo di incubazione è di 18 giorni in media, con una oscillazione da 12 a 23 giorni. Il virus, che è diffuso in goccioline presenti nelle secrezioni respiratorie, infetta il tratto respiratorio e quindi il torrente ematico. Nelle infezioni acquisite dopo la nascita, il virus della rosolia è diffuso durante la fase prodromica e la diffusione dalla faringe può continuare per

circa una settimana dopo l'inizio della malattia. Malgrado l'alto titolo di specifici anticorpi neutralizzanti, i neonati con rosolia congenita possono rilasciare il virus della rosolia dalle vie respiratorie e dalle urine sino all'età di due anni. Questa escrezione solleva importanti questioni legate al controllo dell'infezione in ospedale e in ambienti di day-hospital. Soggetti recentemente immunizzati con vaccino vivo attenuato della rosolia non trasmettono il virus del vaccino ad altri, sebbene nella faringe possano essere riscontrati bassi titoli di virus.

Dopo l'infezione rubeolica si sviluppano sia anticorpi specifici sia un'immunità cellulo-mediata; entrambe le risposte immunitarie, probabilmente rivestono un ruolo significativo nella protezione contro un nuovo episodio. È comune una reinfezione asintomatica, localizzata a livello del tratto respiratorio, dopo riesposizione al virus, ma raramente è associata anche a viremia.

Il virus della rosolia è stato coltivato in corso di reinfezioni da secrezioni respiratorie. Durante la reinfezione materna può verificarsi l'infezione fetale, ma questa è estremamente rara per l'assenza di viremia materna in tali circostanze. Anche la viremia conseguente a reinfezione di individui immunizzati contro la rosolia è rara. Pertanto il livello attuale di rosolia congenita negli Stati Uniti è estremamente basso.

Non sono molte le conoscenze circa l'anatomia patologica della rosolia acquisita dopo la nascita, poiché la malattia è invariabilmente a risoluzione spontanea. Come quello del morbillo, l'esantema della rosolia è immunologicamente mediato; il suo inizio coincide con lo sviluppo di specifici anticorpi. La viremia può essere dimostrata per circa una settimana prima e finisce entro pochi giorni dopo l'inizio dell'esantema.

La causa del danno a cellule e organi nella rosolia congenita non è ben compresa. I meccanismi che sono stati prodotti per il danno fetale includono l'arresto in mitosi delle cellule, la necrosi tissutale senza infiammazione, il danno cromosomico. La crescita del feto può essere ritardata; altri quadri patologici possono includere un diminuito numero di megacariociti nel midollo, l'ematopoiesi extramidollare e la polmonite interstiziale.

**Rosolia acquisita dopo la nascita**: l'infezione acquisita dopo la nascita di solito da luogo a una malattia estremamente lieve o subclinica. Nei bambini è insolita una fase prodromica; gli adulti possono manifestare una malattia più grave, con brevi prodromi di malessere, febbre e anoressia. I principali sintomi della rosolia postnatale acquisita includono linfoadenopatia retroauricolare, cervicale e suboccipitale, febbre ed esantema. Quest'ultimo spesso inizia al volto e si diffonde al resto del corpo; è maculopapuloso ma non confluente, qualche volta è accompagnato da leggera rinite e congiuntivite e generalmente dura per 3-5 giorni. Può svilupparsi un enantema petecchiale del palato molle, noto come *macchie di Forschheimer*, ma non è specifico della rosolia. La febbre può essere assente del tutto o essere presente solo per alcuni giorni nella fase precoce della malattia.

Nella rosolia acquisita postnatale le complicanze non sono comuni; una superinfezione, l'artrite coinvolge più frequentemente dita, polsi e ginocchia, inizia a manifestarsi quando compare l'esantema e può necessitare di alcune settimane prima di risolversi. L'artrite cronica risultante dalla rosolia è estremamente rara. Il virus della rosolia è stato isolato dal liquido articolare durante l'artrite acuta, dal sangue periferico nell'artrite cronica. Un'altra complicanza della rosolia acquisita postnatale è l'emorragia, dovuta sia alla trombocitopenia che al danno vasale, che si presenta in 1 paziente su 3.000. La trombocitopenia può durare per settimane o mesi; essa può avere conseguenze a lungo termine se si verifica un sanguinamento in organi quali occhio e cervello.

Sia i bambini sia gli adulti possono sviluppare, dopo la rosolia, un'encefalite; l'incidenza è circa 5 volte minore dell'encefalite che segue il morbillo. Gli adulti sono colpiti più facilmente dei bambini e il tasso di mortalità di questa complicanza è del 20-50%. Una lieve epatite è una complicanza non frequente. I pazienti immunosoppressi non hanno un aumentato rischio di forme gravi di rosolia, come invece si osserva per il morbillo.

**Rosolia congenita**: un'infezione materna all'inizio della gravidanza può portare all'infezione fetale, con risultante rosolia congenita. I classici segni della rosolia congenita sono cataratta, malattia cardiaca e sordità, inoltre sono riportati in letteratura molti altri difetti. Queste anomalie includono segni e sintomi che possono essere transitori (come basso peso alla nascita, trombocitopenia, epatosplenomegalia, ittero e polmonite), permanenti (come sordità, stenosi polmonare, pervietà del dotto arterioso, glaucoma e cataratta) ed evolutivi (come ritardo mentale, diabete mellito e alterazioni del comportamento).

Il fattore più importante nella patogenicità del virus della rosolia per il feto è l'età gestionale al momento dell'infezione. L'infezione materna nel primo trimestre porta all'infezione fetale in circa il 50% dei casi; l'infezione materna precoce nel secondo trimestre porta all'infezione fetale in circa un terzo dei casi. Le malformazioni fetali non soltanto sono più comuni dopo l'infezione materna nel primo trimestre, ma tendono a essere più gravi e a coinvolgere più apparati. I feti infettati alla quarta settimana di gestazione possono sviluppare molti deficit, mentre in quelli infettati più tardi (per es. alla ventesima settimana) la sordità può essere l'unico sintomo.

## Diagnosi di laboratorio

L'esame può essere richiesto specificatamente o far parte della sigla TORCH (Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes solo se specificato oltre la sigla).

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca senza anticoagulante ne separatore di siero. Il siero verrà conservato routinariamente una settimana, qualora sia di una gravida, una aliquota verrà congelata e conservata per tutta la durata della gravidanza.

Si effettua la determinazione degli anticorpi antirosolia di tipo IgG e IgM con metodo immunoenzimatico e il risultato viene così espresso:

1) anticorpi antirosolia IgG: risultato quantitativo espresso in U.I. Qualora il valore sia superiore al limite alto del metodo (500 U.I.), la determinazione viene ripetuta su siero diluito (non si risponde >500).
2) anticorpi antirosolia IgM: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo, dubbio / gray zone in base all'index.
3) giudizio diagnostico: vedi tab. 2.

| | *Anti roso IgG* | *Anti roso IgM* | *Giudizio diagnostico* |
|---|---|---|---|
| 1 | da 0 a 10 U.I. | - | Soggetto recettivo |
| 2 | da 10 a 15 U.I. | - | Soggetto scarsamente immune |
| 3 | oltre 15 U.I. | - | Soggetto immune |
| 4 | - | gray zone | Utile controllo fra 20 giorni |
| 5 | - (2° controllo) | gray zone | Probabile presenza di IgM aspecifiche o cross reazione con altri antigeni virali |
| 6 | - | + | Utile controllo fra 20 giorni |
| 7 | + | + | Infezione in atto o vaccinazione recente utile controllo fra 20 giorni |
| 8 | + (stabili ad un 2° controllo) | + / gray zone | Infezione o vaccinazione pregressa con IgM residue |
| 9 | + (in aumento ad un 2° controllo) | + / gray zone | Infezione in atto |
| 10 | + (in neonato sino al 6° mese) | - | Probabile presenza di ac materni |

***Tabella 2. Rosolia: giudizio diagnostico.***

Comportamento in caso di paziente gravida: nel caso 6 della tabella II avvisare la paziente ed eseguire IgM con altro metodo. Nel caso 7, cioè in presenza di IgM positive e IgG positive a vario titolo senza storia clinica avvisare la paziente e inviare siero per test di avidità al centro di riferimento.

# Citomegalovirus

## Etiopatogenesi

Il Citomegalovirus (CMV) è un virus appartenente alla famiglia *Herpesviridae*, sottofamiglia *Betaherpesviridae*, virus caratterizzati dall'avere uno spettro d'ospite ristretto, un lento ciclo replicativo e la capacità di indurre una latenza in differenti tipi di cellule.

I virioni maturi hanno forma rotondeggiante con un diametro medio di circa 200 nm; presentano un involucro pericapsidico (envelope) acquisito da vacuoli derivati dall'apparato di Golgi nel citoplasma della cellula ospite o della membrana plasmatica della cellula stessa e un nucleocapside icosaedrico di circa 100 nm di diametro, formato da 162 capsomeri e avvolto da uno strato elettrodenso di materiale fibroso e granulare di natura proteica (matrice o tegumento). I virioni, a causa dello spessore variabile del tegumento, sono pleomorfi e il loro diametro può variare dai 150 ai 250 nm. Oltre ai virioni, vi sono altri due tipi di particelle aberranti chiamate:

1. “dense bodies” (DB) caratterizzati dall'avere dimensioni maggiori degli altri due tipi di particelle e dal fatto di non contenere nè il genoma del virus, né la struttura capsidica interna, ma solo alcune delle proteine virali unitamente ad alcune proteine cellulari;
2. “non infectious enveloped particles” (NIEP), non contenenti il genoma virale ma caratterizzati dalla presenza del capside e del tegumento con tutte le proteine virioniche.

Nell'infezione produttiva, l'espressione sequenziale del genoma virale è regolata temporalmente. I geni virali sono classificati in tre categorie: precocissimi, trascritti nelle prime tre ore dopo la penetrazione del virus, precoci dalle tre ore fino all'inizio della replicazione del genoma virale e tardivi dopo la replicazione genomica. Nel corso dell'esistenza, dal 40 all'80% degli individui nei paesi industrializzati e la quasi totalità degli individui nei paesi in via di sviluppo, vanno incontro ad infezione da CMV che, nei soggetti con buone funzioni immunitarie decorre, di norma, in modo asintomatico. Le infezioni sintomatiche sono appannaggio di determinate categorie di soggetti nei quali il sistema immunitario per motivi fisiologici (neonati o anziani) o per motivi farmacologici (nei soggetti sottoposti a trattamenti immunosoppressivi) o infine per motivi patologici (come nel caso di pazienti con infezione da HIV) non risponde adeguatamente agli stimoli antigenici.

Si ritiene che gli esseri umani siano l'unico reservoir per il CMV umano; la trasmissione avviene per contatto interumano diretto e più raramente indi-

retto. A causa della fragilità del virus ai fattori ambientali un contatto stretto è richiesto per il propagarsi orizzontale della infezione. Le fonti di infezione includono: secrezioni oro-faringee, urina, secrezioni cervicali e vaginali, sperma, latte materno, lacrime, feci, sangue. La propagazione dell'infezione è favorita dalla eliminazione molto prolungata del virus e dal fatto che la maggior parte delle infezioni decorre in modo asintomatico o paucisintomatico compatibile, quindi, con una normale vita di relazione del soggetto infetto.

L'infezione da CMV nei soggetti può essere il risultato di un'infezione esogena o endogena. Nel primo caso il virus infetta il soggetto ricevente dall'esterno attraverso un contatto diretto (tutte le secrezioni di un individuo in fase acuta di infezione contengono il virus) o attraverso, in caso di trapianto, l'organo o tessuto trapiantato oppure attraverso i leucociti nel sangue trasfuso. Ciò può avvenire in un individuo che non ha mai contratto l'infezione (si tratta quindi di una infezione primaria) oppure in un individuo che ha già contratto l'infezione (si tratta in questo caso di una infezione non primaria). Nel secondo caso (infezione endogena) il virus che si trova presente in forma latente in un tessuto o nei monociti, sotto pressione di stimoli differenti molti dei quali legati a cali nella risposta immune, soprattutto cellulo-mediata, può andare incontro ad una ripresa della fase replicativa (riattivazione) che si traduce in produzione di progenie virale. Ovviamente l'infezione endogena si attua solo in soggetti precedentemente esposti al virus, quindi si tratta sempre di un'infezione non primaria.

Sia nell'infezione esogena che endogena, dalle cellule di prima replicazione il virus diffonde alle cellule contigue e ciò si traduce in una diffusione localizzata dell'infezione all'interno di un organo e/o tessuto. Da questa sede il virus può arrivare fino all'endotelio ed iniziare a replicarsi nelle cellule endoteliali, cellule completamente permissive per la replicazione virale. Le cellule endoteliali infettate producono citochine e fattori chemoattrattivi che aumentano la capacità di adesione dei leucociti polimorfonucleati (PMNL) e dei monociti. Nei monociti adesi alle cellule endoteliali infette il virus penetra e instaura una fase di latenza con la trascrizione di alcuni mRNA precocissimi (in particolare della regione precocissima ie1/ie2). Dai PMNL il virus viene fagocitato, la proteina della matrice virale pp65 (ppUL83), provvista di forti segnali di trasporto intranucleare, viene rapidamente trasferita nei nuclei, mentre il resto della particella viene lentamente sottoposto a degradazione. In questo modo l'infezione da una fase di diffusione localizzata può passare ad una fase di disseminazione ematica più generalizzata.

