

# Capitolo 1

# **Scabbia**

Tommaso Ioris, Giulia Rech, Salvatore D. Infusino,  
Michela Magnano, Riccardo Balestri

## CENNI STORICI

La scabbia è una malattia conosciuta fin dall'antichità; viene infatti citata già nell'Antico Testamento riferendosi a quelle che erano le condizioni fisiche richieste ad un sacerdote:<sup>1</sup>

*Il Signore disse ancora a Mosè: "Parla ad Aronne e digli: Nelle generazioni future nessun uomo della tua stirpe, che abbia qualche deformità, potrà accostarsi ad offrire il pane del suo Dio; né il cieco, né lo zoppo, né chi abbia il viso deforme per difetto o per eccesso, né chi abbia una frattura al piede o alla mano, né un gobbo, né un nano, né chi abbia una macchia nell'occhio o la **scabbia** o piaghe purulente o sia eunuco."*

Fino agli ultimi anni del sec. XVII, nessuno aveva mai sospettato che l'acaro, detto allora in Italia "pellicello", fosse l'agente causale della scabbia; si pensava infatti che fosse una malattia umorale dovuta ad un eccesso di bile nera. Nel 1687 il medico Giovanni Cosimo Bonomo (Livorno, 1663 - Firenze, 1696) e il naturalista Diacinto Cestoni (Montegiorgio, 1637 - Livorno, 1718) compresero l'eziologia della scabbia descrivendo la malattia nell'opera "Osservazioni intorno a' pellicelli del corpo umano", riconoscendo per primi nell'acaro l'agente causale della malattia, nonché la sua contagiosità.<sup>2</sup> Vennero descritti i dettagli di tale malattia e le cause, riconducibili a "dei bacarelli che mordono e rosicano continuamente la nostra cute".<sup>2</sup> In particolare, Giovanni Cosimo Bonomo lavorò duramente alla ricerca delle cause della scabbia, e basò i suoi studi sull'osservazione degli acari. In quegli anni, grazie anche all'avvento della microbiologia, venne studiato il modo con cui i parassiti danneggiavano la cute e in particolare come deponevano le uova. Venne inoltre proposta una terapia locale "per via di lavande rannose, di bagni, di unzioni composte con sali, zolfi, vitriuoli, mercuri semplici, precipitati e sublimati e con altre robe di questa fatta corrosive e penetranti".<sup>2</sup> Sebbene non direttamente coinvolto nella scoperta, grandi meriti vanno attribuiti anche a Francesco Redi, medico e grande biologo aretino, che promosse la pubblicazione dell'opera di Bonomo e Cestoni, rivedendola nella forma letteraria e fornendo una descrizione di come allora le donne tentassero di usare la punta di uno spillo per rimuovere questi piccoli parassiti e schiacciarli tra le dita.<sup>3</sup> Tuttavia, sebbene queste osservazioni avessero varcato i confini dell'Italia e fossero state tradotte in varie lingue, esse non riuscirono a radicare l'opinione dominante che la scabbia fosse una conseguenza degli umori del corpo. Soltanto un secolo e mezzo dopo, nell'agosto del 1834, all'Ospedale parigino di Saint-Louis, il còrso Simone Francesco Renucci dimostrò la presenza costante dell'acaro nei malati di scabbia. La prima pubblicazione scientifica risale però al 1868 e fu curata dal dermatologo austriaco Ferdinand von Hebra che descrisse l'origine parassitaria della malattia.<sup>4</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

La scabbia colpisce globalmente da 200 a 300 milioni di persone ogni anno;<sup>5</sup> nel 2017 la prevalenza e l'incidenza globale furono, rispettivamente, di 175.4 milioni e di 575.5 milioni.<sup>6</sup> Vi è tuttavia una notevole variazione della prevalenza nelle diverse aree del globo. La patologia è relativamente frequente nei Paesi in via di sviluppo, a clima caldo e tropicale, con alte

