

Corso di Malattie Infettive (AA 2009-10)
Laurea Specialistica
in Medicina e Chirurgia



INFEZIONI RESPIRATORIE ACUTE

* * *

VIROSI RESPIRATORIE

INFEZIONI RESPIRATORIE ACUTE (I.R.A.)

- ❖ Malattie infettive in cui l'*apparato respiratorio* rappresenta il *principale* o *esclusivo*, bersaglio dell'agente patogeno.

Infezioni Respiratorie acute

- ! **Malattie molto comuni → Incidenza, Costo economico:**
 - ✓ **3-10 IRA/persona/anno**
 - ✓ **1/4 visite mediche**
 - ✓ **1/3 assenze lavoro**
 - ✓ **2 sett/anno/studente di assenza scuola**

 - ◆ **Agenti eziologici:**
 - ◆ **> 80% IRA = eziologia virale e da "agenti simil-virali / batteri specializzati"**
- ↪ Molteplicità Agenti Eziologici ←**
↪ Uniformità Sindromi Cliniche ←

Conducting Passages

Upper respiratory tract

Nasal cavity

Pharynx

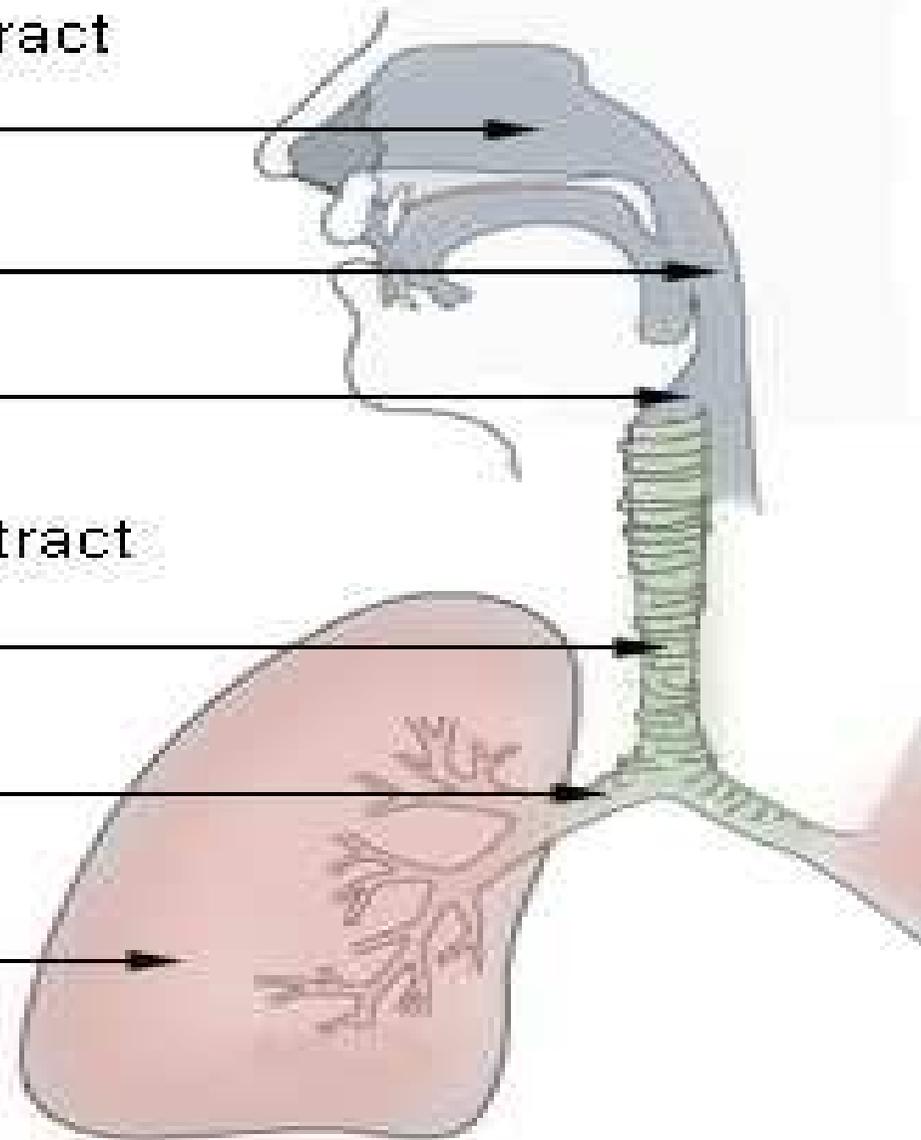
Larynx

Lower respiratory tract

Trachea

Primary bronchi

Lungs



I.R.A.

Classificazione anatomico-clinica

➤ Infezione Alte Vie Respiratorie

- Rinite
- Faringite- tonsillite (Angina)
- Otite media - Sinusite
- Laringite -pseudocroup
- **Influenza**

➤ Infezione Basse Vie Respiratorie

- Bronchite
- Bronchiolite
- Polmonite – Broncopolmonite

I.R.A. – Epidemiologia

Incidenza stagionale → Inverno – Primavera

Trasmissione interumana diretta

Fattori:

↓ temperatura ↑ umidità

↑ stabilità gocce di Pflügge

↓ motilità ciglia vibratili

↑ vitalità virus

↑ tendenza a vivere in ambienti chiusi e affollati

Età : ≠ incidenza varie sindromi ≠ eziologia

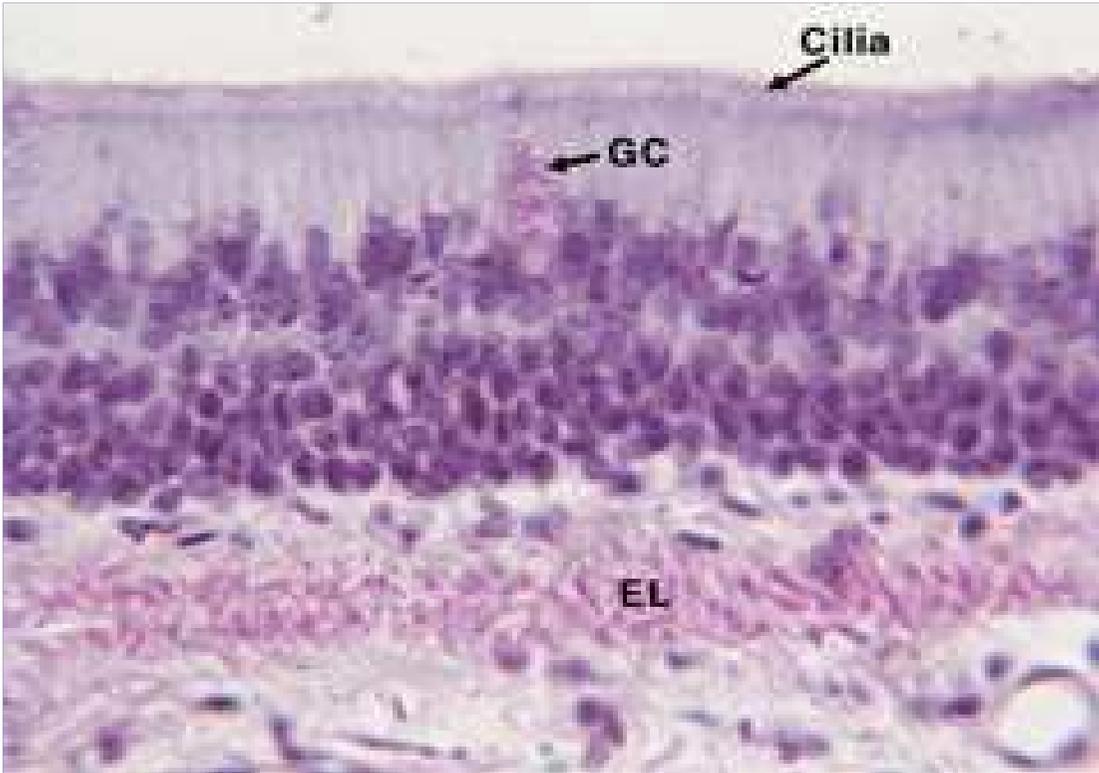
Patogenesi

Penetrazione:

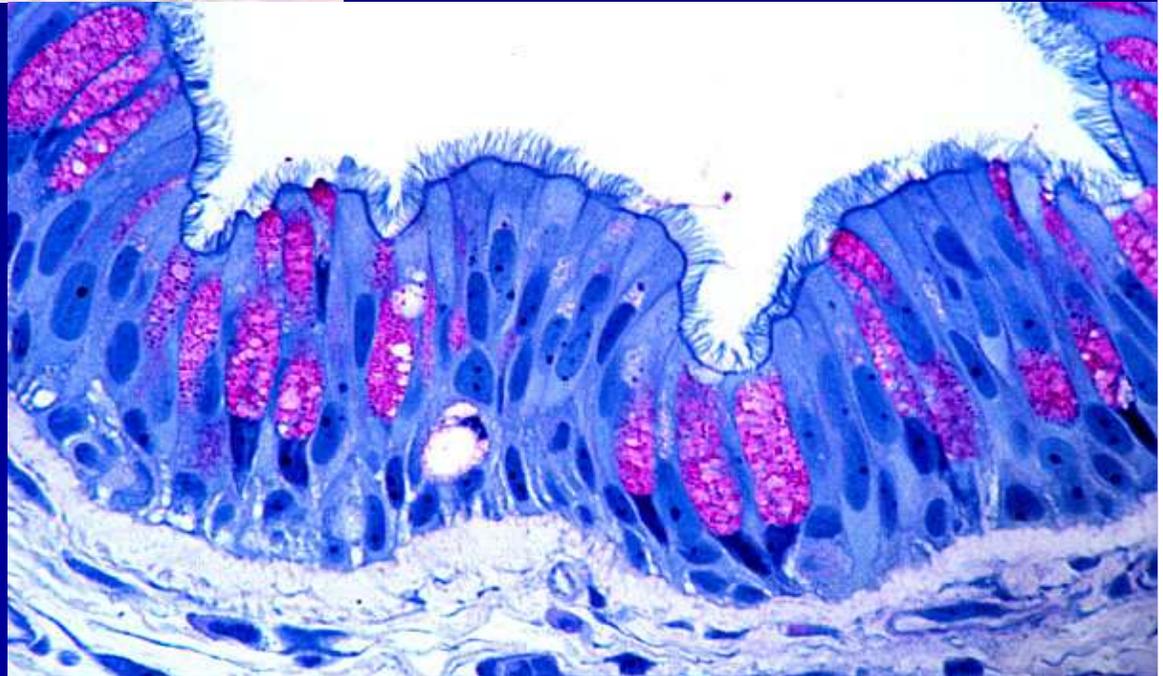
**Vie aeree → Moltiplicazione “in situ” →
Danno diretto (Influenza A)
Danno da risposta dell'ospite (VRS)**