**Infezioni perinatali da CMV**

Il neonato può infettarsi con il CMV al momento della nascita, durante il passaggio nel canale del parto, oppure per contatto postnatale con latte materno o altre secrezioni. Circa il 40-60% dei bambini nutriti al seno per

oltre un mese da madri sieropositive diventa infetto. Può anche verificarsi una trasmissione iatrogena attraverso trasfusioni di sangue nel neonato. Lo screening preventivo degli emoderivati prima delle trasfusioni nei neonati a basso peso sieronegativi o nelle donne incinte sieronegative diminuisce il rischio di infezione.

La maggior parte di bambini infettati al momento o dopo la nascita rimane asintomatica. Tuttavia, polmoniti interstiziali protratte sono state associate a un'infezione acquisita da CMV in periodo perinatale, particolarmente in bambini prematuri; occasionalmente si può osservare un'associazione dell'infezione da CMV con un'infezione da *Clamydida trachomatis*, *P. carinii* e *Ureaplasma urealyticum*. Si possono riscontrare uno scarso incremento ponderale, adenopatia, esantema, epatite anemia e linfocitosi atipica; l'escrezione del CMV spesso persiste per mesi e anni.

## Diagnosi di laboratorio

L'esame può essere richiesto specificatamente o far parte della sigla TORCH (Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes solo se specificato oltre la sigla). Il prelievo si esegue in provetta da siero secca senza anticoagulante nè separatore di siero. Il siero verrà conservato routinariamente una settimana. Qualora sia di una gravida, una aliquota verrà congelata e conservata per tutta la durata della gravidanza.

Si ricercano gli anticorpi di tipo G e M. La presenza di IgM specifiche è indice di infezione attiva, prima infezione o riattivazione. Si possono riscontrare false positività in presenza di fattore reumatoide od infezioni da VZV e EBV.

Si effettua quindi la determinazione degli anticorpi anticitomegalovirus di tipo IgG e IgM con metodo immunoenzimatico e il risultato viene così espresso:

1) anticorpi anticitomegalovirus IgG: risultato quantitativo espresso in U.I. Qualora il valore sia superiore al limite alto del metodo (250 U.I.), la determinazione viene ripetuta su siero diluito (non si risponde >250).
2) anticorpi anticitomegalovirus IgM: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo, dubbio / gray zone in base all'index.
3) giudizio diagnostico: vedi tab. 3.

| | *Anti cito IgG* | *Anti cito IgM* | *Giudizio diagnostico* |
|---|---|---|---|
| 1 | - | - | Soggetto recettivo |
| 2 | + | - | Soggetto immune suscettibile di infezione secondaria |
| 3 | + | + | Infezione in atto o rattivazione sierologica |

***Tabella 3. Citomegalovirus: giudizio diagnostico.***

Comportamento in caso di paziente gravida: nel caso 3 della tabella 3, cioè in presenza di IgM positive e IgG positive a vario titolo senza storia clinica avvisare la paziente e inviare siero per test di avidità al centro di riferimento.

**Test di II° livello per confermare e datare l'infezione nella sierologia del TORCH**

Nelle situazioni precedentemente segnalate in pazienti gravide si esegue presso il centro di riferimento il test di avidità delle IgG specifiche anti toxoplasmosi, antirosolia, anticitomegalovirus.

La % di avidità delle IgG sarà tanto più bassa quanto più recente è stato l'esordio dell'infezione. In base alla % di avidità si esprime il giudizio diagnostico (vedi tab. 4).

| *Avidità IgG* | *Risultato* | *Giudizio diagnostico* |
|---|---|---|
| debole | 0-20% | probabile inf. in atto o recente databile da non più di 3 mesi. Alto rischio inf. Fetale |
| intermedia | 20-30% | probabile inf. recente. Utile controllo fra 15 giorni. |
| Forte | > 30% | infezione pregressa databile con una elevata affidabilità a più di 4 mesi. Basso rischio. Rassicurare la paziente |

***Tabella 4. Interpretazione dei test di avidità e giudizio diagnostico.***

# Epatite A

## Etiopatogenesi

L'HAV è un virus a RNA della famiglia dei picornavirus. Si trasmette per via oro-fecale e causa danno epatico dopo un periodo di incubazione di poche settimane. L'RNA dell'HAV si trova nelle feci e nel plasma per la maggior parte del periodo precedente il manifestarsi della malattia, ma scompare subito dopo la comparsa della sintomatologia, quando compaiono anche gli anticorpi IgM (IgM anti-HAV) che permangono fino a 3-6 mesi dopo l'infezione (da 30 a 420 giorni, con un 13.5% di positivi dopo i 4 mesi). Gli anti-HAV totali persistono per lunghi periodi dopo l'infezione, anche per tutta la vita; la sieroprevalenza aumenta con l'età, variando dall'11% dei bambini con meno di 5 anni al 74% nei soggetti oltre i 50 anni. La vaccinazione induce sintesi anticorpale rilevabile entro 2-4 settimane dalla dose iniziale di vaccino fino a 5 anni dopo il termine dell'intero ciclo nel 99% dei casi.

## Diagnosi di laboratorio

Non sono disponibili metodi commerciali per l'antigene o per l'acido nucleico. Immunoelettromicroscopia e immunodosaggi sono stati usati per identificare l'HAV in filtrati fecali e altri campioni a scopo di ricerca o per indagini epidemiologiche.

Si effettua la determinazione degli anticorpi anti epatite A di tipo IgG e IgM con metodo immunoenzimatico e il risultato viene così espresso:

1) anticorpi anti epatite A IgG: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo
2) anticorpi anti epatite A IgM: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo
3) Si esprime il giudizio diagnostico: vedi tab. 5

Raccomandazioni: per la copertura immunitaria è sufficiente valutare il titolo anticorpale totale.

| *Anti HAV IgG* | *Anti HAV IgM* | *Giudizio diagnostico* |
|---|---|---|
| - | - | Soggetto recettivo |
| + | - | Soggetto immune |
| + | + | Infezione in atto |
| - | + | Probabile infezione in atto. Utile controllo fra 20 giorni |

***Tabella 5. Epatite A: giudizio diagnostico.***

# Epatite B (HBV)

## Etiopatogenesi

E' un virus a DNA appartenente alla famiglia degli hepadnavirus (fig.3). Tali virus si replicano sintetizzando un RNA intermedio che viene copiato usando l'enzima trascrittasi inversa per rigenerare i filamenti di DNA.

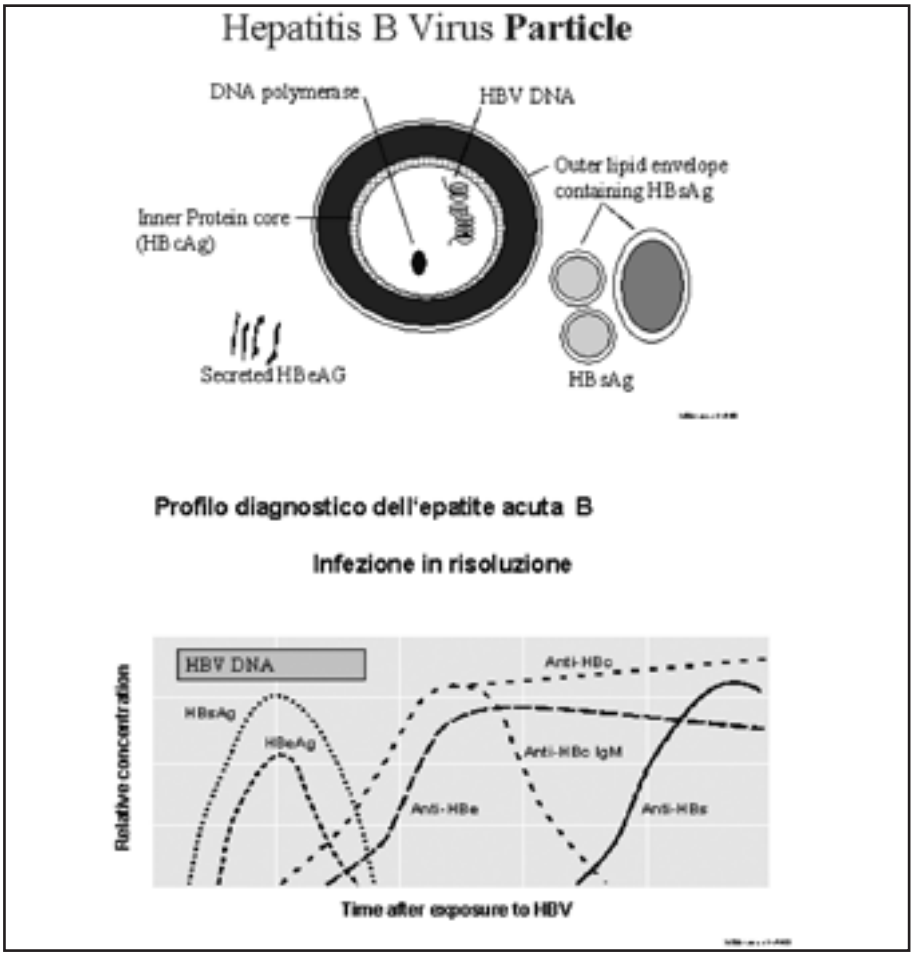



*Figura 3.*

L'RNA si trasmette con lo scambio di liquidi corporei come siero, con i rapporti sessuali e nel puerperio da madre a figlio. Anche se l'infezione da HBV è tipicamente acuta con remissione completa per gli adolescenti e gli adulti immunocompetenti, può verificarsi anche l'infezione cronica: l'1-3 % degli adulti sani, il 5-10% degli adulti immunocompromessi e il 90% dei neonati esposti all'HBV sviluppano una infezione cronica.

L'HBV produce numerosi antigeni proteici che possono provocare una risposta anticorpale. Il più abbondante di questi, l'antigene di superficie dell'HBV (HBsAg) viene prodotto in eccesso con le particelle virali, ma può essere presente anche quando il DNA dell'HBV è integrato nel DNA cellulare e non produce più virioni infettanti. Gli altri due antigeni *core* (HBcAg) ed e (HBeAg) sono prodotti nella stessa regione genetica del virus e si trovano nelle particelle infettanti: le figure 4 e 5 illustrano un tipico decorso sierologico e clinico di una infezione acuta fa HBV.

Gli anticorpi IgM contro L'HBcAg (Anti-HBc) sono considerati il gold standard per la diagnosi dell'epatite B acuta. Possono essere presenti anche a basso titolo nell'epatite B cronica, soprattutto in pazienti positivi anche per l'HBeAg plasmatici, l'HBV DNA o con ALT elevate per riattivazione della malattia.

Nei pazienti con presenza cronica di HBsAg (fig. 6 e 7) è utile ricercare HBeAg e anti-HBe per definire lo stato dell'infezione. Il DNA dell'HBV può