prevalenze nella popolazione generale in particolare nelle isole del Sud dell'Oceano Pacifico e dell'Oceania (Papua Nuova Guinea, Fiji, Vanuatu e Isole Salomone), in America Centrale (Panama), in Africa (Ghana ed Etiopia) e in alcune popolazioni aborigene dell'Australia.<sup>7,8</sup> In questi Paesi, i bambini costituiscono la fascia di popolazione maggiormente colpita: negli studi che includono dati specifici riguardo l'età dei pazienti, la prevalenza dei bambini è risultata sempre superiore rispetto a quella degli adulti.<sup>7</sup> L'incidenza e la prevalenza sono nettamente più alte tra i 5 e i 25 anni e decrescono da questa età in poi, con una lieve ripresa dopo 70 anni.<sup>6</sup> Se consideriamo la prevalenza della scabbia nella popolazione pediatrica, il valore più alto è stato riscontrato in uno studio condotto all'interno di una scuola in Indonesia, dove ha raggiunto il 76,9%;<sup>7</sup> inoltre la scabbia è endemica in molte comunità di aborigeni australiani e comunità delle Isole dello Stretto di Torres, con il 69% dei bambini infestati nel primo anno di vita.<sup>9</sup> Questi dati sono probabilmente imputabili non solo al clima, ma anche ad altri fattori, primi fra tutti quelli socioeconomici. È noto che fattori predisponenti per la scabbia includono elementi ben presenti nei Paesi in via di sviluppo, quali scarsa igiene, malnutrizione, povertà, sovraffollamento e difficoltà nell'accesso alle cure sanitarie. In Europa e nel Medio Oriente, la scabbia ha una bassa prevalenza (inferiore al 2,2%), con picchi epidemici che colpiscono prevalentemente scuole, caserme, case di riposo, prigionieri e rifugi per senzatetto. Tuttavia, negli ultimi 10-20 anni la frequenza della patologia sottoforma di epidemie sembra in aumento, e questo accade non solo nei Paesi dove la scabbia è maggiormente diffusa, ma anche in numerosi Stati europei tipicamente a bassa incidenza (Germania, Croazia, Olanda, Italia, Francia). Almeno parzialmente, questi riscontri possono essere spiegati alla luce dei fattori di rischio per scabbia tipici dei Paesi sviluppati come promiscuità sessuale, demenza, deficit della percezione sensoriale e immunodeficienza.<sup>5</sup> I fenomeni migratori di persone provenienti da diverse parti dell'Unione Europea, ma anche da Paesi extraeuropei a maggior prevalenza di scabbia, costituiscono certamente un fattore che contribuisce all'aumento dei casi in Europa. Spesso si tratta di lavoratori con basso status socioeconomico, che vivono in comunità, in spazi ristretti e che cambiano spesso zona e posto di lavoro, ma ad alto rischio è anche il personale sanitario, impiegato in ospedali e case di riposo.<sup>10,11</sup> La scabbia costituisce inoltre un serio problema in particolare nei campi profughi e tra i richiedenti asilo provenienti dall'Africa e dal Medio Oriente.<sup>12,13</sup>

L'aumento dell'incidenza della scabbia non si è arrestato nemmeno durante la pandemia da SARS-CoV-2, anzi un lavoro italiano ha riportato un incremento delle diagnosi di scabbia, specialmente nei pazienti sotto i 18 anni e sopra i 65 anni, durante il periodo di isolamento su tutto il territorio nazionale deciso dal governo italiano tra il marzo 2020 e il marzo 2021.<sup>14</sup> Similmente, un altro studio effettuato in un centro di riferimento di terzo livello nell'Italia settentrionale ha riportato un aumento dei casi di scabbia fra gli accessi al pronto soccorso dermatologico tra il 22 febbraio e il 3 marzo 2020 e quelli riscontrati nello stesso periodo dell'anno precedente.<sup>15</sup> Altre segnalazioni riguardo l'aumento delle infestazioni da scabbia nel periodo di lockdown durante la pandemia da SARS-CoV-2 sono state pubblicate in diversi Stati europei, come Spagna, Turchia e Irlanda.<sup>16-20</sup> Questo fenomeno può essere dovuto all'aumento forzato dei contatti stretti prolungati all'interno dei nuclei familiari durante il lockdown, con conseguente incremento del rischio di trasmissione.