Principali Meccanismi di barriera:

**Apparato muco-ciliare
IgA secretorie
Macrofagi**



Epitelio vie respiratorie



I.R.A. - Diagnosi

➤ *Diagnosi Clinica* :

- D.D. tra eziologia virale e batterica ➔
Terapia

➤ *Diagnosi Eziologica* :

- Isolamento / Evidenziazione agente eziologico o suoi antigeni *da campione biologico idoneo*
- Indagini sierologiche ➔ titolo elevato o sieroconversione

SINDROMI CLINICHE (1)

! *RINITE*

- ◆ **R. virale** (Rinovirus, Parainfl., VRS., Adenovirus, Metapneumovirus, Bocavirus...)
- ◆ **R. batterica** (Staph, C. diphtheriae, ...)
- ◆ **R. allergica**

Raffreddore comune (rinite, coriza)

- E' la più diffusa infezione dell'uomo e la più frequente causa di assenza dal lavoro per malattia.
- **I virus** sono responsabili di **> 90% casi**
- Intensa flogosi, a insorgenza brusca (poche ore, 1-2 giorni), limitata alla mucosa nasale e congiuntiva, con ostacolo al flusso dell'aria e alla ventilazione dei seni paranasali e dell'orecchio medio. *Restitutio ad integrum* in 4-5 gg
- Il raffreddore è tipico dell'adulto perché nel bambino l'infezione non si limita alla mucosa nasale ma si estende al faringe, alla laringe e trachea.

© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



“THE BAD NEWS IS, THERE IS NO CURE FOR THE COMMON COLD. THE GOOD NEWS IS, I THINK YOU HAVE PNEUMONIA.”

FARINGITE- TONSILLITE (ANGINA)

- 1. Eritematosa**
- 2. Essudativa**

- 3. Pseudomembranosa**
- 4. Vescicolare**
- 5. Ulcero-necrotica**

→ *Adenovirus, Parainfl., VRS., Str. β -emolitico, Haemophilus, ...*

→ *EBV, C. diphtheriae*
→ *Coxsackie A*
→ *Ass. fuso-spirillare (emopatie)*



Bacterial

Come to the Health Center

Swollen uvula

Whitish spots

Red swollen tonsils

Throat redness

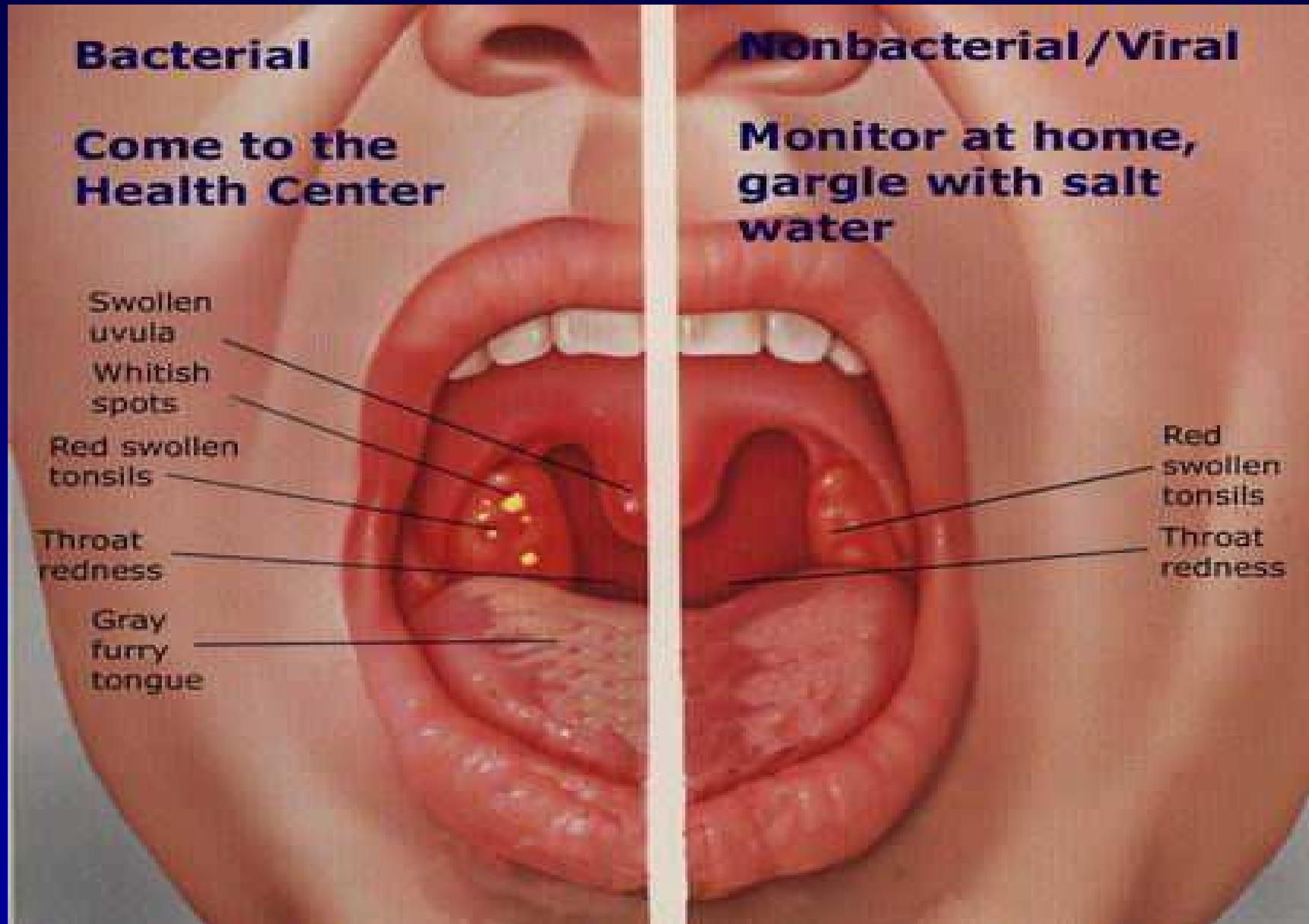
Gray furry tongue

Nonbacterial/Viral

Monitor at home, gargle with salt water

Red swollen tonsils

Throat redness



Faringite- tonsillite acuta

- Arrossamento, iperemia del faringe -tonsille, pilastri, anello linfatico (faringite eritematosa)
- Sintomo principale : Faringodinia
- Possono essere presenti rinite e tosse
- Modesto interessamento del linfonodi laterocervicali (ecc. adenovirus)
- La febbre è assente o modesta
- Indici aspecifici di flogosi sono normali o poco alterati
- Coltura del tampone faringeo : flora aspecifica

Febbre Faringo-congiuntivale

- Infiammazione acuta febbrile della faringe e delle congiuntive causata da alcuni sottotipi degli Adenovirus (1,2,5,6,14)
- Infezione altamente contagiosa, frequente la forma epidemica in piccole collettività (anche piscine)
- Febbre, faringodinia, congiuntivite mono o bilaterale, linfadenopatia laterocervicale sotto mandibolare.