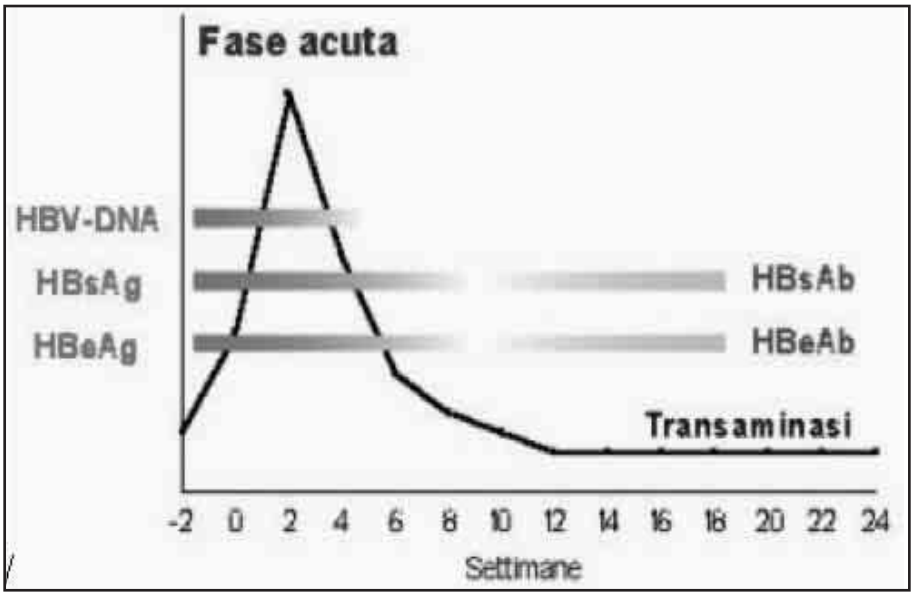



***Figura 4. Profilo diagnostico di HBV in risoluzione.***

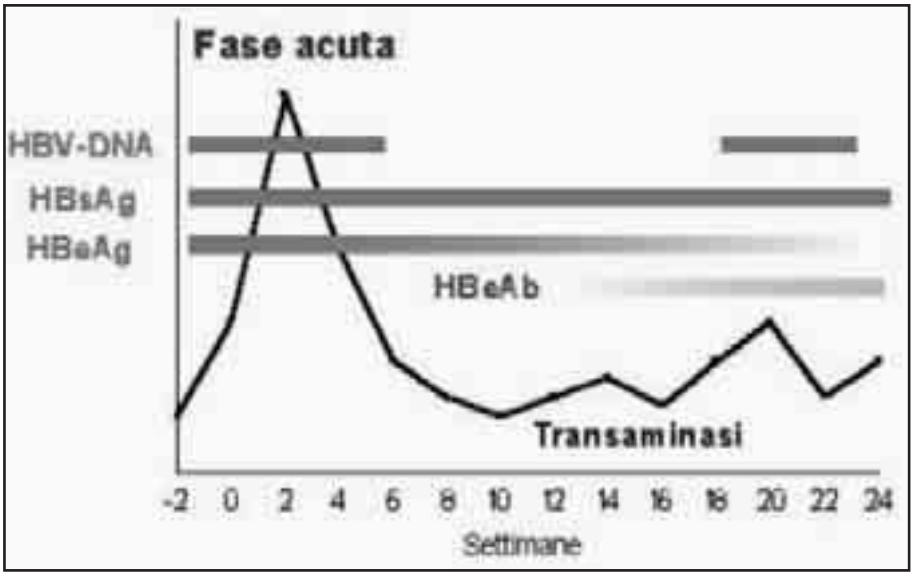



*Figura 5. Profilo diagnostico di HBV in risoluzione.*

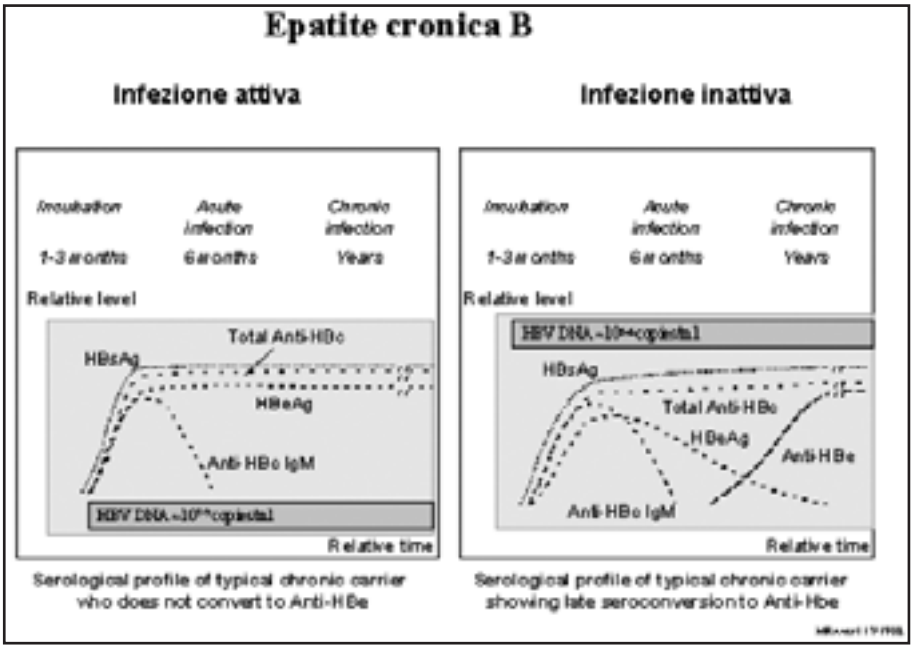



*Figura 6 e 7. Profilo sierologico di HBV in fase di cronicizzazione.*

essere presente in due forme: come virus in replicazione, che produce particelle infettanti o in forma non replicativa, integrato nel DNA ospite. L'HBeAg è prodotto solo dal virus in replicazione e può quindi essere utilizzato indirettamente per valutare la produzione di DNA nell'epatocita. Nel paziente HBeAg positivo, la perdita dell'HBeAg e la sieroconversione alla positività anti-HBe sono tipicamente associate a normalizzazione delle aminotransferasi e miglioramento istologico, implicando un basso grado di replicazione e una prognosi benigna.

## Diagnosi di laboratorio

Le indagini di laboratorio per l'epatite B possono comprendere le seguenti determinazioni:

- HBsAg: è l'antigene di superficie del virus. La sua presenza indica lo stato di infezione, e tutte le persone che risultano HBsAg positive sono da considerarsi potenzialmente infettanti. L'HbsAg non fornisce informazioni sulla replicazione virale, persiste generalmente nel siero per 2-5 mesi, successivamente scompare. La persistenza di HbsAg oltre i sei mesi definisce lo stato di portatore cronico.
- HBsAb: è l'anticorpo contro l'antigene di superficie, di tipo neutralizzante, compare tardivamente e persiste per molto tempo. La sua presenza indica protezione dall'infezione (immunizzazione). Si riscontra dopo guarigione da una infezione, oppure dopo la vaccinazione. Si considera efficace per la copertura vaccinale un titolo uguale o superiore a 10 U.I. / mL.
- HBcAg: è un antigene della parte centrale del virus (core), ed è l'unico marcatore che non si riscontra mai nel sangue, ma solo nelle cellule del fegato.
- HBcAb-IgM: questo anticorpo si riscontra solo nelle fasi di attiva replicazione del virus, per cui risulta positivo nelle forme acute e nelle forme croniche riacutizzate.
- HBcAb-IgG: dopo un contatto con il virus, indipendentemente dall'esito dell'infezione, questo anticorpo rimane positivo per tutta la vita, per cui la sua presenza indica l'avvenuto contatto con il virus.
- HBeAg: è l'antigene del nucleocapside del virus (core), e la sua presenza indica attiva replicazione virale. Lo si riscontra nella fase iniziale delle epatiti acute e in alcune forme di epatite cronica.
- HBeAb: è l'anticorpo diretto contro l'HBeAg; la sua presenza non impedisce tuttavia l'evoluzione verso la forma cronica.

- HBV-DNA: è il genoma del virus, è l'indicatore più sensibile della replicazione virale. La sua presenza indica sempre attività dell'infezione. Per definizione il portatore sano sarà sempre HBV-DNA negativo.

Se richiesto genericamente test per epatite B o HBV si esegue sempre HBsAg, anti HBs, antiHBc.

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca, senza anticoagulante nè separatore di siero.

Si effettua la determinazione dell'HBsAg e degli anticorpi anti HBs e anti HBc con metodo immunoenzimatico e il risultato viene così espresso:

1) HBsAg: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo
2) anticorpi anti HBs: risultato quantitativo espresso in U.I. Qualora il valore sia superiore al limite alto del metodo (1000 U.I.), la determinazione viene ripetuta su siero diluito (non si risponde >1000).
3) anticorpi anti HBc: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo
4) Si esprime il giudizio diagnostico per le tre prime situazioni della tabella 6.

| | *HBsAg* | *HbsAb* | *HBcAb* | *giudizio diagnostico* |
|---|---|---|---|---|
| 1 | - | - | - | Soggetto recettivo |
| 2 | - | + | - | Soggetto vaccinato |
| 3 | - | + | + | Infezione pregressa, soggetto immune |
| 4 | + | - | - / + | * |

***Tabella 6. HBV: giudizio diagnostico.***

Nel caso 4 (con HbsAg +) si esegue HbeAg e anti Hbe e si consiglia eventualmente la determinazione di HBV DNA per stabilire la condizione di portatore sano.

www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio
*Italiano*

**Roberta Matrullo**

# Anoressia: la negazione della sessualità come difesa narcisistica

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

205

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - n° 205- Ottobre 2006 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Nuova ATA - Genova

# Epatite C

## Etiopatogenesi

Il virus dell'epatite C (HCV) è un virus a RNA della famiglia flaviviridae. Non è stato possibile, fino ad oggi, coltivarlo in vitro; è stato identificato da alcune sequenze virali mediante tecnologia ricombinante e ora è disponibile la sequenza dell'intero genoma. Non esistono ad oggi kit commerciali per rilevare l'antigene HCV, anche se sono stati sviluppati metodi molto sensibili per rilevare la proteina core dell'HCV.

L'infezione acuta è generalmente asintomatica (60-70%) e pertanto di difficile individuazione. I pochi casi diagnosticati sono quelli sintomatici (astenia, malessere generale, circa 15-20%) e con ittero (10-20%) ed i soggetti sottoposti a monitoraggio dopo esposizione a rischio. L'infezione acuta cronicizza nel 60-85% dei casi. Dei soggetti con infezione cronica il 30-40% presenta una malattia stabilizzata e non evolutiva, prevalentemente si tratta di soggetti con transaminasi persistentemente normali, mentre il 60-70% sviluppa una epatite cronica con caratteri di attività, prevalentemente nei soggetti con transaminasi elevate o fluttuanti. Dei soggetti con epatite cronica

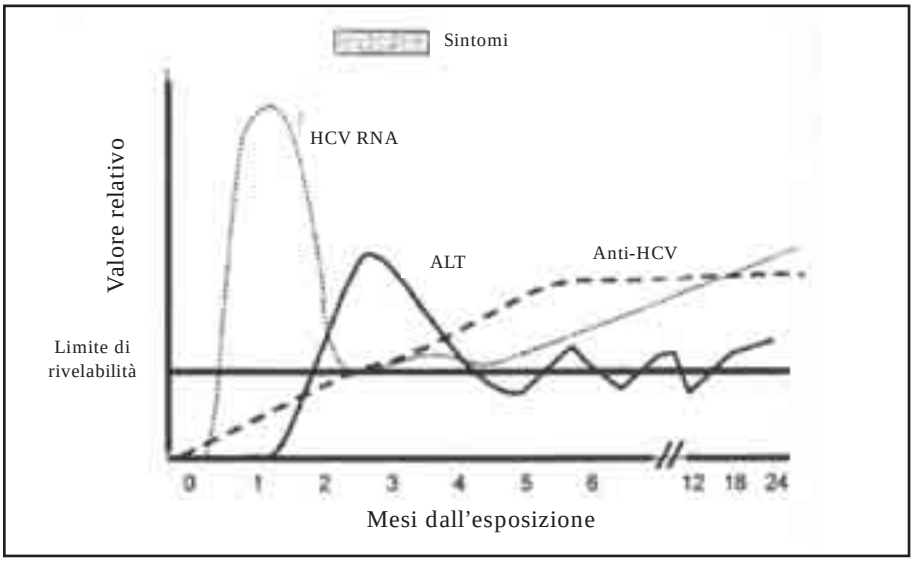



***Figura 8. Decorso sierologico di infezione da HCV.***

attiva il 20-30% sviluppa una cirrosi epatica in un periodo di 20-30 anni, il 10-20% dopo 20 anni. Vi sono fattori favorenti la progressione della malattia quali: l'età avanzata dell'infezione, il sesso maschile, il consumo di alcool, l'accumulo di ferro, la steatosi, l'uso di farmaci epatotossici o l'esposizione a contaminanti ambientali epatotossici.

Oltre ai rischi di progressione della malattia epatica, i soggetti con epatite cronica di tipo C possono presentare manifestazioni extraepatiche ancora non bene determinate né quantificate. Generalmente sono manifestazioni di tipo immunologico quali la crioglobulinemia mista sintomatica, la cheratocongiuntivite secca, il lichen ruben planus ed i linfomi di derivazione B.

## Diagnosi di laboratorio

La maggior parte dei metodi disponibili misura gli anticorpi anti-HCV. I test di screening rilevano la comparsa di anticorpi contro le proteine virali di solito presenti nel siero a partire da 80 giorni in media dopo l'avvenuta infezione, utilizzando test immunoenzimatici anti-HCV di seconda generazione. Pazienti immunocompromessi o emodializzati possono essere negativi ai test EIA 2. Da quando l'FDA ha approvato l'utilizzo di test di 3° generazione (che contengono un core rinconfigurato, gli antigeni NS3 ed un ulteriore antigene NS5 non contenuto negli EIA 2) si è avuto un periodo finestra abbreviato con una media di 7-8 settimane dopo l'infezione.

Ulteriori metodi che aiutano a chiarire test anti HCV che risultano sospetti per false positività sono basati su immunoblot ricombinanti (RIBA).

Un RIBA è positivo quando è in grado di rilevare una reattività verso due o più antigeni HCV in differenti regioni del genoma. La reattività contro un singolo antigene HCV o una positività multibanda con positività alla superossido dismutasi (SOD) sono da considerare risultati indeterminati. In popolazioni ad alto rischio per infezioni da HCV, meno dell'1% dei campioni positivi all'EIA2 è un falso positivo. Inoltre nelle infezioni acute il RIBA è positivo solo nell'85% dei casi, per tale motivo non è necessario ricorrere a questo metodo per la diagnosi di epatite C in popolazioni ad alto rischio.

La presenza nel plasma di HCV RNA identifica una infezione attiva. Lo si può trovare entro 1-2 settimane dall'avvenuta infezione, molte settimane prima di un eventuale innalzamento delle ALT e prima della comparsa degli anti-HCV.

| | |
|---|---|
| **Infezione in atto o pregressa da HCV:** | metodi EIA di 3° generazione (non sono necessari test di conferma); |
| **Infezione attiva:** | HCV RNA |
| **Infezione non recente** | conferma con RIBA |
| **Popolazione con bassa prevalenza di malattia:** | conferma con RIBA |

Se richiesto genericamente test per epatite C o HCV si esegue sempre la determinazione degli anticorpi anti HCV. Il prelievo si esegue in provetta da siero secca senza anticoagulante nè separatore di siero.