## SARCOPTES SCABIEI

### Tassonomia

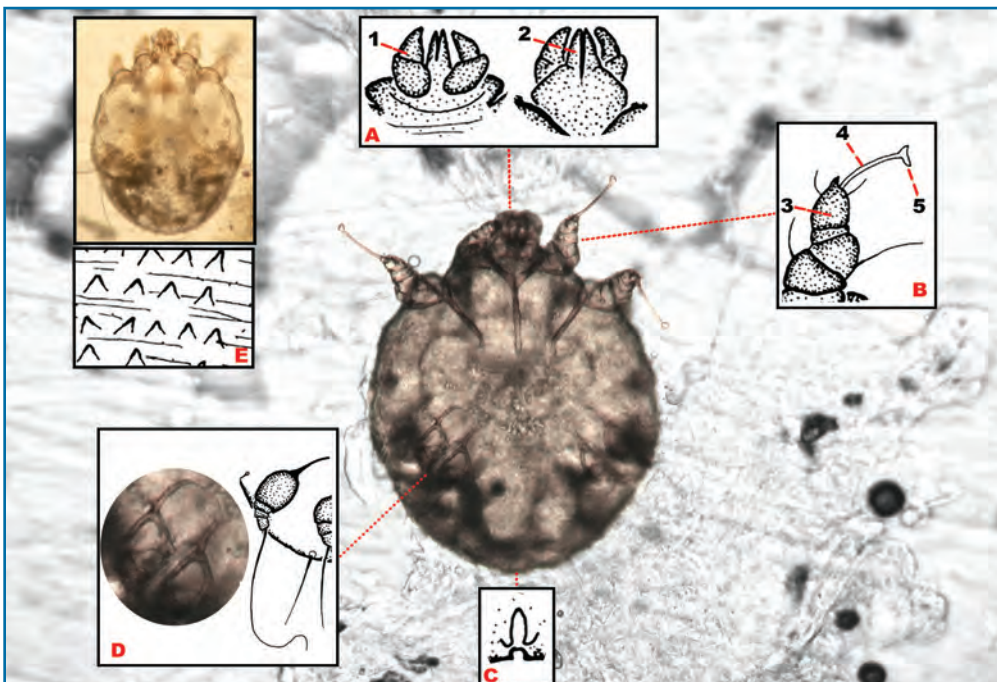
La scabbia umana è causata dall'acaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Esso fa parte della famiglia Sarcoptidae che comprende tre sottofamiglie che includono sedici generi e 118 specie di ectoparassiti che possono parassitare la cute dei mammiferi: Sarcoptinae, Teinocoptinae e Diaboliocoptinae. La prima comprende quattro generi, fra cui gli acari del genere *Sarcoptes*, in grado di parassitare la cute di 104 specie, 27 famiglie e 10 ordini di mammiferi, fra cui animali selvatici, domestici e bestiame come ad esempio bovini, cavalli, pecore, cani e conigli.<sup>21</sup> Classicamente il genere *Sarcoptes* comprende solo la specie *scabiei* e diverse varietà specie-specifiche con basso grado di cross-infettività interspecie, classificate tassonomicamente in base all'ospite e alla morfologia.<sup>22-24</sup> Finora sono stati sequenziati i genomi, tra loro molto simili, di tre distinte varietà di *Sarcoptes scabiei*: *hominis*, *canis* e *suis*.<sup>25</sup> La trasmissione da ceppi animali può verificarsi raramente e, quando succede, solitamente dà luogo ad un'infezione blanda e autolimitante.<sup>21,23,24</sup> Ricerche di genetica e di biologia molecolare gettano luce su una realtà che potrebbe essere tuttavia più complessa (vedi **BOX 1.1** e **Capitolo 2: Acari degli animali**).