Epiglottitis, Laringite, Laringotracheite stenosante

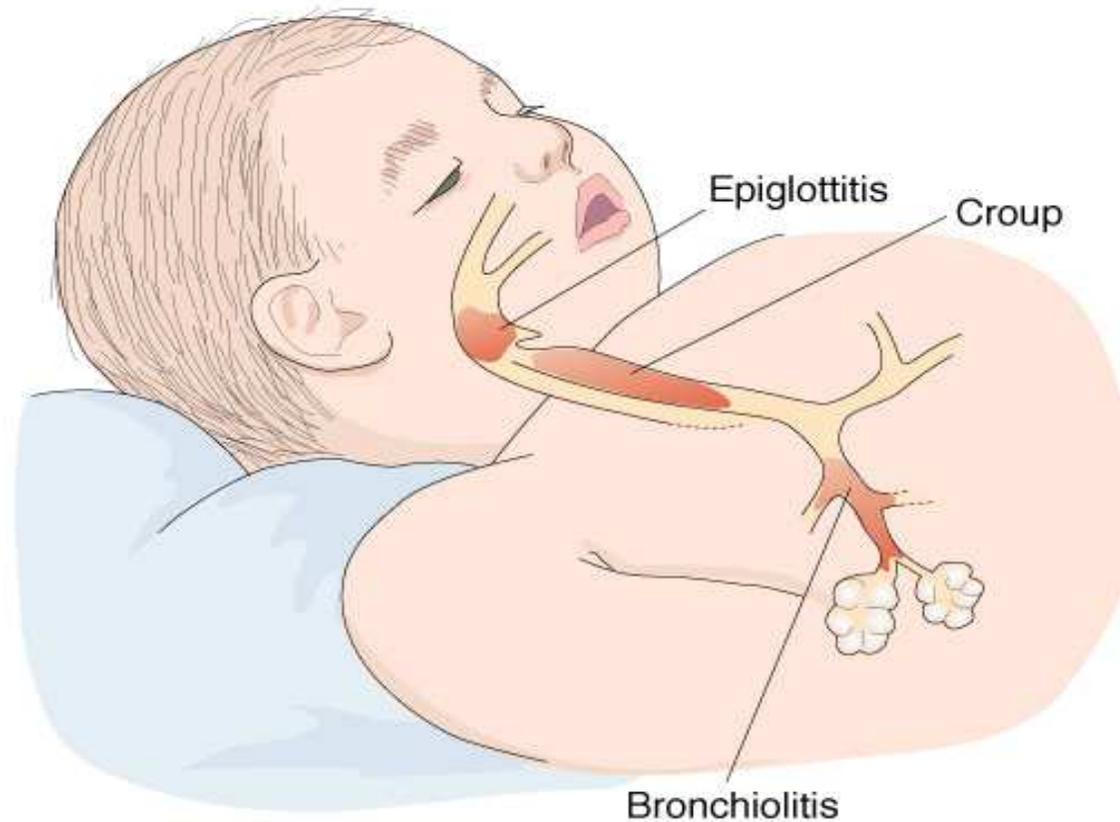
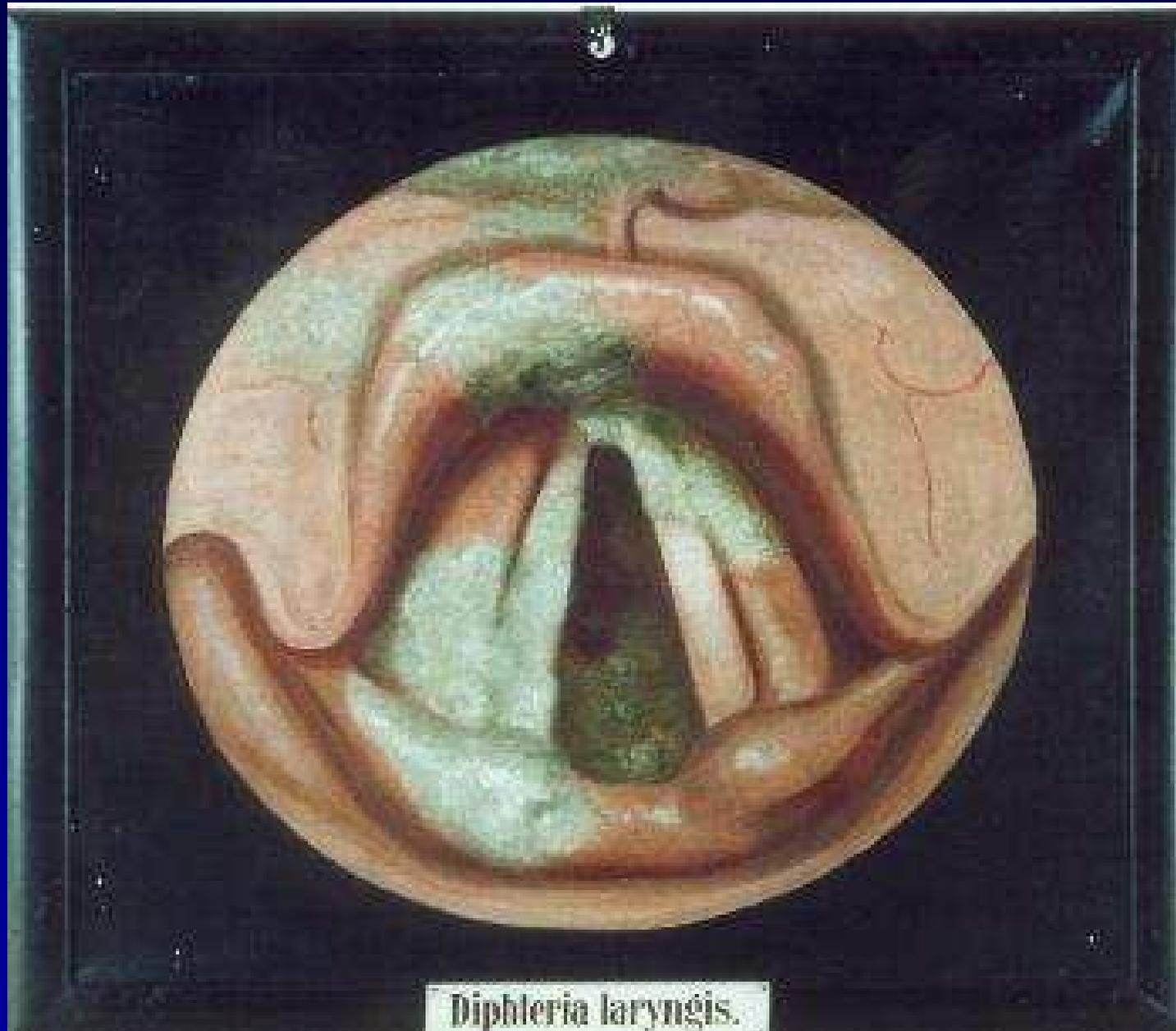


Figure 30-10 Location of airway obstruction in epiglottitis, acute laryngotracheobronchitis (croup), and bronchiolitis. (Courtesy of Carole Russell Hilmer, C.M.I.)

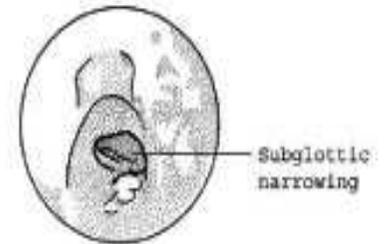
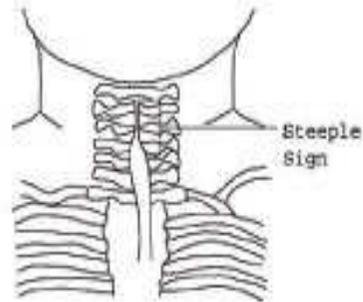
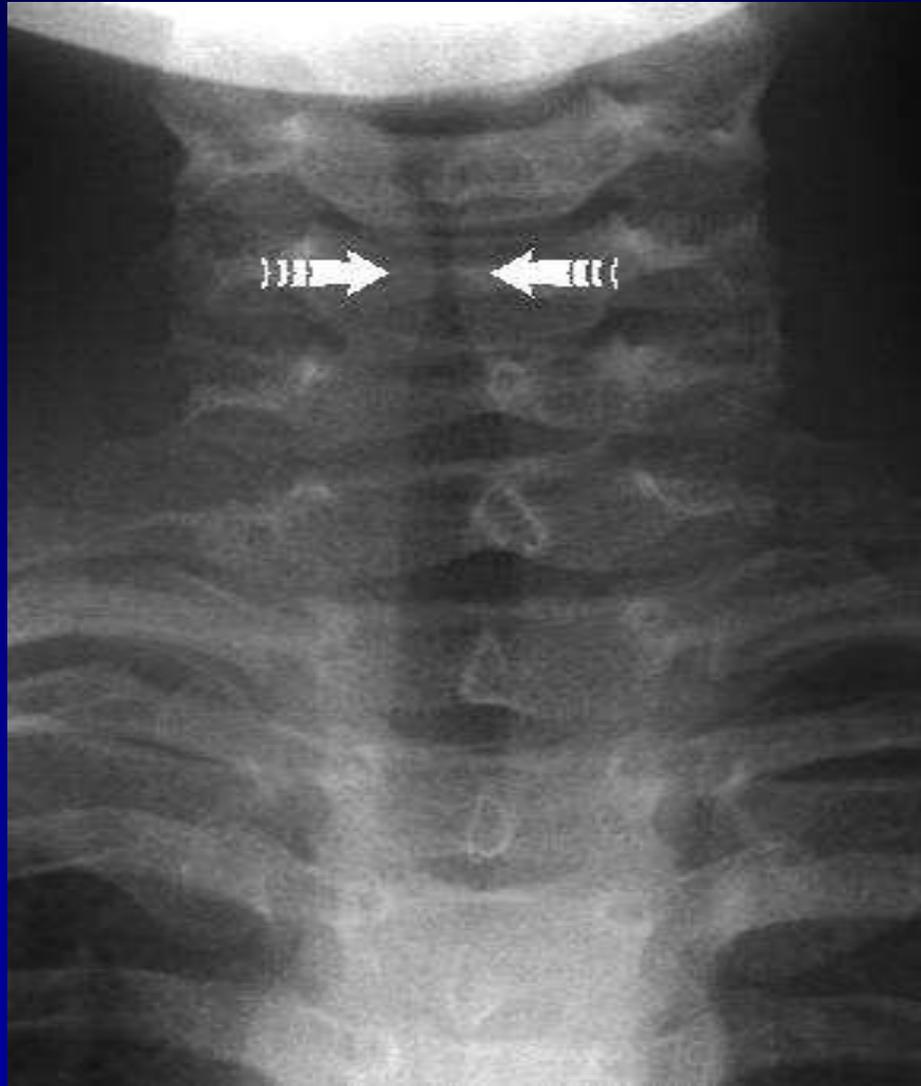
Epiglottite, Laringite, Laringotracheite stenosante

- Croup = difficoltà al transito dell'aria.
- Bambini <2 anni (piccolo calibro vie respiratorie, più intensa risposta a stimoli infiammatori, assenza di anticorpi)
 - Epiglottite acuta (H. influenzae tipo b)
 - Croup difterico
 - Pseudo-Croup (Parainfl. 1 – 2 – 3, Inf. A – B, Adeno., VRS, Morbillo, VZV)
- *Flogosi acuta dell'epiglottide, laringe (trachea, bronchi) con*
- *Edema epiglottide, laringeo e sottoglottideo*
- *Accumulo di essudato denso e vischioso*
- *Spasmo della glottide, tossiemia generale*



Diphtheria laryngis.

Croup



Mosby items and derived items © 2004 by Mosby, Inc.

