

I MICETI

I **miceti o funghi** sono organismi eucarioti chemiosintetici ed eterotrofi, unicellulari o più spesso organizzati in strutture pluricellulari. Posseggono una parete cellulare rigida contenente chitina e si riproducono mediante **spore** (riproduzione sessuata) e **conidi** (riproduzione asessuata). Alcune specie fungine sono di grado di causare malattie, denominate micosi. I miceti possono produrre **micotossine** che se vengono ingerite causano **micotossicosi**. Con **micetismo** si intende invece una patologia da ingestione diretta di funghi tossici ritenuti erroneamente commestibili.

CARATTERI GENERALI

Struttura della cellula fungina

I miceti sono caratterizzati da una struttura cellulare eucaristica, la cui organizzazione riflette, per morfologia e funzione, quelle delle cellule animali. Caratteristica peculiare, tuttavia, è quella di possedere, all'esterno della membrana citoplasmatica, una parete cellulare rigida, **tunica**. Attorno a questa, alcuni lieviti possono formare una capsula mucida di natura polisaccaridica. La parete cellulare dei miceti è fondamentalmente costituita da un fitto intreccio di fibrille di chitina, associata a polimeri di D-glucosio e D-mannosio, lipidi e proteine. Queste ultime contribuiscono alla solidità complessiva della struttura grazie alla presenza di ponti disolfurici tra i residui cisteinici. Il soma cellulare di qualsiasi micete viene denominato **tallo**. Nella grande maggioranza delle specie fungine (muffe) il tallo appare costituito da filamenti tubulari, denominati **ife**. Possono avere cavità unica (ife cenocitiche) o essere suddivisi in cellule per mezzo di setti trasversali (ife settate). Il libero fluire delle correnti citoplasmatiche all'interno dell'ifa è peraltro assicurato dalla costante presenza nei setti di un poro centrale. Ciascuna cellula può contenere uno o più nuclei, mobili ed in grado di attraversare i pori. Ad un insieme di ife si dà il nome **di micelio**. In ogni colonia fungina matura di tipo miceliale, si distingue una parte del micelio immersa nel terreno con funzioni nutritive di assorbimento (**micelio vegetativo**). La parte restante, che si sviluppa a contatto con l'aria prende il nome di **micelio aereo**. Al micelio aereo è deputata principalmente la funzione riproduttiva. I miceti con tallo filamentoso sono abitualmente indicati con il nome **di muffe**. Un secondo vasto gruppo di miceti comprende i funghi con tallo unicellulare, costituito cioè da cellule isolate di varia forma, di solito rotondeggianti od ovali. A causa della scarsa coerenza delle cellule che le costituiscono, le colonie di questi miceti hanno aspetto e consistenza cremosa, **detti lieviti**. Dal momento che, nella quasi totalità dei casi, la riproduzione dei lieviti configura aspetti morfologici di gemmazione, le cellule dei lieviti (blastocellule) sono state denominate blastospore o blastoconoidi in relazione alla modalità di riproduzione, sessuata o asessuata rispettivamente. La blastocellule, in seguito a processi successivi di gemmazione, possono rimanere fra di loro unite per formare strutture chiamate **pseudoife**, ma sono in realtà costituite da catene di cellule allungate, che mantengono ciascuna la propria individualità. All'insieme delle pseudoife di una colonia si dà il nome di pseudomicelio. Alcune specie infine, caratterizzate in vivo e in vitro da una reversibile espressione morfologica, lievitifforme e ifale rispettivamente, in rapporto a variazioni della temperatura, rappresentano un gruppo importante dal punto di vista medico, costituito dai cosiddetti **funghi dimorfi**, agenti eziologici di micosi sottocutanee o profonde. A 25° i funghi dimorfi presentano aspetto filamentoso di muffa, a 37° aspetto lievitifforme.