#### ► **BOX 1.1 - *Sarcoptes Scabiei* e specie-specificità**

Studi di biologia molecolare basati sull'analisi di specifiche sequenze di DNA e la dimostrata cross-infettività tra diverse specie animali, sia in condizioni sperimentali, sia in corso di eventi epizootici, sembrano mettere in dubbio la classica suddivisione del *Sarcoptes scabiei* in base alla specificità dell'ospite e alla morfologia. Anche se alcuni studi sembrano confermare tale suddivisione, tuttavia in determinati habitat la pressione selettiva potrebbe aver portato a fenomeni di deriva genetica con formazione di cluster secondari in cui si viene a perdere la specie specificità.<sup>22,26,27</sup> Questi dati suggeriscono che all'interno di un particolare ospite (uomo o animale) vi siano diverse sottopopolazioni di acari o addirittura diverse specie in grado di parassitarla. Uno studio cinese ha dimostrato, infatti, che esistono quattro differenti specie di acari della scabbia ospite-specifiche in grado di parassitare l'uomo, geneticamente diversi dagli acari che colpiscono bufali, conigli, pecore, maiali, wallaby, vombatidi, scimpanzè e cani, i quali appartengono alla stessa specie e sono in grado di infettare anche l'uomo.<sup>25,28</sup> Un'ulteriore ricerca basata sullo studio e sul sequenziamento di polimorfismi genetici del gene del citocromo ossidasi C ha permesso di suddividere il *Sarcoptes scabiei* in tre distinte cladi geneticamente distinte: A e B che comprendono acari che sono stati isolati nell'uomo e C che comprende acari umani e animali. Il risultato di questo studio rifiuta quindi l'ipotesi di panmissia, supporta la teoria di classi geneticamente isolate e conclude che la suddivisione dell'acaro in varietà a seconda dell'ospite umano o animale non è giustificata.<sup>23</sup> Tuttavia, ulteriori studi sono necessari poiché la questione è complessa e non è ancora chiaro quanto e come il *Sarcoptes scabiei* isolato da diversi mammiferi sia specie-specifico.

## Morfologia e ciclo vitale

L'acaro femmina misura 0,3 mm x 0,45 mm, mentre il maschio ha dimensioni inferiori, 0,2 x 0,25 mm.<sup>29</sup> Morfologicamente, l'acaro ha un corpo ovoidale piatto ventralmente e convesso dorsalmente (simile a quello di una tartaruga) chiamato idiosoma. La porzione anteriore del corpo degli acari, detta gnatosoma, è munita di un apparato boccale a pinza e di robuste e corte appendici dette pedipalpi (**Figura 1.1-A1**) e cheliceri e (**Figura 1.1-A2**). L'acaro è dotato di quattro paia di zampe tozze e corte, a loro volta dotate di due piccoli artigli ciascuna, eccetto la zampa IV del maschio che ne ha soltanto uno. Le zampe I e II si estendono oltre il margine anteriore dell'idiosoma (**Figura 1.1B**), mentre le zampe III e IV non si estendono oltre il margine postero-laterale dello stesso (**Figura 1.1D**). Le zampe I e II (e la zampa IV del maschio) sono dotate di un tarso (**Figura 1.1-B3**) che sostiene un empodio pedunculato (**Figura 1.1-B4**), il quale termina con un cuscinetto detto pulvillo (**Figura 1.1-B5**). Quando si trovano sulla superficie cutanea, gli acari si attaccano alla pelle usando i pulvilli con un effetto simile a quello delle ventose. Le restanti zampe (III e IV della femmina e III del maschio) terminano con lunghe setae (**Figura 1.1-D**). In direzione postero-dorsale è presente l'apertura anale (**Figura 1.1-C**) mentre anteriormente a quest'ultima, nell'acaro femmina, si trova la papilla copulatrice della borsa copulatrice.<sup>25</sup>