Stadi clinici del croup

◆ 4 Stadi:

- ✓ Febbre, raucedine, tosse abbaiante, stridore inspiratorio
 - ✓ Ostruzione respiratoria: stridore, tirage, dispnea inspiratoria
 - ✓ Ipossia e ipercapnia: agitazione, sudorazione, tachidispnea, pallore
 - ✓ Cianosi, danni irreversibili da anossia → exitus ! (arresto respiratorio) → ricovero in ICU
- D.D.: Difterite, Pseudo-croup virale, Epiglottite Acuta (*H. Influenzae* < 2 aa, vaccinazione specifica → 3 dosi entro il 6° mese)
 - Terapia: Eziologica – Sintomatica (Steroidi, Fluidificanti, assistenza ventilatoria)



INFLUENZA

definizione

- **Malattia infettiva, contagiosa, altamente diffusiva che si presenta sotto forma di epidemie localizzate o diffuse, più raramente sotto forma di casi sporadici.**
- **Malattia stagionale che nell'emisfero boreale si verifica durante il periodo invernale.**
- **E' causata dai virus influenzali **A, B,C.****

Influenza: cenni storici

- Le prime descrizioni di epidemie caratterizzate da sintomi simil-influenzali risalgono al V sec. a.C. in Grecia, evidenziando come **l'influenza sia presente da millenni nella popolazione umana**
- Il primo isolamento di virus influenzale nell'uomo risale al 1933 in Inghilterra (in precedenza erano stati isolati virus influenzali sia da polli che da suini)

I virus influenzali

- **Virus di tipo A:** circolano nell'uomo e **in altre specie animali**. Suddivisi in sottotipi in base alle proteine emoagglutinina → HA (15 sottotipi) e neuroaminidasi → NA (9 sottotipi). Possibili ***antigenic drift - antigenic shift***
- **Virus di tipo B:** presenti solo nell'uomo, non esistono sottotipi. Possibile ***antigenic drift***
- **Virus di tipo C:** presenti solo nell'uomo, non esistono sottotipi (infezione asintomatica o simile al raffreddore)

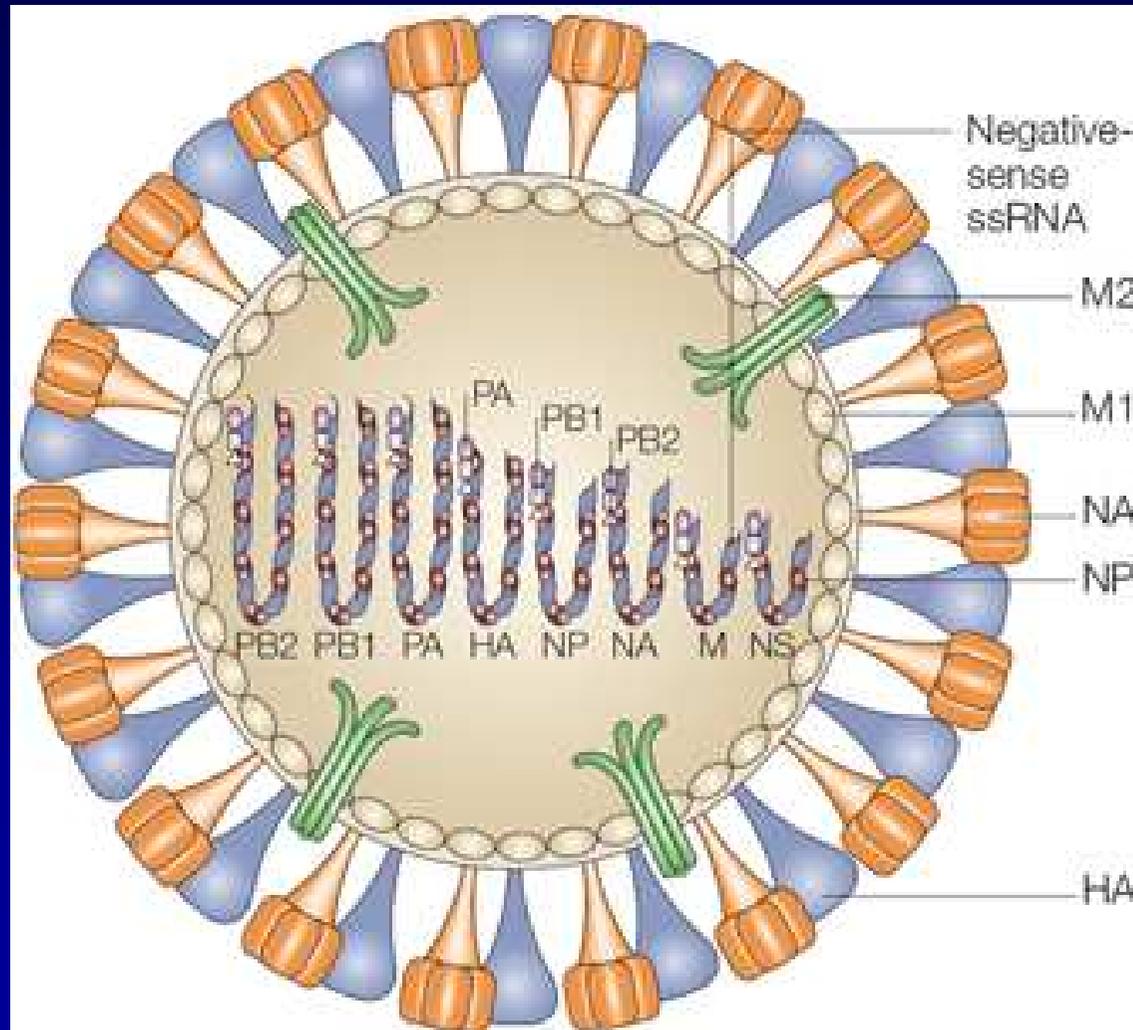
INFLUENZA : Eziologia

Famiglia Ortomixoviridae, Genere Ortomixovirus.

- Al m.e. particelle sferiche, diametro 80-120 nm.
- RNA a catena singola, a polarità negativa,
segmentato in 8 frammenti → fenomeni di ricombinazione
- Nucleocapside elicoidale: RNA + nucleoproteina
→ 3 tipi antigenici (A,B,C)
- Membrana virale (lipoproteica) con 2
glicoproteine a bastoncino → raggi :