METABOLISMO FUNGINO

Il metabolismo energetico dei miceti utilizza reazioni fermentative ed ossidative e di conseguenza essi sono normalmente **aerobi o anaerobi facoltativi**. Per quanto riguarda le esigenze nutrizionali, i miceti sono organismi **chemiotrofi eterotrofi**, necessitano di molecole organiche preformate

essenziale come carboidrati e nitrati. Le scarse esigenze dei miceti si riflettono sulla povertà del terreno di coltura universalmente utilizzato in micologia medica, **il terreno di Sabouraud**.

MODALITA' DI RIPRODUZIONE E CLASSIFICAZIONE GENERALE DEI MICETI

La distinzione dei miceti filamentosi si basa sulla morfologia dei talli e sulle diverse modalità di riproduzione. Nel regno dei funghi questa è caratterizzata, dalla alternanza di fasi di riproduzione sessuata e asessuata. L'uno e l'altro tipo di riproduzione sono legati essenzialmente alla germinazione di (spore o conoidi) provvisti dell'informazione genetica propria ed indispensabile per ricostruire il tallo fungineo in tutta la sua complessità.

Riproduzione sessuale

La maggior parte delle specie fungine di interesse medico si presenta in genere, nella forma asessuale, in quanto esse sono in grado di esprimere la forma sessuale solo in opportune condizioni. Nel linguaggio micologico la fase del fungo caratterizzata da riproduzione sessuale viene anche detta **perfetta**, mentre quella asessuata **imperfetta**. **(come tutti gli altri organismi che si riproducono sessualmente, anche nei miceti lo zigote risulta la fusione meiotica di 2 corredi cromosomici aploidi parentali. In lacune specie la cariogamia è resa possibile dalla fusione di 2 gameti unicellulari, mentre in altre dalla fusione diretta di 2 orgauli del tallo.)**

Con riferimento primario alla modalità di riproduzione sessuata vengono identificati attualmente nel regno dei **funghi 4 phyla**: Chytridiomycota, Zygomycota, Ascomycota, Basidiomycota. In un quinto phyla : Funghi imperfecti, sono incluse le specie la cui riproduzione sessuale non è stata ancora osservata o è estremamente rara.

Riproduzione asessuale nelle muffe

Nelle muffe l'allungamento delle ife è nettamente polarizzata e risulta circoscritta all'estremità ifale. La sua capacità di allungamento è sostenuta dall'intensa neosintesi di protoplasma, che ha sede in una zona dell'ifa detta **zona di accrescimento**. Una seconda importante modalità di accrescimento è rappresentata dalla ramificazione delle ife in accrescimento, in prossimità dell'apice in progressione, enzimi litici in grado di agire sulla struttura fibrillare si accumulano al di sotto della parete cellulare, penetrandola sino ad indebolirla. A questo punto, la pressione protoplasmatica provoca un abbozzo di estroflessione della tunica, che verrebbe a costituire un nuovo punto di crescita. L'attività di enzimi litici e di sintesi, questi ultimi deputati alla ricostruzione della parete cellulare delle ife, consentirebbe l'allungamento e la ramificazione miceliale. La contrapposta estremità può risultare caratterizzata da un progressivo decadimento dell'attività metabolica cellulare. Le porzioni di ife settate non più vitali vengono separate. La replicazione fisiologica delle muffe avviene mediante propaguli asessuali che differiscono da quelli sessuali per l'assetto cromosomico, che è perfettamente identico a quello della cellula produttrice, in quanto derivante da replicazione mitotica e non da processo di cariogamia.

Riproduzione asessuata degli zigomiceti

Oltre che dalla riproduzione sessuale mediante **zigospore**, queste muffe sono caratterizzate dalla produzione dei propaguli asessuali (**sporangiospore**) all'interno di una struttura specializzata detta **sporangio**. Lo sporangio deriva da una cellula apicale dell'ifa, polinucleata. All'interno di questa struttura le sporangiospore si costituiscono per frammentazione zonale del citoplasma e successivo suo addensamento attorno ai nuclei. Ciascuna delle aree viene rivestita da una parete cellulare neofornata, formando così una sporangiospora matura. Le sporangiospore possono essere meno o polinucleate. Quando lo sporangio ha raggiunto piena maturità, la parete si rompe o si dissolve

liberando nell'ambiente le sporangiospore. Un processo analogo, caratterizza un micete dimorfo, responsabile di una delle principali micosi umane : **Coccidioides immitis**.