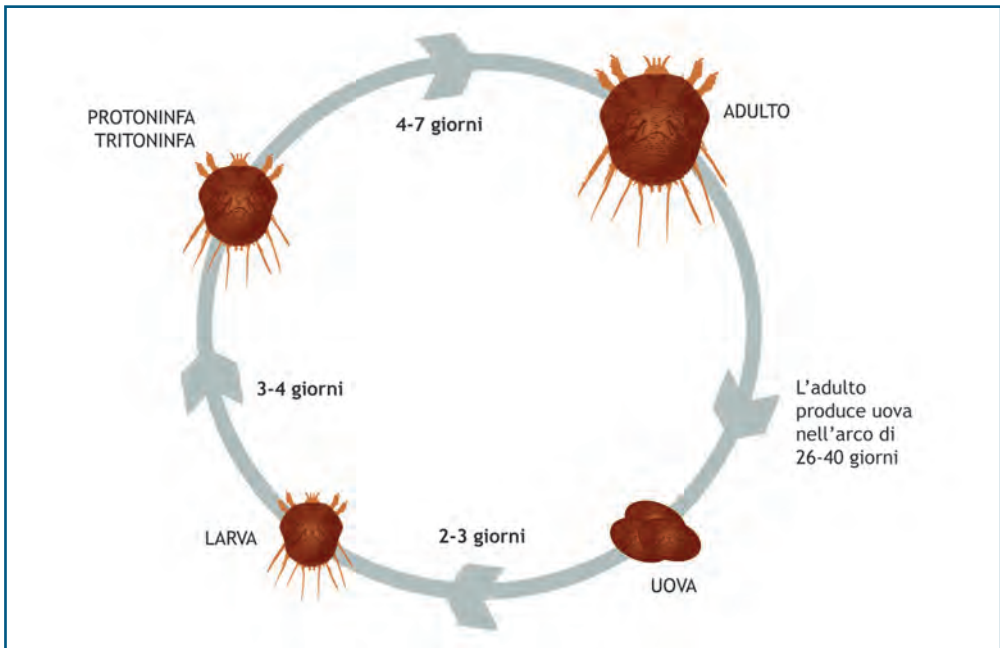
**Figura 1.1** Caratteristiche anatomico-morfologiche generali in microscopia ottica "a fresco" in campo chiaro dell'acaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* montato su vetrino.

**Legenda.** **Ventre:** A) gnatosoma costituito da pedipalpi (1) e cheliceri (2) [Sn: vista dorsale; Dx: vista ventrale]; B) zampa anteriore costituita da tarso (3), empodio (4), pulvillo (5); C) apertura anale; D) zampe posteriori che terminano con lunghe setae, non visibili nel preparato in vivo. **Dorso:** E) striature e spine dorsali.

La parte dorsale è fornita di robuste setae dorso-laterali, spine e grossolane striature cuticolari increspate trasversalmente (**Figura 1.1E**).

Gli stadi di sviluppo del *Sarcoptes scabiei* (**Figura 1.2**) comprendono uova, larva, ninfa (protoninfa e tritoninfa) e adulto. La durata del ciclo vitale è compresa tra i 7 e i 21 giorni (in media 15 giorni) e dipende da vari fattori quali temperatura e umidità. La femmina adulta produce 40-50 o più uova nell'arco della vita, che è di circa 26-40 giorni. Le uova hanno un'incubazione di 2-3 giorni. Le larve fuoriuscite dalle uova passano allo stadio di ninfa dopo 3-4 giorni. Le ninfe arrivano allo stadio adulto in 4-7 giorni.<sup>25,29</sup>

Al di fuori della cute, l'acaro è in grado di cercare attivamente un ospite da parassitare se questo è presente nelle vicinanze; l'abilità di percepire e rispondere alla sua presenza diminuisce all'aumentare della distanza. Il 100% degli acari femmine si muove verso l'ospite quando questo si trova a 4,2 cm di distanza.<sup>30</sup> Gli stimoli in grado di attivare lo spostamento dell'acaro sembrerebbero essere l'odore corporeo, il calore e l'esalazione di anidride carbonica con il respiro. Inoltre, gli acari sembrerebbero preferire la luce, spostandosi attivamente dal buio verso una fonte luminosa.<sup>25,30,31</sup> L'acaro inizia la penetrazione nella cute precocemente e la sua capacità di parassitare l'ospite dipende dalle condizioni, quali temperatura e umidità, in cui si è trovato al di fuori di esso.<sup>25</sup> Il parassita è in grado di formare il cunicolo secernendo un liquido, presumibilmente saliva contenente enzimi cheratolitici, che permette di creare un microambiente ideale per dissolvere lo strato corneo e al contempo spingersi con le zampe in avanti attraverso l'epidermide. Il tempo impiegato dall'acaro per essere completamente immerso nello strato corneo può essere