Non si esprime il giudizio diagnostico ma il risultato (interpretazione dell'index), come nella tabella 7.

| | *anticorpi anti HCV (index)* | *risultato* |
|---|---|---|
| 1 | - | negativo |
| 2 | 1-2,9 | |
| 3 | 3-6 | border line |
| 4 | Oltre 6 | positivo |

***Tabella 7. HCV: risultati.***

Nel caso 2 della tabella 7 si ripete la determinazione dopo ultracentrifugazione e se il risultato è identico si esegue d'ufficio test di conferma.

Nel caso 3 si consiglia eseguire determinazione di HCV RNA qualitativo.

Quando richiesto genericamente HCV RNA si esegue quantitativo soltanto quando il paziente risulta in terapia con interferon.

Per meglio interpretare un quadro sierologico e definire un giudizio diagnostico si rendono utili i test molecolari per HCV:

- **Ricerca qualitativa di HCV RNA**: fornisce indicazioni sulla presenza o assenza di genoma virale nel campione. Si effettua mediante reazione a catena della polimerasi previa retrotrascrizione (RT-PCR) o TMA (Transcription Mediated Assay). HCV-RNA è il marker più precoce d'infezione. E' gia rilevabile 1-2 settimane dopo l'infezione, circa 1 mese prima dell'aumento delle transaminasi. La persistenza di HCV-RNA e l'aumento di ALT per più di 6 mesi sono indice di cronicizzazione dell'infezione. E' indispensabile per valutare la risposta al trattamento terapeutico.

Si rende utile la ricerca qualitativa di HCV nei pazienti con anticorpi positivi, nel follow up dei pazienti in trattamento, nei pazienti immunosoppressi o immunocompromessi con ALT elevate anti-HCV negativi (possibili falsi negativi), nei neonati da madre HCV positiva e/o HIV positiva (a 3 mesi dalla nascita).

- **Ricerca quantitativa dell'HCV-RNA:** fornisce il numero di copie di RNA virale nel campione. Si effettua mediante RT-PCR competitiva o bDNA o real-time PCR.
  E' indispensabile per valutare l'efficacia del trattamento nelle infezioni da genotipo 1, 4 e 5.
  Si rende utile la ricerca quantitativa di HCV-RNA nell'ammissione alla terapia e dopo tre mesi di trattamento nei soggetti infetti da genotipo 1, 4 e 5 per individuare l'EVR (early virological response). Nei soggetti con genotipo 2 e 3 non è utile.

- **Determinazione del genotipo**. Sono stati identificati 6 genotipi di HCV (da 1 a 6) e diversi sottotipi degli stessi (a,b,c). sono disponibili diversi test commerciali per la determinazione dei genotipi e sottotipi.
  Come per la carica virale non vi è correlazione tra genotipo e gravità istologica o pregressione della malattia. Non vi è neanche correlazione tra genotipo e carica virale. La determinazione del genotipo è utilizzata per studi epidemiologici o nel singolo individuo per determinare la probabilità di risposta e la durata della terapia con terferon o interferon pugilato più ribavirina. Viene pertanto eseguito soltanto in previsione della terapia per valutare la probabilità di risposta e per stabilire la durata del trattamento.
  La conoscenza del genotipo di per se, non determina la decisione terapeutica. Nei casi in cui la decisione terapeutica è difficile (soggetti di età avanzata ad es.) può rappresentare un dato aggiuntivo che aiuta a sceglier se trattare oppure non il soggetto.
  Il sottotipo 1b è stato associato ad una maggiore gravità della malattia epatica, anche se non tutti gli autori sono pienamente d'accordo. Il genotipo 1 risponde scarsamente alla terapia antivirale, con frequenza di clearance virale inferiore rispetto ai genotipi 2 e 3. La determinazione del genotipo è utile per definire il programma terapeutico.
  Si rende utile richiedere il genotipo per l'ammissione alla terapia.

# HIV

## Etiopatogenesi

Il maggior numero di casi di AIDS è stato segnalato inizialmente negli Stati Uniti. Nel dicembre 1990, erano stati segnalati 161.000 casi ed il 63 % di questi individui era deceduto. Si stima che nel solo 1992 si siano avuti 80.000 casi negli Stati Uniti ed alla fine del 1992 il totale cumulativo raggiunga i 365.000 casi. Altri paesi industrializzati in cui sono stati segnalati molti casi sono: Francia (9.700), Italia (7.600), Spagna (7.000), Germania (5.300) ed Inghilterra (4.400).

La percentuale di gran lunga maggiore di casi di AIDS fra gli adulti negli Stati Uniti si è verificata in uomini omosessuali/bisessuali (59%) ed in tossicodipendenti che fanno uso di droghe endovena. Numeri inferiori di casi sono stati associati a trasfusioni di sangue (2%), emofilia (1%) e ad attività eterosessuale.

Le infezioni opportunistiche o le neoplasie più comuni in pazienti con AIDS sono la polmonite da *P. carinii*, (49%), il sarcoma di Kaposi (1%), la candidosi esofagea o bronchiale (15%), l'infezione da citomegalovirus (7%), la criptococcosi extrapolmonare (6%) e l'infezione da *Mycobacterium avium-intracellulare* (4%).

Le modalità di presentazione meno comuni sono la malattia di deperimento da HIV, l'infezione da virus dell' Herpes simplex, la toxoplasmosi a carico del sistema nervoso centrale, l'infezione cronica da *Criptosporidium*, l'encefalopatia da HIV, il linfoma non-Hodgkin e la tubercolosi extrapolmonare. L'istoplasmosi disseminata, la leucoencefalopatia multifocale progressiva, il linfoma cerebrale, la batteriemia ricorrente da salmonella, l'isosporiasi cronica e la coccidioidomicosi disseminata sono responsabili ciascuno di meno dell'1% dei casi.

Attualmente la prognosi a lungo termine in pazienti con AIDS è infausta; il 31% dei casi è morto un anno dopo la diagnosi e la percentuale di mortalità cumulativa dopo 3 anni è del 76%.

In tutto il mondo, la trasmissione sessuale è la modalità predominante con cui il virus si diffonde da persona a persona. La trasmissione è particolarmente intensa fra omosessuali maschi e, in questo gruppo, i rapporti sessuali anali ed un gran numero di partner sessuali sono i fattori associati al maggior rischio di infezione. Le massime percentuali di trasmissione sessuale fra individui eterosessuali si osservano nei partner femminili di tossicodi-

pendenti che fanno uso di droghe endovena e nei partner femminili di persone nate ad Haiti o nell'Africa centrale.

In paesi con elevate percentuali di trasmissione sessuale fra individui eterosessuali, le malattie sessualmente trasmesse concomitanti, specialmente quelle che provocano ulcere genitali, come la sifilide, l'infezione da virus dell' Herpes simplex e l'ulcera molle, e numerosi partner sessuali sono associati alle maggiori percentuali di trasmissione.

La trasmissione perinatale da madre a figlio avviene nel 23-45 % dei casi di infezione materna; il rischio è massimo se la madre ha un'immunosoppressione manifesta o è malata. La trasmissione può avvenire prima del parto attraverso il circolo materno, durante il parto o durante l'allattamento.

Oggi l'infezione da HIV è presente in tutto il mondo, con dati statistici di incidenza largamente variabili a seconda dei paesi, ottenuti con metodi diversi di sorveglianza. L'infezione è prevalente nell'Africa centrale,nell'area dei Carabi ed in alcuni paesi dell'America meridionale. Possono esservi anche 700.000 casi di AIDS nell'Africa al di sotto del Sahara, con circa 6 milioni di individui nell'area infettata dall'HIV. In queste aree la trasmissione sessuale fra individui eterosessuali è comune e si osservano percentuali all'incirca uguali fra uomini e donne.

## Virologia dell'HIV

L'HIV-1 fa parte della sottofamiglia dei virus lenti delle *Retroviridae* (fig. 9). Altri membri del gruppo dei virus lenti infettano una serie di mammiferi, compresi: pecore, bovini, cavalli, capre, gatti e scimmie. Nell'infezione provocata da questo agente, durante la maggior parte del ciclo dell'infezione, si producono poche o nessuna particella virale. Il virus passa direttamente da cellula a cellula e gli antigeni virali non sono riconoscibili da parte del sistema immunitario (tolleranza immunitaria). Il virus viene trasmesso con un meccanismo tipo “cavallo di Troia” che evita il riconoscimento da parte del sistema immunitario dell'ospite. Quando la replicazione virale supera una certa soglia, si verificano fisiopatologia e malattia.

I retrovirus sono virus a RNA a filamento positivo con envelope.

La DNA - polimerasi è una trascrittasi inversa che trascrive l'RNA a DNA; il DNA è integrato nel genoma della cellula ospite. L'infezione di solito non è citolitica. La trasmissione può essere orizzontale (produzione di virioni, con diffusione da cellula a cellula) o verticale (replicazione delle cellule infettate).

Il genoma dell'HIV-1 comprende i geni *gag*, *pol* ed *env*, che codificano le proteine strutturali. Altri geni interessati nella regolazione di diversi aspetti della replicazione virale (figura 11) sono situati sopra o vicino a lunghe

sequenze di ripetizione e sono presenti anche molti altri geni. Vi è una notevole eterogeneità delle sequenze del DNA fra ceppi isolati di HIV, specialmente nel gene env, particolarmente nella regione che codifica gp120, la grande glicoproteina esterna. Due molecole del genoma dell'RNA virale sono racchiuse in un nucleo cilindrico denso entro il virione (fig. 10). Un envelope lipidico sferico, che si aggiunge quando il virione germoglia dalla membrana di superficie della cellula infettata, circonda il nucleo centrale.

L'HIV-1 mostra un forte tropismo per le cellule CD4+, per la maggior parte T-helper. Anche i macrofagi hanno la molecola CD4 sulla superficie e sono anch'essi sensibili all' infezione.

Le fasi che portano alla comparsa dell'infezione da parte dell'HIV -1 sono state chiarite di recente. Il virione si lega alla superficie di una cellula - bersaglio mediante l'interazione fra gp120 ed una regione della proteina CD4.

Il virus viene poi internalizzato e perde il rivestimento. L' RNA virale viene trascritto inversamente in DNA lineare a doppio filamento nel citoplasma dalla DNA - polimerasi, trasportato nel nucleo, circolarizzato ed integrato nella cellula ospite. La cellula è ora persistentemente infettata.

La sequenza di eventi interessati nella replicazione virale è ben nota. Il DNA virale integrato (provirus) è trascritto nell' RNA dalla RNA - polimerasi II della cellula ospite. Gli mRNA virali sono tradotti nei precursori poli-

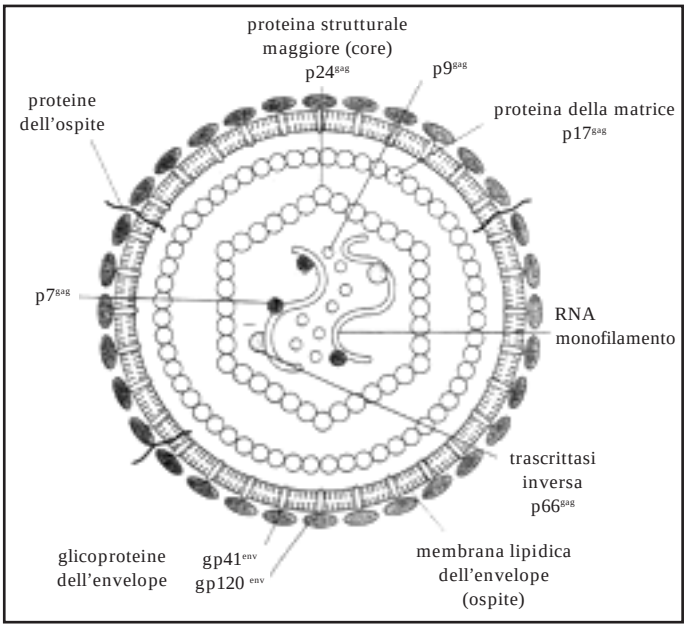



***Figura 9. Disegno schematico del virione dell'HIV, per gentile concessione del Dott. Warren C. Greene e del New England Journal of Medicine.***

peptidici virali, alcuni dei quali vengono clivati nei prodotti proteici finali della proteasi virale. I componenti strutturali del virione sono assemblati alla superficie cellulare. Poi il virione germoglia dalla superficie cellulare ed è pronto per infettare un'altra cellula o può partecipare alla fusione delle cellule nei sincizi.

Un altro virus dell'immunodeficienza umana, l'HIV-2, è risultato endemico nell'Africa occidentale. Esso provoca uno spettro di malattie simili a quello prodotto dall'HIV-1, ma nella maggior parte degli individui infettati non è progredita fino allo sviluppo dell'AIDS. Le modalità di trasmissione sembrano uguali a quelle dell'HIV-1. L'HIV-2 è assai strettamente in relazione con un virus dell'immunodeficienza umana della scimmia (SIV) trovato nelle scimmie verdi africane e nelle scimmie affini, e questi due virus probabilmente divergevano talvolta nel recente passato.