Blastoconidi

I blastoconidi si formano per gemmazione dalla superficie della cellula conidiogena. La zona di emergenza è chiamata **sito conidiogeno**. La parete funginea si estroflette formando una gemma, presto caratterizzato da un nucleo proveniente dalla cellula madre, raggiunta una determinata dimensione, la comunicazione intercitoplasmatica residua fra la gemma e la cellula madre viene interrotta da un setto neoformato. Un singolo sito **conidiogeno** può produrre conoidi a ripetizione, ovvero esaurire la sua funzione dopo la gemmazione di un solo **conidio**. In quest'ultimo caso è frequente la riproduzione cosiddetta **simpodiale**. I **blastoconidi** sono tipicamente caduchi, tendono cioè a staccarsi immediatamente dalla cellula madre non appena completati. 2 varianti nella produzione dei **blastoconidi** sono importanti per la loro diffusione fra le specie patogene e la loro importanza classificativi, nella prima variante i blastoconidi che prendono il nome di **anelloconidi**, sono generati all'apice di una **cellula conidiogena detta anellide**. Il primo conidio prodotto ha struttura **oloblastica**, una volta che questo si libera, l'apice fertile cresce per un breve tratto prima di generare un secondo conidio, questa volta però di tipo **enteroblastico**. Nella seconda variante, il conidio (**fialoconidio**) è generato da un diverso tipo di cellula **conidiogena** specializzata, detta **fialide**.

Talloconidi

A differenza dei primi, che derivano, da una porzione soltanto della cellula conidiogena, i talloconidi hanno origine da un profondo rimaneggiamento strutturale di tutta la cellula, alla quale, pertanto, vengono a corrispondere in toto, le cellule conidiogene coinvolte possono essere terminali (apicali) o intercalate nel decorso del canifioforo.

Riproduzione asessuale dei lieviti

La riproduzione asessuale dei lieviti è stata considerata identica a quella delle muffe, pur con la discriminante di una peculiare caratteristica, per cui, nel momento della replicazione, ogni singola blastocellula funge da cellula conidiogena, e la conidiogenesi nei lieviti risulata conforme, nelle linee generali a quella delle muffe.

Sviluppo delle colonie

Nei lieviti l'intera popolazione può derivare dall'iniziale gemmazione conidiale anche di un'unica blastocellula, seguita poi da quelle delle blastocellule figlie. Nelle muffe la colonia origina per gemmazione di appendici tubulari, dette tubuli germinativi, che, allungandosi, ramificandosi ed infine sporulando sono in grado di riprodurre un micelio.

ECOLOGIA DEI MICETI PATOGENI E LORO DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

Dal punto di vista ecologico, i miceti patogeni possono essere distinti in geofili, zoofili, antropofili, sono detti **geofili** quei funghi che vivono abitualmente nell'ambiente naturale in qualità di saprofita a spese di sostanze inanimate; **zoofili** quelli che sono solitamente commensali o parassiti di animali domestici o selvatici; **antropofili** quelli che sono commensali dell'uomo.