estremamente breve: *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* è in grado di iniziare la penetrazione della cute in 10 minuti, terminandola in 31 minuti.<sup>32</sup> L'acaro, all'interno della cute, non è in grado di assorbire vapore acqueo dall'aria ambientale e deve ingerire acqua dall'ospite per mantenere il proprio bilancio idrico. Inoltre, ha bisogno di nutrirsi per sopravvivere. Per fare ciò, gli acari ingeriscono il fluido intercellulare che filtra nel cunicolo dagli stati profondi dell'epidermide al di sotto dello strato corneo.<sup>33,34</sup>

In tutti gli stadi di vita, l'acaro è in grado di lasciare il cunicolo e vagare sulla cute. La composizione e concentrazione dei lipidi cutanei influenza la scelta di determinate aree cutanee da parte dell'acaro: tredici acidi grassi, cinque esteri metilici degli acidi grassi, colesterolo, squalene e tripalmitina sono in grado di attrarre gli acari in tutti gli stadi di vita. Ogni stadio è attratto maggiormente da una determinata composizione e concentrazione molare di lipidi. Generalmente, le femmine sono le più responsive a questo stimolo.<sup>35</sup> Gli spostamenti del parassita sull'ospite sembrano essere guidati inoltre dai feromoni prodotti dagli acari stessi, permettendo in questo modo alla femmina e al maschio di incontrarsi e accoppiarsi. Queste sostanze comprendono composti azotati e fenolici, quali guanina, purina, adenina, allantoina, ipoxantina, xantina, acido urico, cloruro d'ammonio, nitrato d'ammonio, solfato d'ammonio. Le femmine rispondono ad un numero maggiore di composti rispetto al maschio; in particolare, tre composti sono in grado di attrarre gli acari a qualunque stadio di vita: 2,6-diclorofenolo, metil-salicilato e 2-nitrofenolo.<sup>36</sup>

## Sopravvivenza dell'acaro al di fuori dell'ospite

L'acaro può sopravvivere diversi giorni al di fuori dell'ospite, in maniera dipendente dalla temperatura e dall'umidità, dato che non è in grado di mantenere autonomamente un bilancio idrico adatto alla sopravvivenza. Generalmente, valori più alti di umidità e basse temperature favoriscono la sopravvivenza, mentre alte temperature e bassi valori di umidità portano ad una morte più veloce. Ad una temperatura ambientale di 24-25 °C e un'umidità relativa del 30%, nessun acaro sopravvive per più di 3 giorni, mentre a parità di temperatura e con il 90% di umidità relativa gli acari possono sopravvivere anche oltre i 14 giorni.<sup>37</sup> Condizioni estreme hanno un impatto sulla sopravvivenza dell'acaro nell'ambiente: temperature di 49 °C uccidono il 100% degli acari in 10 minuti, risultato che viene raggiunto in mezz'ora ad una temperatura di 47,5 °C. Anche il congelamento può uccidere l'acaro: a 0 °C tutti gli acari sopravvivono almeno due giorni e il 28,6% è ancora vivo dopo otto giorni, tuttavia a -25 °C e con valori di umidità relativa del 50% si raggiunge il 100% di mortalità dopo un'ora e mezza.<sup>25</sup> Non è noto quanto gli acari sopravvivano a temperature simili a quelli dei freezer domestici (da -15 °C a -17 °C).