## Immunologia dell'infezione da HIV

L'infezione da HIV ha numerosi effetti sul sistema immunitario, ma il più grande è la deplezione del subset T4 (helper - induced) dei linfociti T. Il linfocita T4 svolge un ruolo fondamentale praticamente in tutte le risposte immunitarie e la deplezione di queste cellule rende l'organismo estremamente sensibile a molte infezioni opportunistiche e a neoplasie insolite.

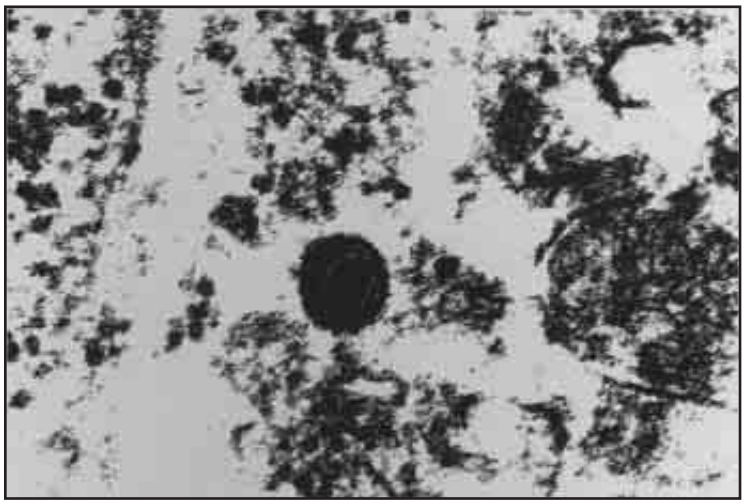


***Figura 10. Fotografia al microscopio elettronico di una particella di HIV con nucleo centrale Arrotondato.***

La principale glicoproteina di superficie dell'HIV, gp120, interagisce specificatamente con la molecola CD4 sulla superficie e può essere infettata dall'HIV. I macrofagi infettati dall'HIV possono costituire il mezzo per l'ingresso del virus nel sistema nervoso centrale.

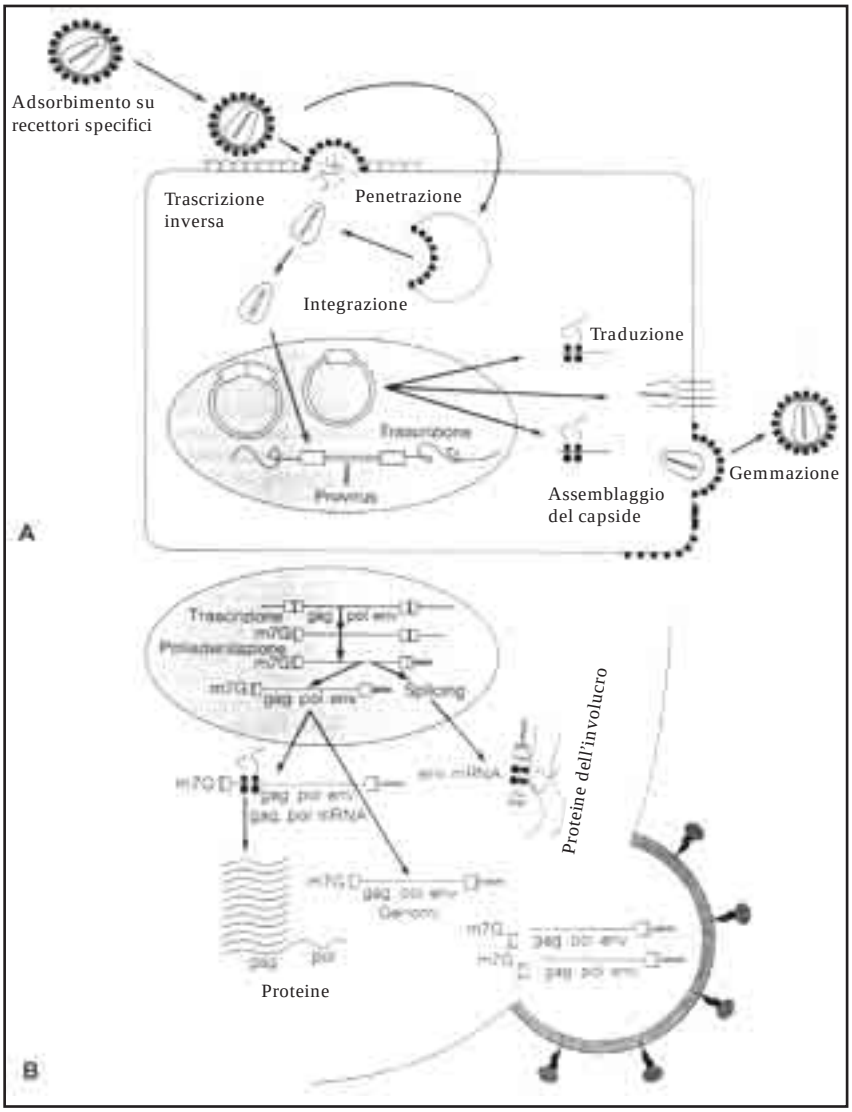



***Figura 11. Ciclo di replicazione del retrovirus***
***A: replicazione del virus; B: espressione dei geni retrovirali.***

L'infezione da HIV determina una notevole deplezione delle cellule T4 nel sangue periferico, alterazione del rapporto T4/T8 e infine, riduzione del numero totale di linfociti nel sangue periferico. Un numero di T4 inferiore a 200/mm$^3$ indica una grave immunosoppressione e spesso preannuncia l'imminente sviluppo di AIDS conclamato e di un infezione opportunistica. Dopo una caduta iniziale del numero di T4, molti individui mantengono un livello stabile per lunghi periodi di tempo, seguito da un precipitoso declino del numero di T4, il che può essere associato ad un aumento della quantità di antigene P24 in circolo.

### Manifestazioni cliniche da HIV

Il decorso clinico dell'infezione da HIV si estende dallo stadio asintomatico all'AIDS conclamato con infezioni opportunistiche e tumori maligni con pericolo di morte. La maggior parte dei soggetti sono asintomatici per un lungo periodo di tempo dopo l'infezione iniziale. Meno del 5% dei casi sviluppa AIDS entro 2 anni dall'infezione, ma, entro 10 anni, il 48 % sviluppa la malattia conclamata dell'infezione da HIV.

L'antigene dell'HIV (p24) è riconoscibile nel sangue 1-4 settimane dopo l'infezione; gli anticorpi di solito compaiono entro 3-12 settimane dall'infezione e quasi tutti gli individui restano sieropositivi per tutta la vita.

## Diagnosi di laboratorio

La diagnosi di infezione da HIV viene posta di solito riconoscendo gli anticorpi nel siero. L'immunodeterminazione enzimatica (EIA) ha una sensibilità >99% ed una specificità del 95-99%.

L'esame può essere richiesto specificatamente o genericamente nel contesto di altri esami dal Medico curante o può essere eseguito su richiesta del paziente stesso in forma gratuita e nel rispetto dell'anonimato (se segnalato dal paziente).

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca senza anticoagulante nè separatore di siero.

Qualora l'esame non venga determinato in giornata, il siero deve essere congelato.

Per il test per l'HIV è importante oltre che l'accertamento anche la conferma del risultato. Infatti, nonostante la sensibilità e la specificità dei test di screening attualmente disponibili per la diagnostica HIV siano tali da rende-

re bassa la probabilità di risultati falsamente positivi, si raccomanda in ogni caso che la comunicazione dei risultati positivi avvenga solamente dopo l'esecuzione di un test di conferma.

- *Anti HIV negativo*. La produzione di anticorpi a seguito di contagio si manifesta in un periodo piuttosto lungo e variabile da tre settimane a sei mesi. Quando il test è negativo è necessario che il paziente venga informato con una nota in calce al referto che il test può risultare negativo anche in presenza di infezione nel caso in cui il prelievo è stato effettuato durante il "periodo finestra". Secondo la D.G.R. n° 54-12150 della Reg. Piemonte la consegna dei referti con risultati anti HIV negativi dovrà essere accompagnata dalle avvertenze contenute nell'allegato A della stessa D.G.R.

AVVERTENZE

Il test HIV permette di accertare, attraverso la ricerca degli anticorpi anti HIV, se è avvenuta o meno l'infezione da virus HIV.

Il risultato negativo significa che nel sangue non sono stati riscontrati anticorpi anti HIV e che quindi non è avvenuta l'infezione. E' importante sapere che l'organismo impiega da tre settimane fino a sei mesi per produrre anticorpi anti HIV ("periodo finestra"). Se si esegue il test durante il periodo finestra la persona potrebbe essere infetta ma risultare negativa perché non ha prodotto gli anticorpi.

Pertanto si consiglia di ripetere il test dopo che sono trascorsi 6 mesi dal comportamento a rischio.

L'infezione da virus HIV si trasmette con le seguenti modalità.

1 - contatto sessuale
2 - contatto con sangue infetto
3 - dalla madre al bambino

Per evitare di contrarre l'infezione:

- usare il profilattico durante i rapporti sessuali
- non scambiare strumenti per iniettare droghe
- eseguire il test HIV in fase preconcezionale

La ripetizione di comportamenti a rischio espone a rischio di futuro contagio, anche se il primo test HIV è risultato negativo

- *anti HIV border line*, quando presenta un index da 0,8 a 2. In questo caso si centrifuga il campione a 10.000 rpm e si ripete la determinazione. Se si conferma il risultato, si invia il campione per test di conferma presso centro di riferimento.

- *anti HIV positivo*: si invia il campione per test di conferma presso centro di riferimento.

Nel HIV positivo e nel border line, se confermato, si contatta quindi il paziente, lo si informa verbalmente e lo si invia presso un centro specializzato per il counselling. I risultati degli accertamenti diagnostici diretti a determinare l'infezione da HIV possono essere comunicati esclusivamente alla persona cui tali esami sono riferiti (legge 135/90 art.5, comma 4). In particolare, il risultato positivo non può essere comunicato al medico che ha prescritto le analisi se non sotto esplicita indicazione e richiesta da parte del paziente.

# EBV

## Etiopatogenesi

Il virus di Epstein - Barr (EBV) è l'agente eziologico della mononucleosi infettiva (MI), caratterizzata da febbre, faringite, linfoadenopatia, linfocitosi atipica e presenza di anticorpi eterofili nel siero.

L'infezione da EBV è anche correlata a numerose neoplasie umane, come il carcinoma nasofaringeo, il linfoma di Burkitt, la malattia di Hodgkin e in pazienti con immunodeficienze (compresa l'AIDS), al linfoma a cellule B. Il virus appartiene alla famiglia *Herpesviridae*, è costituito da un doppio filamento lineare di DNA racchiuso in un nucleocapside a struttura icosaedrica e rivestito da un involucro contenente glicoproteine. In natura esistono due tipi prevalenti di EBV, che non sono tuttavia distinguibili con i comuni saggi sierologici.

L'infezione da EBV è ubiquitaria; si manifesta con frequenza più elevata nella prima infanzia, con un secondo picco nella tarda adolescenza. Più del 90% degli individui in età adulta risulta infettato e possiede anticorpi verso il virus.

La MI è una malattia tipica dei giovani adulti. Nelle aree del mondo a più basso standard igienico e nelle popolazioni più povere (per esempio nei paesi in via di sviluppo), l'infezione da EBV, spesso in forma asintomatica, interessa i bambini. Viceversa, nei Paesi a sviluppo sociosanitario più avanzato (per es. negli Stati Uniti) l'infezione si manifesta negli adulti con il quadro clinico che caratterizza la MI.

L'EBV si trasmette per contagio diretto attraverso le secrezioni orali; frequentemente dall'adulto al bambino o tra i giovani adulti attraverso il bacio.

La trasmissione è rara nel caso in cui non si sia verificato un contatto diretto. Il virus è trasmissibile mediante trasfusione di sangue o trapianto di midollo. Diversi studi indicano che più del 90% di individui asintomatici sieropositivi elimina il virus con le secrezioni orofaringee.

L'EBV è trasmesso mediante la secrezione salivari. Il virus infetta l'epitelio dell'orofaringe e delle ghiandole salivari ed è eliminato da queste cellule. Anche se le cellule B possono infettarsi attraverso il contatto con le cellule epiteliali, alcuni studi dimostrano che i linfociti delle cripte tonsillari possono infettarsi direttamente. Il virus si diffonde quindi attraverso il torrente circolatorio. La proliferazione e l'espansione delle cellule B infettate da EBV determinano, insieme alle cellule T reattive, l'ingrossamento dei linfonodi in corso di MI. L'attivazione policlonale delle cellule B determina la produzio-

ne di anticorpi diretti verso le cellule dell'ospite e le proteine virali. Durante la fase acuta della MI, più di una ogni 100 cellule B del sangue periferico è infettata da EBV, mentre dopo la guarigione risulta infettata circa 1 cellula B ogni milione. In corso di MI si osserva un'inversione del rapporto delle cellule T CD4+/CD8+. La percentuale dei linfociti T CD4+ diminuisce, mentre si osserva un'ampia espansione clonale dei linfociti T CD8+; di questi ultimi, fino al 40% sono diretti contro gli antigeni di EBV durante la fase acuta dell'infezione. Questi dati suggeriscono che la riserva di EBV nel corpo è costituita dalle cellule B della memoria e non dalle cellule epiteliali. L'escrezione di EBV dall'orofaringe cessa, ma il virus persiste nelle cellule B anche nei pazienti trattati con aciclovir.