PATOGENESI DELLE MICOSI

Nelle micosi cosiddette esogene l'agente infettante proviene dall'esterno ed è rappresentato da spore e conidi fungini, **nelle micosi superficiali** il loro semplice contatto con la cute, peli ed unghie può risultare sufficiente per l'infezione. Nelle **micosi sottocutanee** l'infezione è di solito mediata da ferite penetranti che innestano il fungo al di sotto dell'epidermide. Nelle **micosi viscerali**, infine, la via di ingresso di gran lunga più frequente è quella aerogena. Particolare pericolosità ha l'inspirazione di propaguli di diametro inferiore a 2 micrometri, che sono gli unici in grado di penetrare nell'albero respiratorio sino a livello alveolare, dove l'assenza di epitelio vibratile riduce le possibilità di difesa aspecifica. Molto meno importante è la via digestiva, che per di più esige la presenza di stasi gastrointestinale; solo in questo caso i miceti sono in grado di penetrare la mucosa, il passaggio da una situazione di commensalismo ad una di infezione è mediato da 1 o più fattori favorevoli. La penetrazione dei miceti nei tessuti sembra facilitata, nelle muffe, dall'azione meccanica di spinta che dipende dallo stesso allungamento ifale; nei lieviti, viceversa, l'energia meccanica del **blastoconditio** in gemmazione è comparativamente molto scarsa a l'intervento della fagocitosi sembra fondamentale per la diffusione del micete. Dal primitivo focolaio infiammatorio, l'infezione può diffondersi ad altri organi e tessuti per via ematica o linfatica, dando luogo alle più svariate localizzazioni singole o multiple.

MECCANISMO DELL'AZIONE PATOGENA

I fattori responsabili dell'azione patogena, enzimi extracellulari ad attività idrolitica, danneggiano le membrane cellulari dell'ospite. Fra i fattori di virulenza un ruolo importante è svolto, soprattutto nei miceti filamentosi, dall'azione antifagocitaria delle stesse dimensioni del tallo fungino, che sono spesso maggiori di quelle delle cellule fagocitarie, dei leucociti neutrofili in particolare, in molti altri casi le dimensioni della spora, del conidio e del tubulo germinativo iniziale non sono così grandi da impedire la fagocitosi, ma l'energia meccanica del conidio in germinazione risulta tale da spingere l'ifa in accrescimento al di fuori del fagocita, perforandone la membrana. Altri importanti fattori di virulenza sono costituiti dalla capacità di alcuni miceti di interferire con cellule caratterizzate da attività fagocitaria. Esempio per **Cryptococcus neoformans**, i cui ceppi virulenti sono dotati di attività antifagocitaria e, della capacità di sopravvivere all'interno dei fagociti stessi. Altri miceti sono capaci addirittura di moltiplicarsi nel citoplasma dei fagociti.

OPPORTUNISMO FUNGINO

Con il termine di opportunismo si indica la patogenicità condizionata di quei microrganismi che, possono tuttavia causare l'infezione in un organismo nel quale sia loro offerta una opportunità che è generalmente rappresentata da una riduzione delle capacità difensive dell'organismo stesso.

Esame colturale

L'esame colturale è di fondamentale importanza per la ricerca microscopica. Si utilizzano i terreni solidi più comune è l'agar Sabouraud. In rapporto con le differenze delle varie specie fungine l'incubazione della coltura deve essere effettuata a 25 e/o a 37°. Per quanto riguarda il Ph i valori variano tra 6,8-7, poi efficace è l'aggiunta di antibiotici antibatterici. Per l'identificazione delle muffe, lo studio micromorfologico riveste importanza con particolare riguardo alle modalità della riproduzione vegetativa. Per l'identificazione dei lieviti vengono invece ampiamente utilizzate le prove biochimiche: saggio dell'ureasi, prove di fermentazione e di assimilazione degli zuccheri, saggi di utilizzazione di altre sostanze quali i nitrati.

Indagini sierologiche

L'utilizzo a scopo diagnostico della ricerca di anticorpi specifici è ostacolato nelle micosi dalla particolare frequenza di reazioni crociate a causa delle strette correlazioni antigeniche fra molti miceti potenzialmente patogeni.

Ricerca di acidi nucleici fungini a scopo diagnostico

La diagnosi eziologia di infezioni fungine, basata sul rilevamento di DNA gnomico fungino direttamente nel materiale clinico, mediante tecniche di amplificazione molecolare P.C.R.