EMOAGGLUTININA, NEUROAMINIDASI

Influenza A virus



M2 canale trans-membranario

M1 matrice di cuscinetto

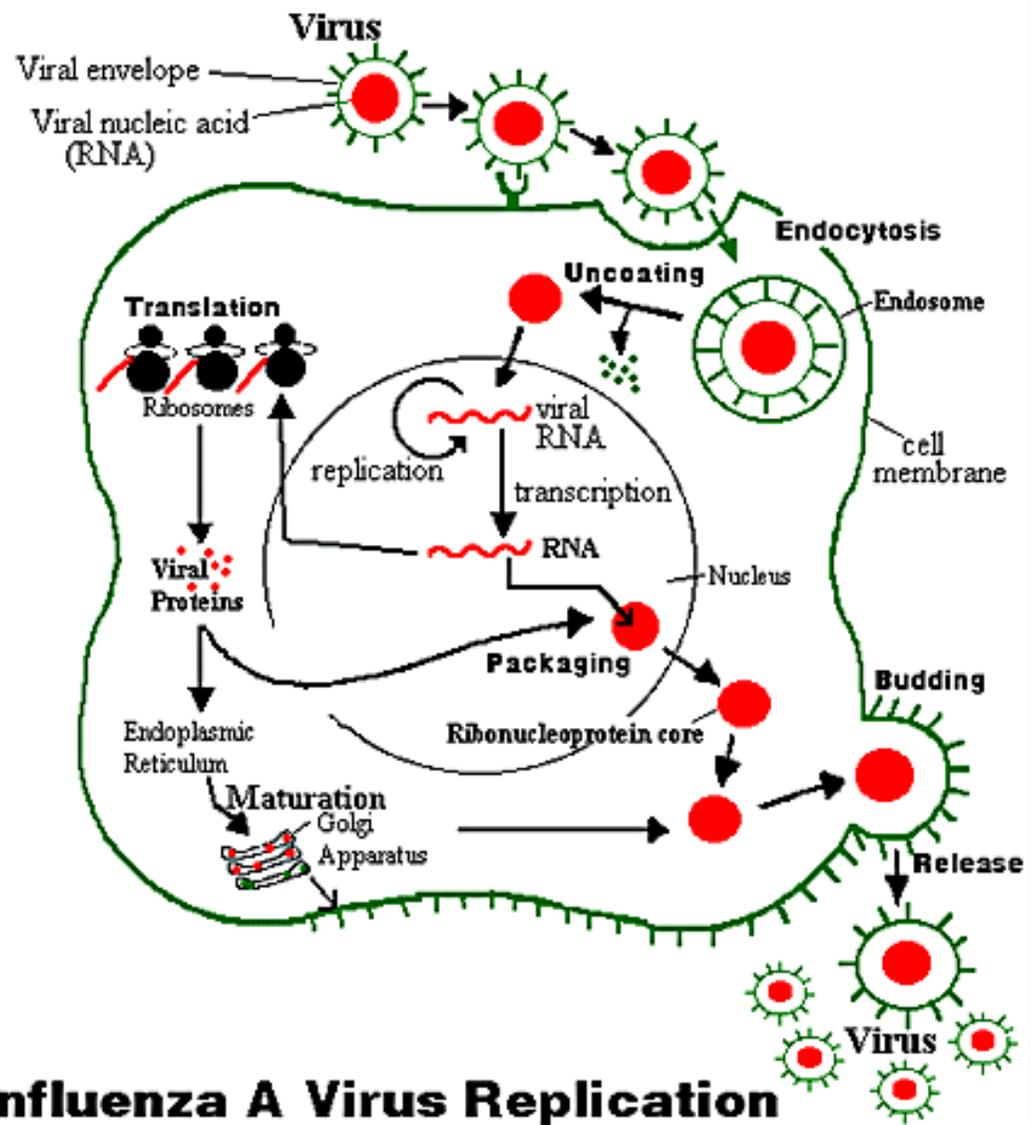
RNP RNA + nucleo-proteina + polimerasi

HA emoagglutinina

NA neuraminidasi

Antigeni di superficie

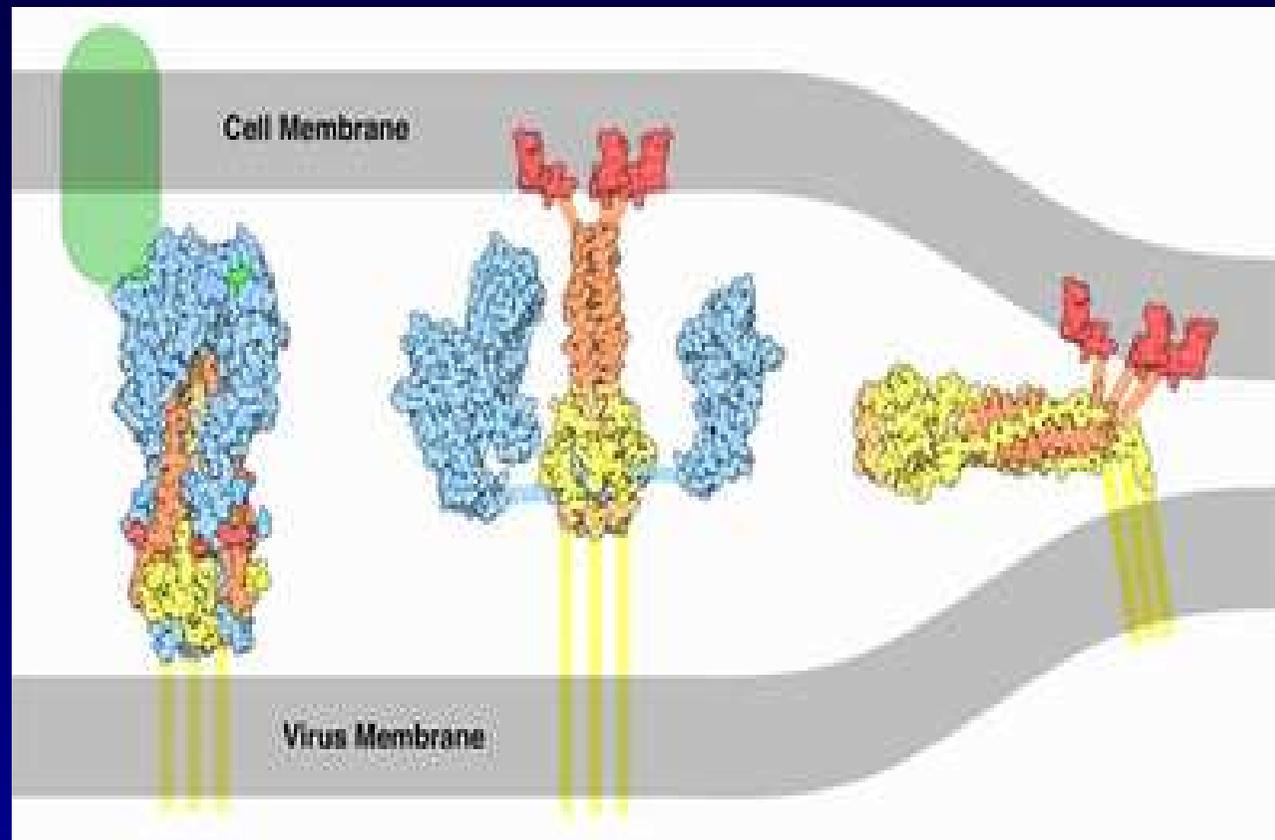
- **Emoagglutinina** : attacco del virus ai recettori sulla superficie della cellula ospite, fusione del virus.
- **Neuroaminidasi** : Catalizza la rimozione dei residui terminali di acido sialico (ac N-acetilneuramminico) dalle glicoproteine di membrana che contengono ac.sialico → **Rilascio delle particelle virali neoformate dalla superficie della cellula infetta.**



Influenza A Virus Replication

Ingresso : HA che trova recettore sulla mucosa respiratoria e **proteasi dell'ospite** che tagliano il legame di attacco di HA a recettore

Uscita garantita da NA che agisce da forbice e **taglia** legame HA a recettore

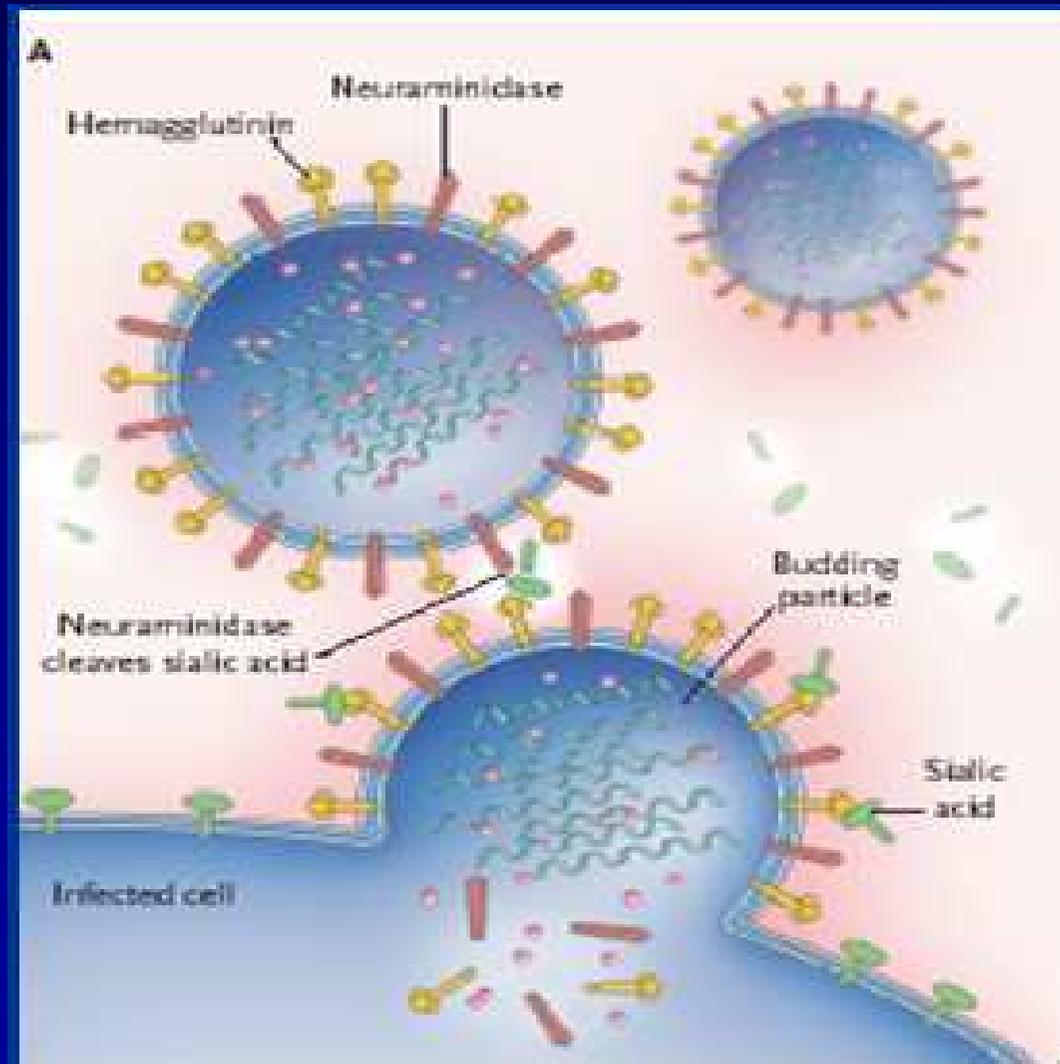


L'emoagglutinina si trova sulla superficie esterna del virus e, finchè il virus resta al di fuori della cellula "bersaglio" la proteina conserva una forma appuntita, che potremmo immaginare simile a quella di "uno spillo".

Una volta perforata la barriera di protezione la punta dello "spillo" dell'emoagglutinina "si allarga" ad "ombrello" e si ancora saldamente all'interno della cellula ospite.

Raggiunta questa posizione la proteina inizia a contrarsi "raccogliendosi" su se stessa e provoca un avvicinamento delle due membrane (quella cellulare con quella virale) fino ad ottenerne la fusione in una superficie sola.

Neuroaminidasi: meccanismo di azione



Sottotipi antigenici dell' emagglutinina (H) e della neuraminidasi (N)

H1						N1					
H2						N2					
H3						N3					
H4						N4					
H5						N5					
H6						N6					
H7						N7					
H8						N8					
H9						N9					
H10											
H11											
H12											
H13											
H14											
H15											

Virus influenzali: nomenclatura

La nomenclatura standard per i virus influenzali include

- Il tipo
- Luogo del primo isolamento
- Designazione del ceppo
- Anno di isolamento

Esempio: **A/Puerto Rico/8/34**

- I virus influenzali sono ulteriormente suddivisi in sottotipi sulla base dell'emoagglutinina e neuraminidasi (es. **H1N1** o **H3N2**)

Comportamento epidemiologico virus: **Shift** degli antigeni di superficie

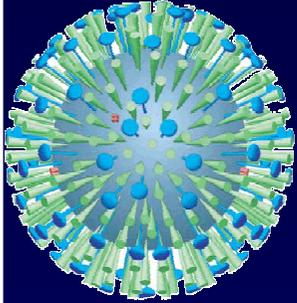
Shift: si crea una **NUOVA** emoagglutinina e/o una **NUOVA** neuraminidasi antigenicamente distinte da quelle in circolazione nella epidemia precedente