## Trasmissione e interazioni acaro-ospite

La scabbia si trasmette tipicamente attraverso il contatto prolungato pelle-pelle o per contatto sessuale.<sup>37</sup> Il rischio di trasmissione nella scabbia comune è correlato alla frequenza, alla durata e alla dimensione dell'area di contatto<sup>37</sup> e per questo motivo è maggiore in individui che condividono lo stesso letto, tra i bambini e tra coloro con nota esposizione per motivi professionali (ad esempio educatori professionali, caregiver e operatori sanita-

ri) o ricreativi (ad esempio sport di contatto come la lotta). La durata minima del contatto cutaneo richiesta per trasmettere la patologia è stata stimata essere compresa tra i 5-10<sup>38</sup> e i 20 minuti.<sup>32</sup> Le strette di mano, i baci e gli abbracci non sono sufficienti a trasmettere la malattia, ad eccezione della scabbia crostosa.<sup>38</sup> Raramente nei casi di scabbia comune e più frequentemente nei casi di scabbia crostosa, anche fomite quali vestiti, lenzuola, coperte, divani, mobili, giocattoli, sedili dell'auto e qualsiasi oggetto venuto in contatto con un individuo infetto, soprattutto se in luoghi comuni e/o condivisi, possono essere fonte d'infestazione.<sup>39</sup> Per questo motivo, nel caso di diagnosi di scabbia, sono opportune misure di igiene e di profilassi ambientale.

Dal momento in cui l'acaro inizia a scavare il cunicolo, rilascia diverse sostanze che da una parte inducono una risposta infiammatoria e immunologica nell'ospite, ma dall'altra inibiscono il sistema immunitario, ritardando la comparsa della sintomatologia con il fine di agevolare la sopravvivenza e l'insediamento di una popolazione parassitaria residente nella cute. L'interazione acaro-ospite è complessa e l'equilibrio tra questi due processi determina il decorso dell'infestazione nonché le manifestazioni cliniche. Nelle fasi precoci e asintomatiche della parassitosi la risposta immunitaria viene depressa, ad esempio inibendo il reclutamento e la migrazione dei macrofagi in sede di infiammazione,<sup>40</sup> ma dal momento in cui la proliferazione dell'acaro è tale per cui è presente una consistente popolazione, vi è uno spostamento verso un pattern di reazione infiammatoria e immunitaria che rende manifesti i sintomi.<sup>25</sup> L'attuale conoscenza della patologia indica che le risposte immunitarie alla scabbia sono complesse, con profili distinti a seconda delle diverse manifestazioni cliniche (**Figura 1.3**).

Durante l'instaurarsi dell'infestazione vengono rilasciate sostanze solubili nell'epidermide e nel derma ad azione antigenica e farmacologica, come saliva, feci (chiamate scybala), ormoni ed enzimi in grado di indurre una risposta immunitaria ed infiammatoria.<sup>25</sup> L'attivazione del sistema immunitario innato porta all'attivazione dei cheratinociti, delle cellule di Langerhans e dei macrofagi cutanei che rispondono agli antigeni degli acari secernendo citochine proinfiammatorie tra cui TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$  e IL-23. Queste portano all'attivazione dell'immunità adattativa e pertanto al reclutamento e alla differenziazione dei linfociti T naïve nella cute in cellule T CD8+ e CD4+, stimolando sia una risposta di tipo Th2, sia di tipo Th1. Nella scabbia comune, la maggior produzione di IFN- $\gamma$  determina una risposta immunitaria che è maggiormente orientata verso un profilo Th1, mentre nella scabbia crostosa vi è una risposta in maggior misura diretta verso il Th2, con produzione di IL-4 e IL-13.<sup>41</sup> Inoltre, la produzione di TGF- $\beta$ , IL-23 e IL-6 promuove la differenziazione Th17/ Tc17 con rilascio di IL-17. Questa citochina viene prodotta anche dalle cellule T  $\gamma\delta$  a loro volta differenziate sotto stimolazione di IL-23 e IL-1 $\beta$  da parte delle cellule dell'immunità innata. Queste cellule sembrerebbero particolarmente espresse nella scabbia crostosa e pertanto coinvolte nella maggior infiammazione che caratterizza questa forma. IL-17 è in grado di reclutare e attivare i neutrofili: queste cellule dell'immunità innata, che sono state riscontrate nel derma di pazienti affetti da scabbia nel 52% dei casi, iniziano e alimentano l'infiammazione, mediano la distruzione del tessuto in cui si trovano e sembrano costituire l'infiltrato infiammatorio predominante della scabbia bollosa.<sup>42,43</sup>