I MICETI DI INTERESSE MEDICO

Miceti lieviformi

Rientrano in questo gruppo di miceti patogeni con tallo bastocellulare, e appartengono a questo gruppo gli agenti causali di lesioni superficiali (malassezia furfur), prevalentemente cutanee e/o mucose (candida) o viscerali (Cryptococcus neoformans).

MALASSEZIA FURFUR

È l'agente eziologico della **pitiriasi versicolor**, micosi lieve e molto comune della strato corneo dell'epidermide. Nelle squame ottenute per grattamento il reperto del micete sotto forma di blastocellule rotondeggianti a gemmazione unipolare, e di corte ife settate.

CANDIDA ALBICANS E CANDIDA SPP.

Alcune specie del genere candida e candida albicans in particolare, sono abituali commensali della cute e delle mucose delle cavità naturali dell'uomo. Patogeni opportunisti, nella grande maggioranza dei casi le lesioni interessano le mucose, più di rado la cute e le unghie. La **candidosi esofagea** costituisce, la più frequente malattia da infezione opportunistica in corso di AIDS. Forme viscerali e sistemiche possono essere frequenti in pazienti con prolungata neutropenia conseguente a trattamenti chemioterapici per neoplasie ematologiche. Le specie del genere candida formano generalmente colonie cremose di colore bianco. Una caratteristica morfologica interessante è rappresentata dalla capacità esclusiva del genere Candida di formare abbondante pseudomicelio. Il suo sviluppo, stimolato dalla povertà del terreno culturale e dall'incubazione a 25°, si svela con la comparsa di un alone opaco e sfrangiato, formato dalle pseudoife, attorno alle colonie in fase di avanzato sviluppo. C.albicans è in grado di produrre ife vere, purchè siano assicurate 2 condizioni essenziali: temperatura di incubazione di 37° e neutralità del Ph del terreno di coltura.

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Tra le numerose specie appartenenti al genere, C.n. è l'unica potenzialmente patogena per l'uomo. Il lievito, agente eziologico della **criptococcosi**. L'infezione viene contratta solitamente per via aerogena, molto più raramente per via digestiva e la localizzazione primaria è, polmonare. Nell'uomo la complicanza più frequente della disseminazione ematica dell'infezione è a livello del S.N.C., per il quale il micete dimostra uno spiccato tropismo.

FUNGHI FILAMENTOSI (MUFFE)

Ai funghi filamentosi appartengono tutte le specie fungine che, presentano un tallo filamentoso.

Dermatofiti

Il termine di dermatofiti è stato inizialmente attribuito ad un gruppo eterogeneo di muffe, responsabili di particolari affezioni della cute, dei capelli, dei peli e delle unghie. Ai dermatofiti sono spesso associate altre specie fungine sprovviste di potere patogeno, ma accomunate dalla capacità di metabolizzare la cheratina. Dal punto di vista tassonomico i dermatofiti appartengono a tre generi: *Microsporum*, *Trichopyton* ed *Epidermophyton*. Nell'uomo i dermatofiti possono causare lesioni eritemato-desquamative, più o meno attive ai margini e tipicamente circolari, della cute glabra, fenomeni di macerazione e fissurazione interdigitale e di ipercheratosi, soprattutto plantare, dei piedi, alopecie zonali del capillizio con varia espressione clinica.

Aspergilli

Gli aspergilli sono saprofiti diffusi in ogni ambiente particolarmente in presenza di materiale vegetale organico in decomposizione tanto da risultare fra i più comuni contaminanti delle colture microbiologiche. La relativa rarità dell'infezione nell'uomo è giustificata dal carattere tipicamente opportunistico della malattia. **L'aspergillosi** si esprime con tre sindromi principali : aspergilloma polmonare, **aspergillosi**, polmonare o sistemica, di tipo invasivo, aspergillosi broncopolmonare allergica. **Gli aspergilli** possono inoltre svolgere un ruolo patogeno di rilievo nelle otomicosi e nelle micosi della cornea.