Nuovo virus

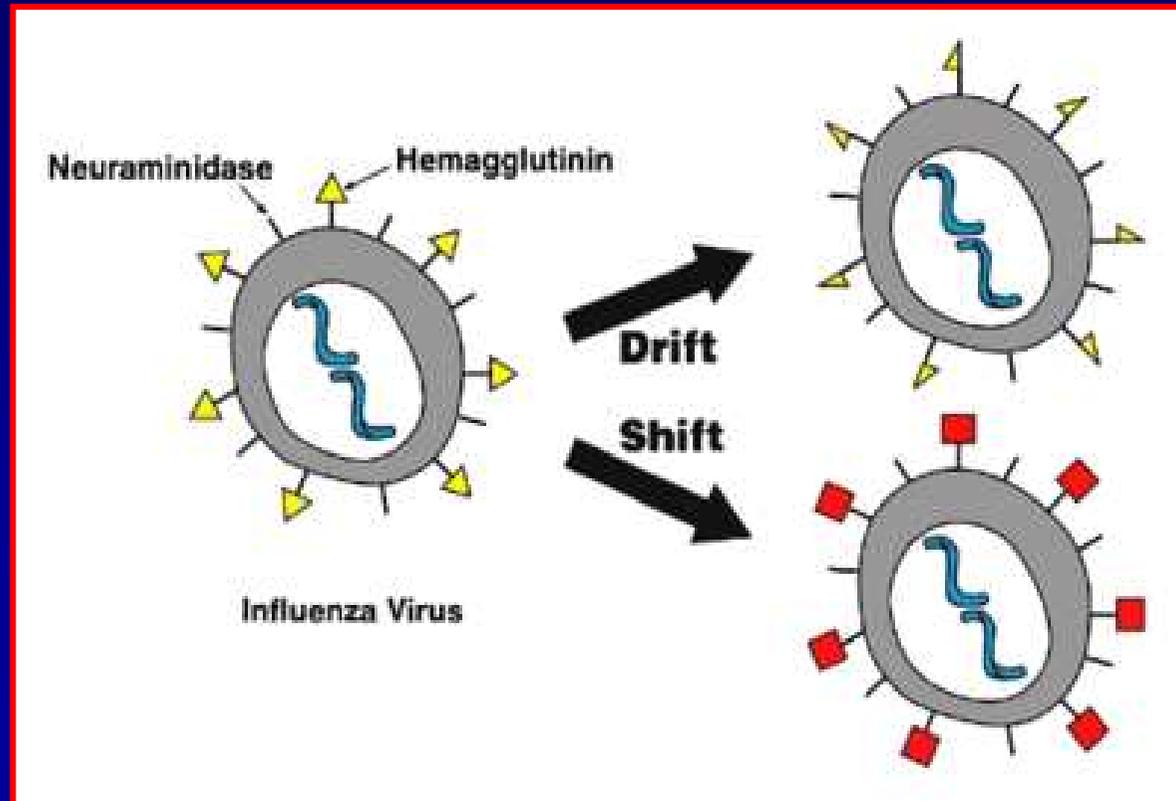


PANDEMIA (3 negli ultimi 100 anni)



INFLUENZA DI TIPO PANDEMICO

I virus PANDEMICI presentano dei GRANDI CAMBIAMENTI (antigenic shift) nella HA e/o NA



Meccanismi responsabili della emergenza di pandemie nell'uomo (antigenic shift)

Trasmissione diretta all'uomo di un virus aviario

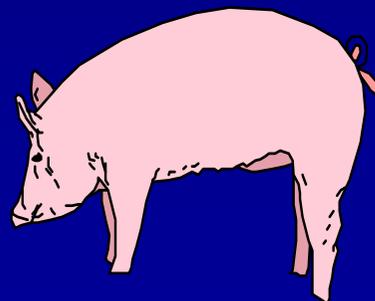
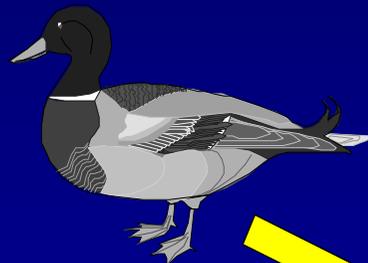
(replicazione meno efficiente)

1918 H1N1 "Spagnola"

1997 H5N1 "chicken flu"

Hong Kong

Infezione mista: virus aviari ed umani



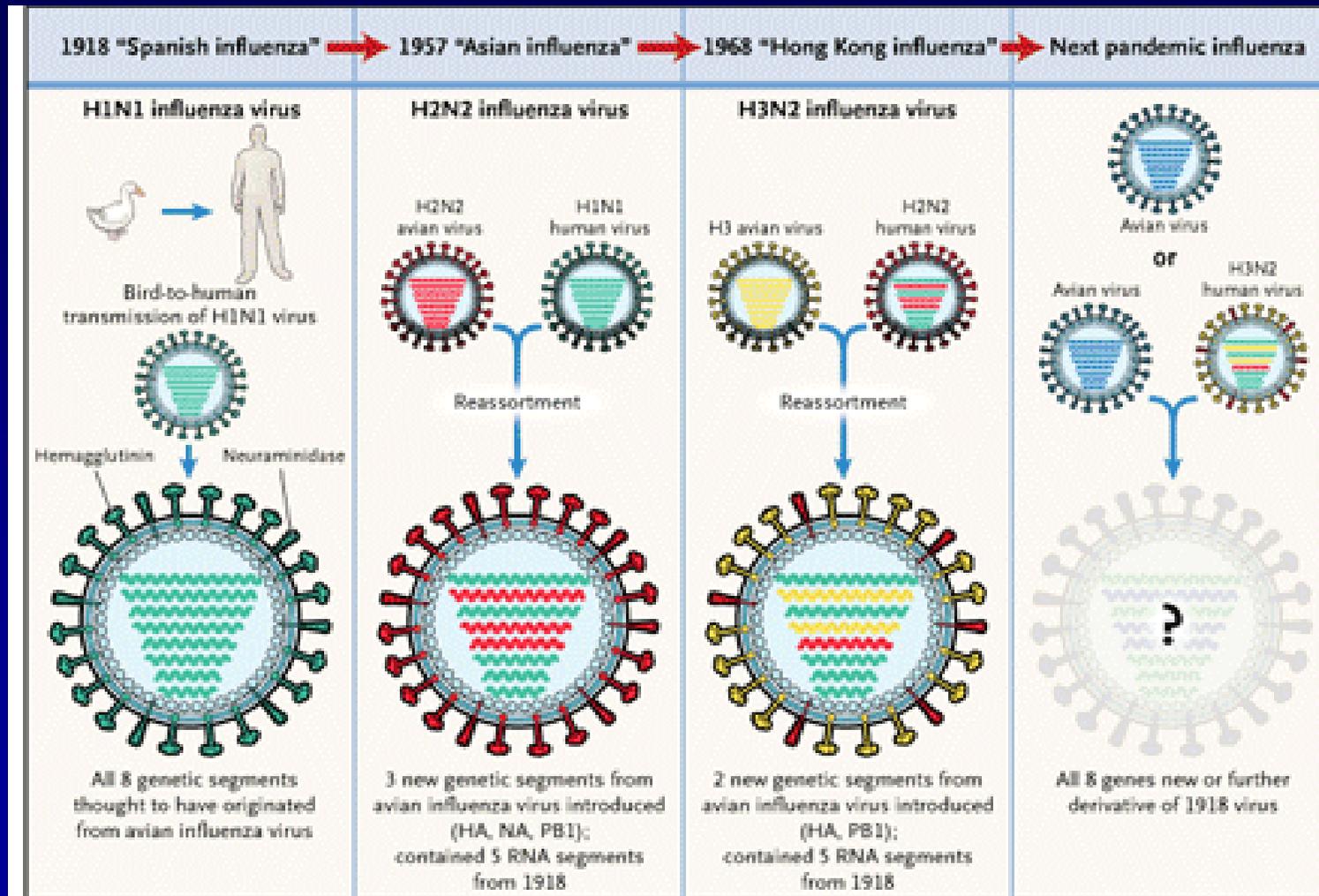
Riassortimento genetico

1957 H2N2 "Asiatica"

1968 H3N2 "Hong Kong"



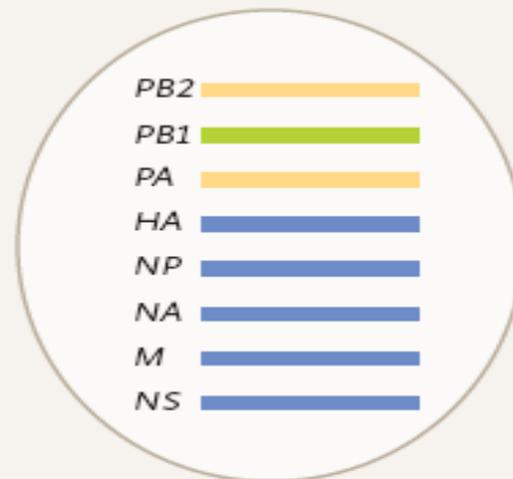
Meccanismi di origine delle pandemie



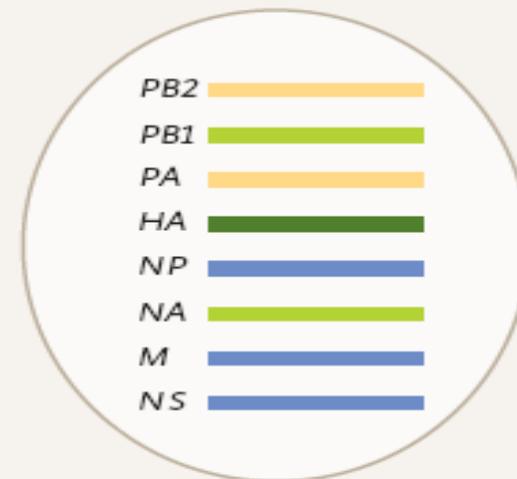


Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005–2009

Triple-Reassortant
Swine H1N1
Influenza Virus
(Patients 1–6 and 8–11)