Il recettore dell'EBV (CD21), presente sulla superficie delle cellule B e delle cellule epiteliali, è anche il recettore della frazione C3d del complemento. All'infezione delle cellule epiteliali segue la replicazione del virus e quindi la produzione di virioni. Una volta che le cellule B sono state infettate in vitro dal virus, cominciano a trasformarsi e possono moltiplicarsi indefinitamente. Studi in vitro hanno dimostrato che durante la fase latente dell'infezione delle cellule B vengono espressi soltanto gli antigeni nucleari (EBNA), alcune proteine latenti di membrana e alcuni RNA corti. Le cellule B trasformate dall'EBV sintetizzano immunoglobuline e solo una piccola quota di esse produce particelle virali..

Nelle fasi iniziali dell'infezione, i linfociti T- suppressor, le cellule natural killer e i linfociti T citotossici non specifici sono importanti nel controllare la proliferazione dei linfociti B infettati da EBV. I livelli dei marcatori di attivazione delle cellule T e i livelli sierici di interferone gamma sono elevati. Nella fase più avanzata dell'infezione vengono prodotti linfociti T citotossici HLA-ristretti in grado di riconoscere gli antigeni EBNA e LMP e di distruggere le cellule infettate.

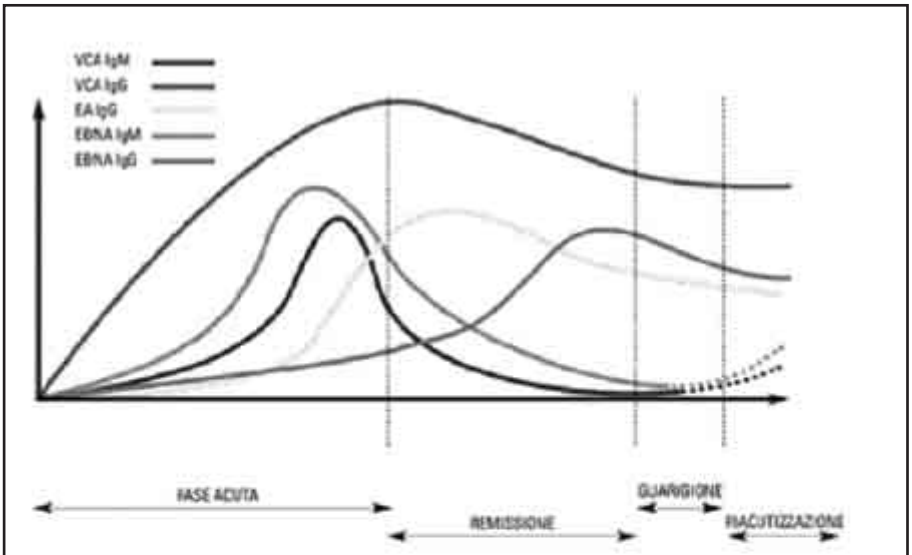
Diversi studi hanno mostrato che uno degli ultimi geni espressi durante la replicazione di EBV, il BCRF1, è un analogo dell'interleuchina 10 e può inibire la produzione di interferone gamma in vitro da parte di cellule mononucleate. Inoltre EBNA-1 inibisce la processazione dell'antigene.

Se l'immunità cellulare T è compromessa, le cellule B infettate possono iniziare a proliferare. Quando EBV è associato con il linfoma, la proliferazione indotta dal virus rappresenta solo una tappa nell'ambito di un processo più complesso di trasformazione neoplastica. In molti tumori contenenti EBV, LMP-1 simula i membri della famiglia di recettori del TNF (tumor necrosis factor) e invia segnali di crescita e proliferazione.

## Diagnosi di laboratorio

L'esame può essere richiesto in due modalità: monotest (test rapido qualitativo di agglutinazione su vetrino o su card che evidenzia la presenza di anticorpi eterofili umani anti mononucleosi) e la ricerca di anticorpi anti EBV, direttamente o per la conferma diagnostica (figura 12).

Gli anticorpi eterofili, presenti nel 90 per cento dei casi di mononucleosi infettiva, sono agglutinine che possono essere ricercate con due test rapidi di laboratorio: la reazione di Paul Bunnel Davidshon, di tipo quantitativo (reazione di agglutinazione su emazia di pecora) e il Monotest, di tipo qualitativo (reazione di agglutinazione rapida su vetrino). Un titolo superiore a 1:40 in un soggetto sintomatico è diagnostico di mononucleosi infettiva.




| Stadio dell'infezione | Profilo sierologico | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | VCA IgM | MEBNA IgM | VCA IgG | EA IgG | EBNA IgG |
| EBV negativo | - | - | - | - | - |
| acuta primaria | + | + | (+) - | (+) - | - |
| primaria post acuta | (+) - | (+) - | + | + | (-) + |
| primaria in convalescente | - | - | + | + | (-) + |
| infezione pregressa | - | - | + | + | + |
| riattivazione | (+) - | (+) - | + | + | + |

***Figura 12. Profilo sierologico dell'infezione.***

La risposta agli anticorpi eterofili nei bambini è meno intensa che negli adolescenti o negli adulti, probabilmente perché la malattia nel bambino è più lieve. Il titolo anticorpale diminuisce dopo la risoluzione della malattia, ma gli anticorpi possono essere dosabili fino a 9 mesi dall'inizio della malattia.

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca, senza anticoagulante nè separatore di siero.

Gli anticorpi specifici anti EBV che vengono determinati sono i seguenti:

- EBV-VCA (EBV viral capside antigen): sono anticorpi specifici contro il capside virale, si distinguono in IgM e IgG. Le IgM compaiono subito, all'inizio della malattia, sono quindi il miglior indicatore di prima infezione, in corso o recente. Le IgG sono presenti per tutta la vita, sono quindi marker di infezione attuale o pregressa.
- EBV - EA (EBV early antigen): sono anticorpi specifici contro l'antigene precoce, di tipo IgG e sono i primi a comparire. La loro presenza è indice di infezione più grave, in pazienti immunocompromessi sono indicatori di riattivazione. Scompaiono dopo 3-6 mesi dall'esordio, la loro persistenza è indice di cronicizzazione.
- EBNA (EBV nuclear antigen): sono anticorpi specifici contro l'antigene nucleare, di tipo IgG, che compaiono più tardivamente (3-6 settimane dopo l'esordio della malattia). Permangono tutta la vita, possono essere assenti in pazienti con compromissione dell'immunità cellulare.

In base alla presenza o meno dei succitati anticorpi, si può esprimere un giudizio diagnostico (vedi tab 8).

| *VCA IgM* | *VCA IgG* | *EA IgG* | *EBNA IgG* | *giudizio diagnostico* |
|---|---|---|---|---|
| - | - | - | - | EBV negativo |
| + | +(-) | +(-) | - | Infezione acuta primaria |
| - | + | + | +(-) | Inf.primaria in convalescente |
| - | + | + | + | Infezione pregressa |
| +(-) | + | + | + | riattivazione |

***Tabella 8. EBV: giudizio diagnostico.***

# Conclusioni

Da quanto esposto si evince l'importanza che ha assunto in questi ultimi anni la fase di refertazione dell'infettivologia e la necessità di fornire risultati che incidano di più sulla gestione clinica del paziente e sulla terapia. I quadri sierologici che possono presentarsi sono sovente complessi e controversi in situazioni come ad esempio la gravidanza che necessita di decisioni cliniche anche tempestive. Per queste ragioni si rende più che mai indispensabile una esplicitazione circonstanziata dei parametri eseguiti e soprattutto un commento o giudizio diagnostico che consenta al clinico una valutazione esaustiva. Utile può essere l'uso di sistemi esperti, che possono gestire le situazioni immunitarie e le risposte più comuni. Questi sistemi esperti possono aumentare considerevolmente la sicurezza del dato analitico, fornendo rigore e conformità alla validazione clinica dei risultati. Validando il 70-80% dei dati di laboratorio, aumentano la produttività e l'efficienza e permettono di focalizzare l'attenzione sui casi veramente critici.

La risposta o giudizio diagnostico in infettivologia è pertanto un momento qualificante della consulenza interpretativa. I motivi fondamentali che la rendono necessaria sono:

- la necessità di migliorare la qualità del sistema di cura
- la necessità di ridurre l'errore in medicina
- la necessità di migliorare l'efficienza del laboratorio e l'appropriatezza delle analisi e di ridurre i costi

L'efficacia del referto interpretato e commentato negli esami infettivologici è quindi indice della capacità del Patologo clinico di proporsi come interfaccia con il medico curante.

www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio
*Italiano*

**Daniele Crotti**

# Le parassitosi intestinali ed uro-genitali

**conoscenze di base e indicazioni diagnostiche**

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

**206**

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - n° 206- Novembre 2006 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Nuova AATA - Genova

# Bibliografia

Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al.: Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlate with specific HCV genotype and visceral obesity. Hepatology 2001;33:1358-1364

Alberti A, Chemello L, Benvegnù L.: Natural History of chronic hepatitis C. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31(1):17-24

Alford CA, Stagno S, Pass RF et al: Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis 1990; 12:S745-53.

Armstrong GL, Alter MJ, Mc Quillan GM, Margolis HS.: The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. Hepatology 2000;31(3):777

Auwarter PG: infectious mononucleosis in middle age. Jama 281;454,1999

Bellentani F, Tiribelli C, Saccoccio G, et al.: Prevalence of chronic liver disease in the general population of northerm Itaty: the Dionysoa study. Hepatologi 1994;20:1442-1449

Blattner WA: human retroviruses: their role in cancer. Proc assoc am physicians 111:563,1999

Boppana S, Pass RF, Britt WS, Stagno S, Alford CA: Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal anf mortality. Pediatr Infect Dis J 1992;11:93-9.

Bosma TJ et al: use of PCR FOR prenatal e postnatal diagnosis of congenital rubella. J Clin Microbiol33;2881, 1995.

Buffolano W, Stronati M, Macagno F: Procedure operative standard per la diagnosi e la gestione clinica dei casi di rosolia congenita. Ped. Med: Chir (Med.Surg. Ped),2004,26:9-18.

Cacopardo B et al. Fatal hepatitis during Epstein-Barr virus reactivation. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2003; 7:107.

CDC, Revised guidelines for HIV counseling, testing and referral. MMWR 2001;50 (N°. RR-19):1-33. Indirizzi per l'organizzazione dell'offerta gratuita degli accertamenti diagnostici per l'identificazione dell'infezione HIV nel Servizio Sanitario Regionale - D.G.R. n.54 - 12150 del 30/3/2004 della Reg. Piemonte

Center for desease control e prevention: Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. MMWR 47:1,1998

Chantler JK et al: persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. N.Engl J Med313;1117,1985.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A e non -B hepatitis genome. Science 1989;244:359-362

Cohen JI: Epstein-Barr virus and the immune system-hide and seek.Jama 278:510,1997

Cohen JI: Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency. Medicine:70;137,1991

Cusi MG et al: serological evidence of reinfection among vaccines during rubella outbreak. Lancet 336;1071, 1991

Czaja AJ, Shiels MT, Taswel HF, Wood JR, Ludwig J, Chase RC.: Frequency and significance of immunoglobulin M antibody to Hepatitis B core antigen in corticosteroid -treated severe chronic active hepatitis B. Mayo Clin Proc 1988;63:119-125.

DeCock KM et al: prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into police and practice.JAMA 283:1175,2000

De Otero J. et al. Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantion. Clin Infect Dis 26:865,1998.

Deuffic S, BuffatL, poynerd T, Valleron AJ.: Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. Hepatology 1999;29:1596-1601

Donner, C., C. Liesnard, F. Brancart, and F. Rodesch: Accuracy of amniotic

fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Prenat. Diagn. 1994;14:1055-9.

Emery VC, Sabin CA, Cope AV et al: Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. Lancet 2000;355:2032-6.

Fauci AS: THE aids epidemic consideration for the 21st century. N. ENGL J MED 341;1046,1999

Frey TK at al: molecular analysis of ribella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia. J Infect Dis 178;642,1998.

Gabrielli L, Lazzarotto T, Foschini MP, Lanari M, Guerra B, Eusebi V, Landini MP: Horizontal in utero acquisition of cytomegalovirus infection in a twin pregnancy. J Clin Microbiol 2003

Gabrielli L, Losi L, Varani S, Lazzarotto T, Eusebi V, Landini MP: Complete replication of human cytomegalovirus in explants of first trimester human placenta. J Med Virol 2001;64:499-504.

Goubau P, Gan Gerven V, Safary A.: effect of virus strain and antigen dose on immunogenicity and reactogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. Vaccine 1992;10 (Suppl 1):S114-S118.

Grefte JM, van der Gun BT, Schmolke S, van der Giessen M, van Son WJ, Plachter B, Jahn G, The TH: The lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leukocytes during an active cytomegalovirus infection. J Gen Virol 1992;73;2923-32.