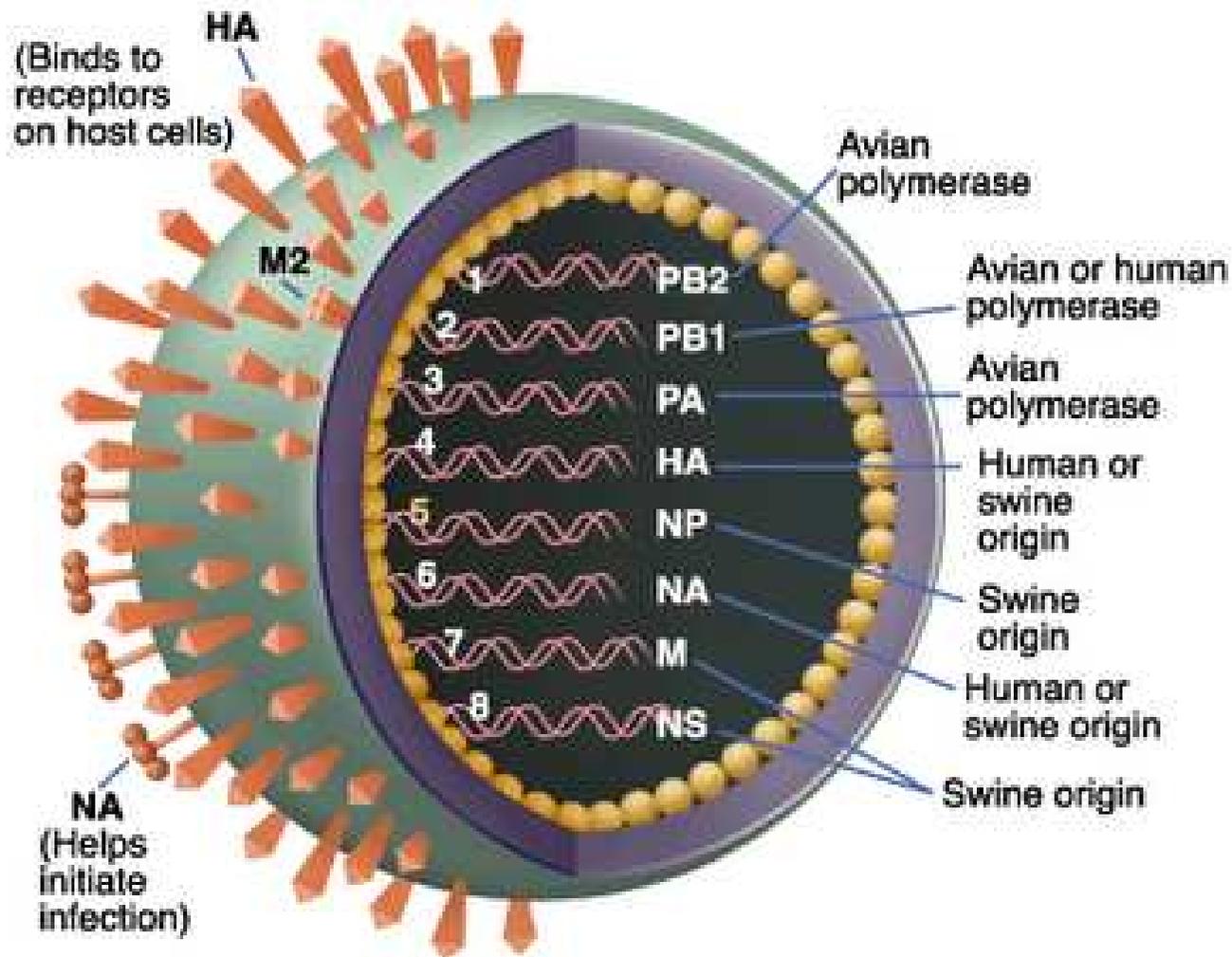
Triple-Reassortant
Swine H1N2
Influenza Virus
(Patient 7)

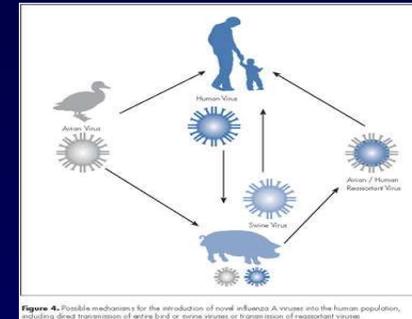


Legend for genetic components:

- Classic swine, North American lineage (blue)
- Avian, North American lineage (orange)
- Human (seasonal) H3N2 (light green)
- Human (seasonal) H1N1 (dark green)

Figure 1. Genetic Components of Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) Viruses Isolated from 11 Patients between December 2005 and February 2009 in the United States.





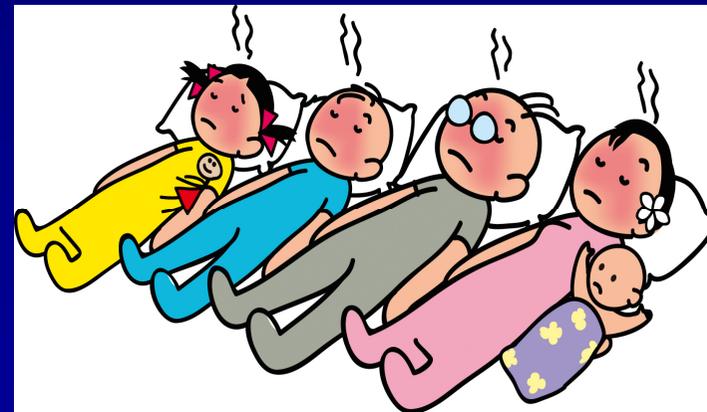
- **L'attuale pandemia è stata causata da un nuovo virus influenzale A/H1N1 che si è diffuso a Marzo 2009 a partire dal Messico in tutto il mondo.**
- **I primi casi della nuova influenza umana da virus A/H1N1 sono stati legati a contatti stretti tra maiali e uomo. Il nuovo virus è di origine suina**
- **Il virus si è adattato all'uomo ed è diventato trasmissibile da persona a persona.**
- **11/06/2009 OMS ha dichiarato lo stato di Pandemia**
- **12 Marzo 2010 : 213 Paesi nel mondo hanno segnalato casi di Inf A /H1N1 v**
- **Fino ad oggi circa 16713 decessi decessi in tutto il mondo**

Pandemic Flu

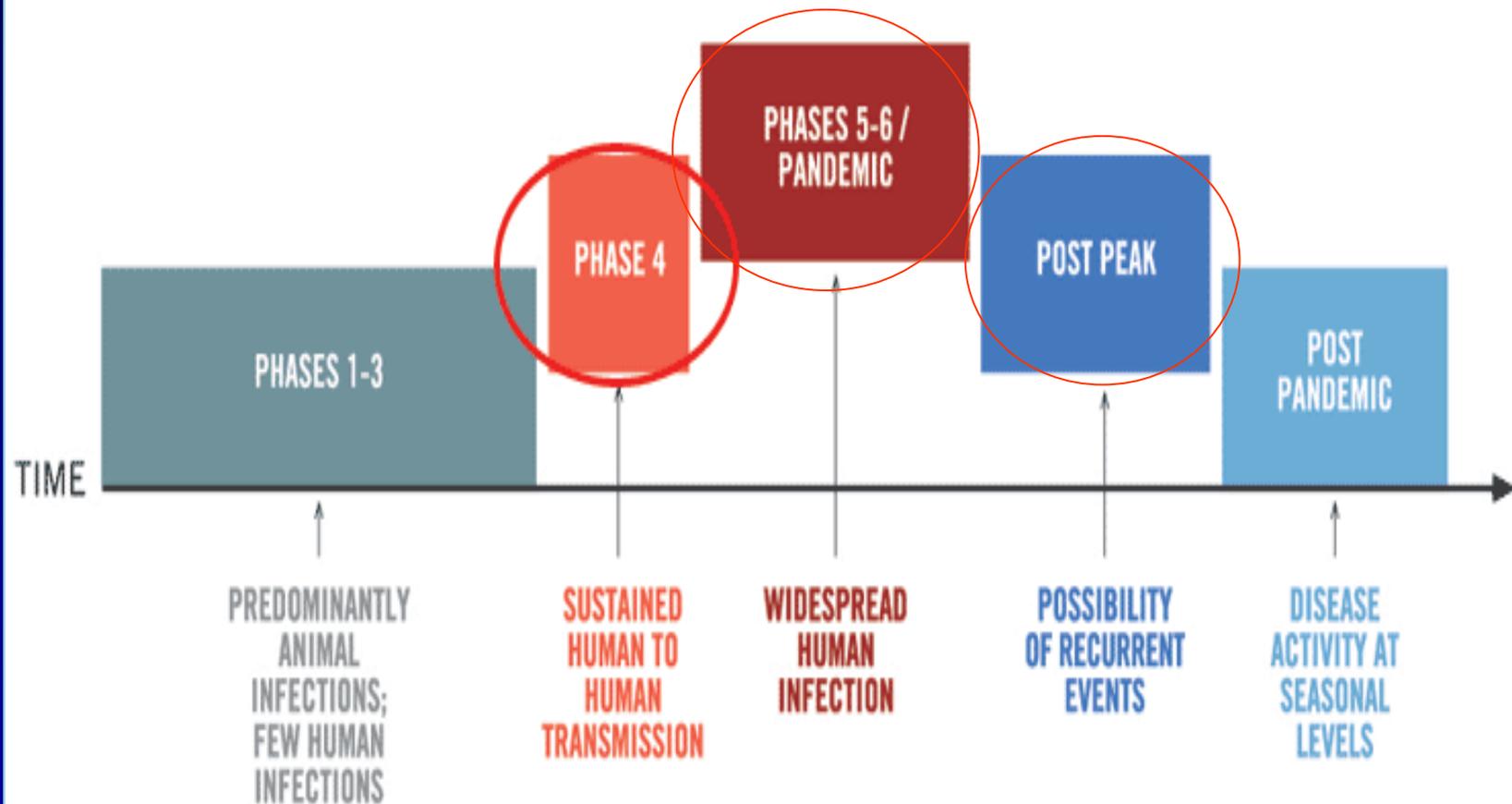
A global outbreak caused by a new influenza virus. The virus spreads easily and is likely to affect many more people than seasonal flu.