Gregg NM: Congenital cataract following German measles in the mother. Trans ophthalmol soc aust 3;35,1941.

Greijer AE, Verschuuren EAM, Harmsen MC et al: Direct quantification of human Cytomegalovirus immediate-early and late mRNA levels in blood of lung transplant recipients by competitive nucleic acid sequence-based amplification. J Clin Microbiol 2001;39:251-9.

Griffiths PD, Cope AV, Hassan-Walker AF: Diagnostic approaches to cytomegalovirus infection in bone marrow and organ transplantation. Transpl Infect Dis 1999;1:179-86.

Griscelli F, Barrois M, Chauvin S, Lastere S, Bellet D, Bourhis JH: Quantification of human cytomegalovirus DNA in bone marrow transplant recipients by real-time PCR. J Clin Microbiol. 2001;39:4362-9.

Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, Landini MP: Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:476-82.

Halwachs-Baumann G, Wilders-Truschnig M, Desoye G, Hahn T, Kiesel L, Klingel K, Rieger P, Jahn G, Sinzger C: Human trophoblast cells are permissive to the complete replicative cycle of human cytomegalovirus. J Virol 1998; 72:7598-602.

Harrington WJ Jr et al;tropical spastic paraperesis / HTLV-I-associated myelopathy: treatment with an anabolic steroid danazol. AIDS Res Hum Retroviruses 7,1031,1991

Hemmings DG, Kilani R, Nykiforuk C, Preiksaitis J, Guilbert LJ: Permissive cytomegalovirus infection of primary villous term and first trimester trophoblasts. J Virol 1998; 72: 4970-9.

Herrmann KL: Available rubella serologic tests. Rev Infect Dis 7:S108 1985.

Heslop HE et al: long-term restoration of immunity against Epstein - Barr virus infection by adoptive transfer of gene modified virus specific T lymphocytes. NaT MED 2:551,1996

Ho M: Epidemiology of Cytomegalovirus infections. Rev Inf Dis 1990;12:S701-10. Keay S: CMV infection and disease in kidney and pancreas transplant recipients. Transpl Infect Dis 1999:1;19-24.

Hollinger FB, Dreesman GR.: Hepatitis viruses. Rose NR de Macario EC Folds JD Lane HC Nakamura RM ed Manual of clinical laboratory immunology, 5th ed Washington American Society for microbiology 1997: 702-718.

Hollinger FB, Liang Tj. Hepatitis B virus. In: Fields BN Knipe DM Hawley PM eds. Fields virology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2000

Hollesberg P,Hafler DA: pathogenesis of dideases induced by human lympotropic virus type I infection. N ENGL J MED 328;1173,1993

Horstmann D et al: persistence of vaccine-induced immune responses to rubella: rev infect dis 7;S80,1985.

Koff RS. Seroepidemiology of hepatitis A in United States.J Infect Dis 1995;171 (Suppl 1):S19-S23.

Kunzle N, Petignat C, Francioli P et al: Preemptive treatment approach to cytomegalovirus (CMV) infection in solid organ transplant patients: relationship between compliance with the guidelines and prevention of CMV morbidity. Transpl Infect Dis 2000;2:118-26.

Kusne S, Shapiro R, Fung J: Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. Transpl Infect Dis 1999;1:187-203.

Lanari M, Lazzarotto T, Papa I, Venturi V, Bronzetti G, Guerra B, Faldella G, Corvaglia L, Picchio FM, Landini MP, Salvioli GP: Neonatal aortic arch thrombosis as a result of congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 2001;108:E114.

Lazzarotto T, Gabrielli L, Foschini MP, Lanari M, Guerra B, Eusebi V, Landini MP.: Congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies: correlation between viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome. Pediatrics 2003

.

Lazzarotto T, Gabrielli L, Varani S et al: Diagnosi in vitro di infezione da Citomegalovirus nel paziente trapiantato: antigenemia e PCR quantitativa. EsaDia 2000;novembre:10-5.

Lazzarotto T, Gabrielli L, Varani S, Landini MP: Comparison of the pp65 antigenemia assay and the COBAS AMPLICOR CMV MONITOR TEST for the detection of Cytomegalovirus viremia in transplant recipients. 8th International Cytomegalovirus conference. Asilomar Conference Grounds. Monterey, CA. 2001.

Lazzarotto T, Guerra B, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, Rumpianesi F, Banzi C, Bovicelli L, Landini MP: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Microbiol. 1998;36:3540-4.

Lazzarotto T, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, Guerra B, Landini MP: Anticytomegalovirus (anti-CMV) immunoglobulin G avidity in identification of pregnant women at risk of transmitting congenital CMV infection. Clin Diagn Lab Immunol. 1999;6:127-9.

Lazzarotto T, Varani S, Gabrielli L, Spezzacatena P, Landini MP: New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Intervirology. 1999;42:390-7

Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Gabrielli L, Pradelli P, Guerra B, Landini MP: Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. Viral Immunol. 2000;13:137-41.

Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, Abate DA, Gabrielli L, Varani S, Landini MP: Cytomegalovirus infection in pregnancy: a still complicated diagnostic problem. Intervirology.1998;41:149-57.

Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP.: Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 2000 Jul;137:90-5.

Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Pradelli P, Potena L, Lombardi A, Ghisetti V, Gabrielli L, Abate DA, Magelli C, Landini MP: Delayed acquisition of high-avidity anti-cytomegalovirus antibody is correlated with prolonged antigenemia in solid organ transplant recipients. J Infect Dis. 1998; 178:1145-9.

Lebech M, Joynson DHM, Seitz HM et al: Classification system and case definitions of *toxoplasma gondii* in immunocompetent pregnant women an their congenitally infected offspring. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1996,15: 799-805.

Lemon SM, Gates NL, Simms TE, Bancroft WH.: IgM antibody to hepatitis B core antigen as a diagnostic parameter of acute infection with hepatitis B virus. J Infect Dis 1981;143:803-809

Leibovwitz D: Epstein-Barr virus and a cellular signalling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. N Engl J MED 338;1413,1998

Li H, Dummer JS, Estes WR, Meng S, Wright PF, Tang YW: Measurement of human cytomegalovirus loads by quantitative real-time PCR for monitoring clinical intervention in transplant recipients. J Clin Microbiol 2003;41:187-91.

Linee guida dell'associazione italiana per lo studio del fegato. Trattamento dell'infezione da HCV.

Lok A, Heathcote EJ and Hoofnagle JH: Management of Hepatitis B. Gastroenterology 2001;120:1828-1853

Maine GT, Lazzarotto T, Landini MP: New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection. Expert Rev Mol Diagn 2001;1:19-29.

Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T et al.: Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a survey in a southern Italian town. J Hepatology 2000;33:166-120

Mandell, Douglas and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone Inc. Fourth Edition, 1995

Mellinger AK et al:High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. Pediatric Infect Dis J 14-573,1995.

MMWR, Guidelines for Laboratory testing and Result reporting of antibody to Hepatitis C virus. 2003; 52:RR3.

Murphy RL (Chairman): critical issues surrounding treatmanet in the era of active antiretroviral therapeutics; proocedings of a Northwestern University Medical School Conference. Clin Infect dis 30:S95-197,2000

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C:2002

National Institutes of Health. National Institute of Health Consensus Development Conference statement:management of hepatits C: 2002-June 10-12,2002, Hepatology 2002;36S:2-S20.

Neuveut C,Jeang KT: htlv-1 Tax and cell cycle progression. Prog Cell Cycle Res 4;157,2000

Okano M et al.: Epstein-Barr virus and Human desease, recent advance in diagnosis. Clin Microbiol Rev 1:300,1998

Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. Hepatology 2001;33:321-327

Pagliaro L, Peri V, Linea C, et al.: Natural History of chronic hepatitis C. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31(1):28-44

Papadopopulus EB et al: Infusions of donor leukocites to treat Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantion. N. Engl J Med 330:1185,1994

Pawlotsky JM: Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. Hepatology 2002;36:S65-S73.

Preiser W, Brauninger S, Schwerdtfeger R et al: Evaluation of diagnostic methods for the detection of cytomegalovirus in recipients of allogenic stem cell transplants. J Clin Virol 2001;20:59-70.

Poiesz BJ et al: detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad sci USA 77;7415,1980

Revello MG, Zavattoni M, Percivalle E et al: Correlation between immunofluorescent detection of human cytomegalovirus immediate early antigens in polymorphonuclear leukocytes and viremia. J Inf Dis 1989;160:159-60.

Ricklinson AB, Kieff E: Epstein-Barr virus, in fields virology, 3d ed, BN Fields et al. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996

Rubin RH.: Importance of CMV in the transplant population. Transpl Infect Dis 1999;1:3-7. Schaade L, Kockelkorn P, Ritter K et al. Detection of Cytomegalovirus DNA in human specimens by lightcycler PCR. J Clin Microbiol 2000;38:4006-9.

Santantonio T,Mazzola M, Gaustadisegni A, Casalino C, Pastore G.: a cohort study of acute hepatitis C infection: a natural corse and outcome.

Sayos J et al: the X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. Nature 395;462,1998

Skinhoj P, Mikkelsen F, Hollinger FB.: Hepatitis A in Greenland: importance of specific antinody tisting in epidemiologic surveillance. Am J Epidemiol 1977; 105:140-147.

Stapleton JT. Host immune response to hepatitis A virus. j Infect Dis 1995;175 (suppl 1):S9-S14.

Straus SE: Epstein-Barr virus infections:Biology, pathogenetics, and management, Ann Intern Med 118; 45, 1993

Stroffolini T, Andreone P, A ndriulli A, et al.: Charasteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. J Hepatol 1998;29(6):944-952

Tynel E et al: Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectius mononucleosis: a multicenter, double blind, placebo-controlled study. J Infect Dis 174; 324,1996

Tobinai K: adult T-cell leukaemia, in clinical Oncology, 2d ed, MD Abelof et al, New York, Churchill- Livingstone,2000, p2748

Totos G, Gizaris V, Papaevangeleu G. Hepatite A vaccine: persistence of antibodies 5 years after the first vaccination. Vaccine 1997;15:1252-1253.

Townsend JJ Eet al: Progressive rubella panencephalitis; Late onset after congenital rubella. N. Engl J Med 292;990,1975.

Trono D: hiv accessory proteins: leading roles for the supporting cast. Cell 82;189,1995

Van der Bij W, Torensma R, Van Son WJ et al.: Rapid immunodiagnosis of active cytomegalovirus infection by monoclonal antibody staining of blood leukocytes. J Med Virol 1988;25:179-88.

Varani S, Gabrielli L, Lazzarotto T, Landini MP.: Cytomegalovirus (CMV) infection in transplant recipients. Alpe Adria Microbiology Journal 1998; 7: 253-316.

Ville Y. The megalovirus. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:151-3.

Vivarelli M, De Ruvo N, Lazzarotto T, Bellusci R, Landini MP, Varani S, Cavallari A: Abstension from treatment of lew-level pp65 cytomegalovirus antigenemia after transplantation: a prospective study. Transplantation 2000;70:1183-7.

Webel RE, Benor DE: Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines: A review of 124 claims submitted to the

national vaccine injury compensation program arthritis rheum 39;1529,1996.

Weller TH.: Cytomegaloviruses: a historical perspective. HERPES 2000;7:66-9.

Whitley RJ, Kimberlin DW: Treatment of viral infections during pregnancy and neonatal period. Clin Perinatol 1997; 24:267:283.

Wiley TE, McCarthy TM, Breidi L et al.: Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology 1998;28:805-809

Wong V,Caronia S, Wight T et al.: Importance of age in chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 1997;4:255-264.

Yao J, Widahi B: human t-cell lymphotropic virus type I genomic expression and impact on intracellular signalling pathways during neutrodegenerative disease and leukaemia. Front Biosci 5:D138,2000

# Indice

Editoriale ..... pag. 3
Introduzione ..... » 5
Toxoplasmosi ..... » 7
Etiopatogenesi ..... » 7
Diagnosi di laboratorio ..... » 9
Rosolia ..... » 13
Etiopatogenesi ..... » 13
Diagnosi di laboratorio ..... » 15
Citomegalovirus ..... » 17
Etiopatogenesi ..... » 17
Diagnosi di laboratorio ..... » 19
Epatite A ..... » 21
Etiopatogenesi ..... » 21
Diagnosi di laboratorio ..... » 21
Epatite B (HBV) ..... » 23
Etiopatogenesi ..... » 23
Diagnosi di laboratorio ..... » 26
Epatite C ..... » 29
Etiopatogenesi ..... » 29
Diagnosi di laboratorio ..... » 30
HIV ..... » 33
Etiopatogenesi ..... » 33
Diagnosi di laboratorio ..... » 38

EBV . . . . . » 41
Etiopatogenesi . . . . . » 41
Diagnosi di laboratorio . . . . . » 43
Conclusioni . . . . . » 45
Bibliografia . . . . . » 47
Indice . . . . . » 57

# Caleidoscopio
*Italiano*

*... il futuro ha il cuore antico* MEDICAL SYSTEMS SpA

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi.* Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.
7. Rassu 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 β-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 e fluoroimmunologico.* Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche.* Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu 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., Gnessi L., Isidori A.:** ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
**34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.:** ***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. Cafiero 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.**
**48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.:** ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
**49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.:** ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
**50. Cappi F.:** ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
**51. Tortoli E., Simonetti M.T.:** ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
**52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.:** ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
**53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.:** ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
**54. Goracci E., Goracci G.:** ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
**55. Rizzetto M.:** ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
**56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.:** ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
**57. La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
**58. La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
**59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.:** ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
**60. Bedarida G., Lizioli A.:** ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
**61. Romano L.:** ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
**62. Dondero F. e Lenzi A.:** ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
**63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.:** ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
**64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.:** ***Infezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
**65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.:** ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
**66. Gentilomi G.A.:** ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
**67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.:** ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
**68. Zilli A., Biondi T.:** ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**

**69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta.* Marzo '92.**
**70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.**
**71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.**
**72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.**
**73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.**
**74. Ferrara S.:*Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.**
**75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.**
**76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.**
**77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa.* Febbraio '93.**
**78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin.* Marzo '93.**
**79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.**
**80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.**
**81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.**
**82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.**
**83.Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.* Novembre '93.**
**84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza.* Dicembre '93.**
**85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio 94.**
**86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B*. Febbraio '94.**
**87. Rossetti R.: *Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.**
**88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.**
**89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.**
**90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.**
**91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.**
**92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.**
**93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.**
**94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.**
**95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.**
**96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.**
**97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.**
**98.La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.**
**99.Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.**
**100.Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.**
**101.Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.**
**102.Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale.* Maggio '96.**

**103.Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.**
**104.Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.**
**105.Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.* Ottobre '96.**
**106.Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.**
**107.Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.**
**108.Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.**
**109.Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.**
**110.Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.**
**111.Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.**
**112.Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina.* Maggio '97.**
**113.Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.**
**114.Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.**
**115.Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.**
**116.Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.**
**117.Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.**
**118.Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.**
**119.Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.**
**120.National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.* Marzo '98.**
**121.Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.**
**122.Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.**
**123.Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.**
**124.Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1)*. Luglio '98.**
**125.Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.**
**126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*. Novembre '98.**
**127.Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1I)*. Dicembre '98.**
**128.Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.**
**129.Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.**
**130.Castello G., Silvestri I.:*Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.**
**131.AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.* Aprile '99.**
**132.Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche.* Maggio '99.**
**133.Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili.* Giugno '99.**
**134.Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.**
**135.Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.**
**136.Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.* Ottobre '99.**

**137.Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.:** ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.*** **Novembre '99.**
**138.Giovanella L.:** ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*****. Dicembre '99.**
**139.Paladino M., Cerizza Tosoni T.:** ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management.*** **Gennaio 2000.**
**140.La Vecchia C.:** ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
**141.Rossi R.E., Monasterolo G.:** ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
**142.Dammacco F.:** ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I).*** **Aprile 2000.**
**143.Dammacco F.:** ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II).*** **Maggio 2000.**
**144.Croce E., Olmi S.:** ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
**145.Martelli M., Ferraguti M.:** ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
**146.Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.:** ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Gennaio 2001.**
**147.Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.:** ***L'umanizzazione dei servizi sanitari*****. Febbraio 2001.**
**148. Giovanella L.:** ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
**149.Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.:** ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
**150. The National Academy of Clinical Biochemistry:** ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*****. Settembre 2001.**
**151.Dominici R.:** ***Riflessioni su Scienza ed Etica*****. Ottobre 2001.**
**152.Lenziardi M., Fiorini I.:** ***Linee guida per le malattie della tiroide*****. Novembre 2001.**
**153.Fazii P.:** ***Dermatofiti e dermatofitosi*****. Gennaio 2002.**
**154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.:** ***Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*****. Febbraio 2002.**
**155. Trombetta C.:** ***Il Varicocele.*** **Marzo 2002.**
**156.Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.:** ***Ambiente e polmone*****. Aprile 2002.**
**157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I** ***Markers tumorali.*** **Maggio 2002.**
**158. Loviselli A., Mariotti S.:** ***La Sindrome da bassa T3*****. Giugno 2002.**
**159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.:** ***Helicobacter Pylori: stato dell'arte.*** **Ottobre 2002.**
**160. Canini S.:** ***Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato.*** **Novembre 2002.**
**161. Atzeni M.M., Masala A.:** ***La β-talassemia omozigote*****. Dicembre 2002.**
**162. Di Serio F.:** ***Sindromi coronariche acute*****. Gennaio 2003.**
**163. Muzi P., Bologna M.:** ***Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*****. Febbraio 2003.**
**164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.:** ***Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*****. Marzo 2003.**
**165. Magrì G.:** ***Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*****. Aprile 2003.**
**166. Rapporto dello Hastings Center:** ***Gli scopi della medicina: nuove priorità.*** **Maggio 2003.**
**167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.:** ***Il sonno e le sue alterazioni*****. Giugno 2003.**
**168. Macchia V., Mariano A.:** ***Marcatori tumorali nel cancro della vescica*****. Luglio 2003.**
**169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.:** ***La Turbercolosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*****. Agosto 2003.**

**170. Aebischer T.:** ***Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*****. Settembre 2003.**
**171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.:** ***Il manuale della sicurezza*****. Ottobre 2003.**
**172. Canigiani S. e Volpini M.:** ***Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione.*** **Novembre 2003.**
**173. La Brocca A. Orso Giacone G. Zanella D. Ceretta M.:** ***Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee.*** **Dicembre 2003.**
**174. Savron G.:** ***Le Fobie*****. Gennaio 2004.**
**175. Paganetto G.:** ***Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*****. Febbraio 2004.**
**176. Giovanella L.:** ***Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*****. Marzo 2004.**
**177. Severino G., Del Zompo M.:** ***Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata".*** **Aprile 2004.**
**178 Arigliano P.L.:** ***Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie.*** **Maggio 2004.**
**179. Bruni A.:** ***Malattia di Alzheimer e Demenza Frototemporale.*** **Giugno 2004.**
**180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dallera M.:** ***Eziopatogenesi e diagnostica allergologica.*** **Luglio 2004.**
**181. Franzoni E., Gualandi P. Pellegrini G.:** ***I disturbi del comportamento alimentare.*** **Agosto 2004.**
**182. Grandi G., Peyron F.:** ***La toxoplasmosi congenita*****. Settembre 2004.**
**183. Rocca D.L., Repetto B., Marchese A., Debbia E.A:** ***Patogeni emergenti e resistenze batteriche*****. Ottobre 2004.**
**184. Tosello F., Marsano H.:** ***Scientific English Handout*****. Novembre 2004.**
**185. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D.:** ***Ipertensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio*****. Dicembre 2004.**
**186. Paganetto G.:** ***Malattie Neoplastiche: dalla Paleopatologia alle Fonti Storiche*****. Gennaio 2005.**
**187. Savron G.:** ***La sindrome dai mille tic: il disturbo di Gilles de la Tourette*****. Febbraio 2005.**
**188. Magrì G., Baghino E., Floridia M., Ghiara F.:** ***Leishmania.*** **Marzo 2005.**
**189. Lucca U., Forloni G., Tiraboschi P., Quadri P., Tettamanti M., PasinaL.:** ***Invecchiamento, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer*****. Aprile 2005.**
**190. Volpe G., Delibato E., Orefice L., Palleschi G.:** ***Tossinfezioni alimentari e metodiche recenti ed innovative per la ricerca dei batteri patogeni responsabili*****. Maggio 2005.**
**191. Mazzarello M.G., Albalustri G., Audisio M., Perfumo M., L. Cremonte G.:** ***Aerobiologia ed allergopatie*****. Giugno 2005.**
**192. Scalabrino G., Veber D., Mutti E.:*****Nuovi orizzonti biologici per la vitamina B12*****. Luglio 2005.**
**193. Zepponi E.:** ***Guida pratica per gli utenti del laboratorio analisi*****. Settembre 2005.**
**194. Faricelli R., Esposito S., Martinotti S.:** ***La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.*** **Ottobre 2005.**
**195. Baccini C., Bezzi F., Conti M., Tazzari V.:** ***Doping e antidoping nello sport.*** **Novembre 2005.**
**196. Lozzi M.:** ***La Mediazione pacifica dei conflitti. Una risorsa socio-relazionale in ambito medico-sanitario*****. Dicembre 2005.**

**197. Bracco G.: *Progettare un Laboratorio di Analisi*. Gennaio 2006.**
**198. Angelucci A.: *Apoptosi e sistema immunitario: regolazione e patologie associate*. Febbraio 2006**
**199. Commissione Tecnica sul Rischio Clinico: *Risk management in Sanità. Il problema degli errori*. Marzo 2006.**
**200. Casati G., Marchese E., Roberti V., Vichi M.C.: *La gestione dei processi clinico assistenziali per il miglioramento delle prassi*. Aprile 2006.**
**201. Zanella D., Ceretta M., Orso Giacone G.: *Peptidi natriuretici: nuove frontiere in cardiologia?* Maggio 2006.**
**202. Cicala M., Dal Lago U., Vinci P., Maggiorotti M.: *L'accusa di malpractice in ambito medico*. Giugno 2006.**
**203. Martino R.: *Manuale Qualità UNI EN ISO 9001*. Luglio 2006.**
**204. Mazzarello M.G., Arata M., Perfumo M., Marchese A., Debbia E.A.: *Tubercolosi e micobatteri*. Settembre 2006.**
**205. Matrullo R.: *Anoressia: la negazione della sessualità come difesa narcisistica*. Ottobre 2006.**
**206. Crotti D.: *Le parassitosi intestinali ed uro-genitali*. Novembre 2006.**
**207. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: *Il referto interpretativo in infettivologia*. Dicembre 2006.**

**I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.**

**Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.**

**Caleidoscopio**
***Rivista mensile di Medicina***
anno 24, numero 207

**Direttore Responsabile**
Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@libero.it

**Responsabile Ufficio Acquisti**
Giusi Cunietti

**Servizio Abbonamenti**
Maria Grazia Papalia

**Progettazione e Realizzazione**

Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

**Consulenti di Redazione**
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**
Maria Speranza Giola

**EDITORE**

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

**Stampa**
Tipolitografia Nuova ATA
Via Gelasio Adamoli, 281 - Genova
Tel. 010 513120 - Fax 010 503320 - info@nuovaata.com - www.nuovaata.com

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Dicembre 2006
Sped. in Abb. Post. 45%

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.

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

**Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P. sas)**

*..... dalla Pedagogia all'Andragogia*

7414/ER/04/07

*Sistema di Gestione certificato*
UNI EN ISO 9001:2000
*Certificato n° A2217*

# *Prossimi Corsi ECM*

| | |
|---|---|
| 17-12-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova |
| 05-12-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova |
| 05-12-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso della workcell Trinity Genova |
| 29-11-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso della workcell Trinity Genova |
| 28-11-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del Konelab 30/60 Genova |
| 27-11-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova |
| 22-11-2007 | Metodologie di impostazione dei lavori scientifici Genova |
| 21-11-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 2000 (corso avanzato) Genova |
| 21-11-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del PathFinder (corso avanzato). Genova |
| 07-11-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite Genova |
| 18-10-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova |
| 18-10-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso della workcell Trinity Genova |
| 17-10-2007 | Metodiche di trasformazione dei dati Genova |
| 16-10-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova |
| 16-10-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso del PathFinder Genova |
| 11-10-2007 | Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT) |
| 10-10-2007 | Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT) |
| 01-10-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 2000 (corso avanzato) Genova |
| 20-09-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del Konelab 30/60 Genova |
| 20-09-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova |
| 19-09-2007 | Utilizzo di curve ROC nell'analisi di dati di microarrays Genova |
| 18-09-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova |
| 12-07-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova |
| 10-07-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova |
| 29-06-2007 | La Qualità nel Laboratorio Analisi. La Gestione del rischio nel Laboratorio Analisi Lecce |
| 28-06-2007 | Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT) |
| 27-06-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nel dosaggio dei marcatori tumorali con l'Immulite 2000 Milano |
| 27-06-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del Konelab 30/60 Genova |
| 27-06-2007 | Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT) |
| 26-06-2007 | Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite Genova |
| 26-06-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 2000 (corso avanzato) Genova |
| 26-06-2007 | Linee Guida sugli screening pre e post natali e valutazione diagnostica della gravidanza Tricase (LE) |
| 25-06-2007 | Tecniche di Comunicazione efficace e gestione gruppi in sanità Pizzo (Vibo Valentia) |
| 22-06-2007 | Patologia cromosomica in epoca prenatale e neonatale Lagonegro (PZ) |
| 21-06-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova |
| 21-06-2007 | Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del CQI Online Montecchio Maggiore (VI) |
| 21-06-2007 | Omocisteina, linee guida per l'utilizzo come fattore predittivo di eventi tromboembolici Nizza Monferrato (AT) |
| 20-06-2007 | Biobanche Genova |

Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P.) Sede Legale Via Pietro Nenni, 6 - 07100 Sassari
Tel/Fax 079 270464; - e-mail: rahp80@yahoo.it - http://rahp.blogspot.com/
Sede Regione Lombardia: Via Mauro Macchi, 73 - 20124 Milano
P. IVA 01991360908

*In caso di mancato recapito,*
*pregasi ritornare al mittente che pagherà la tassa dovuta.*

"CALEIDO 207"

€ 10,33