[Click here for more information on Pandemic Flu.](#)

I VIRUS PANDEMICI sono in grado di INFETTARE TUTTA o GRAN PARTE della POPOLAZIONE mondiale

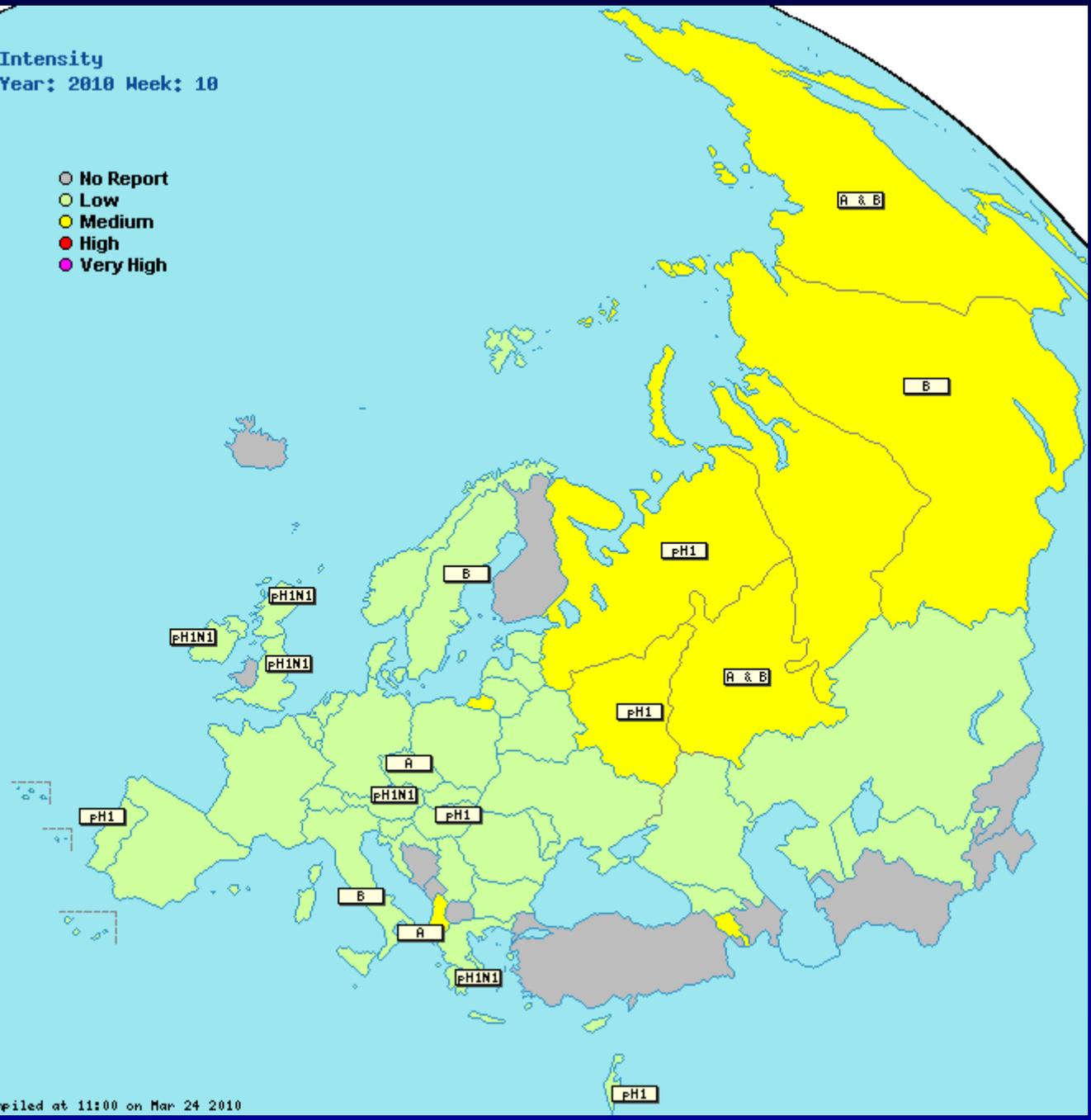


PANDEMIC INFLUENZA PHASES



Intensity
Year: 2010 Week: 10

- No Report
- Low
- Medium
- High
- Very High



Estimated Impact of Influenza Pandemics

1918-19 Spanish Flu (H1N1)

- 20-50 million deaths worldwide
- >500,000 U.S. deaths

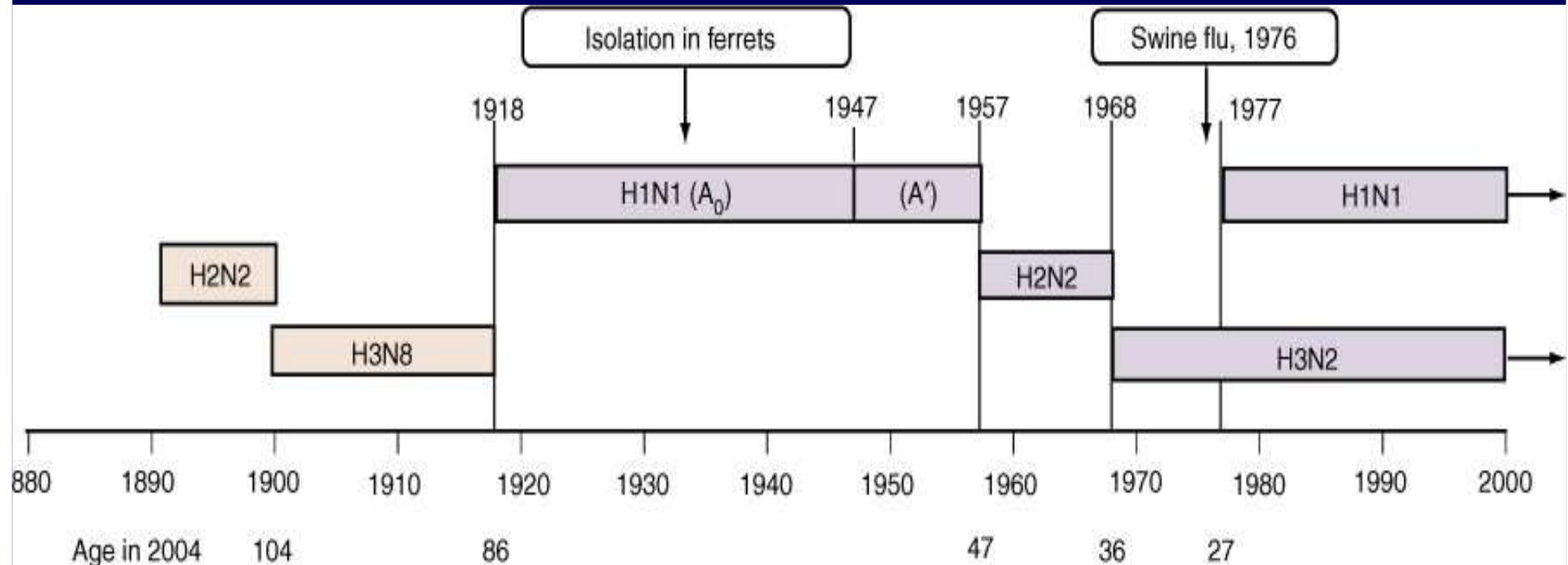
1957-58 Asian Flu (H2N2)

- 70,000 U.S. deaths
 - HA, NA, PB1 = Avian

1968-69 Hong Kong Flu (H3N2)

- 34,000 U.S. deaths
 - HA, PB1 = Avian

Principali pandemie di influenza

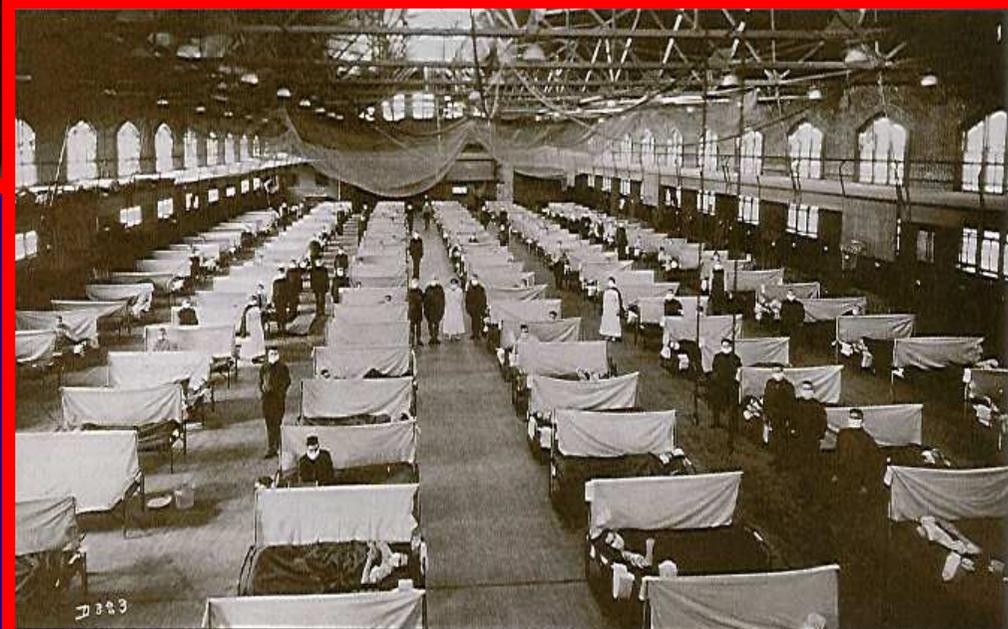


Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.



***Influenza
Spagnola
A(H1N1)
1918 -19***

**Circa 20-50 milioni di
morti nel mondo,
500.000 nei soli USA**



Comportamento epidemiologico virus: Drift degli antigeni di superficie

Drift: variazioni puntiformi negli antigeni di superficie HA ed NA, con creazione di ceppi simili a quelli in circolazione nella epidemia precedente

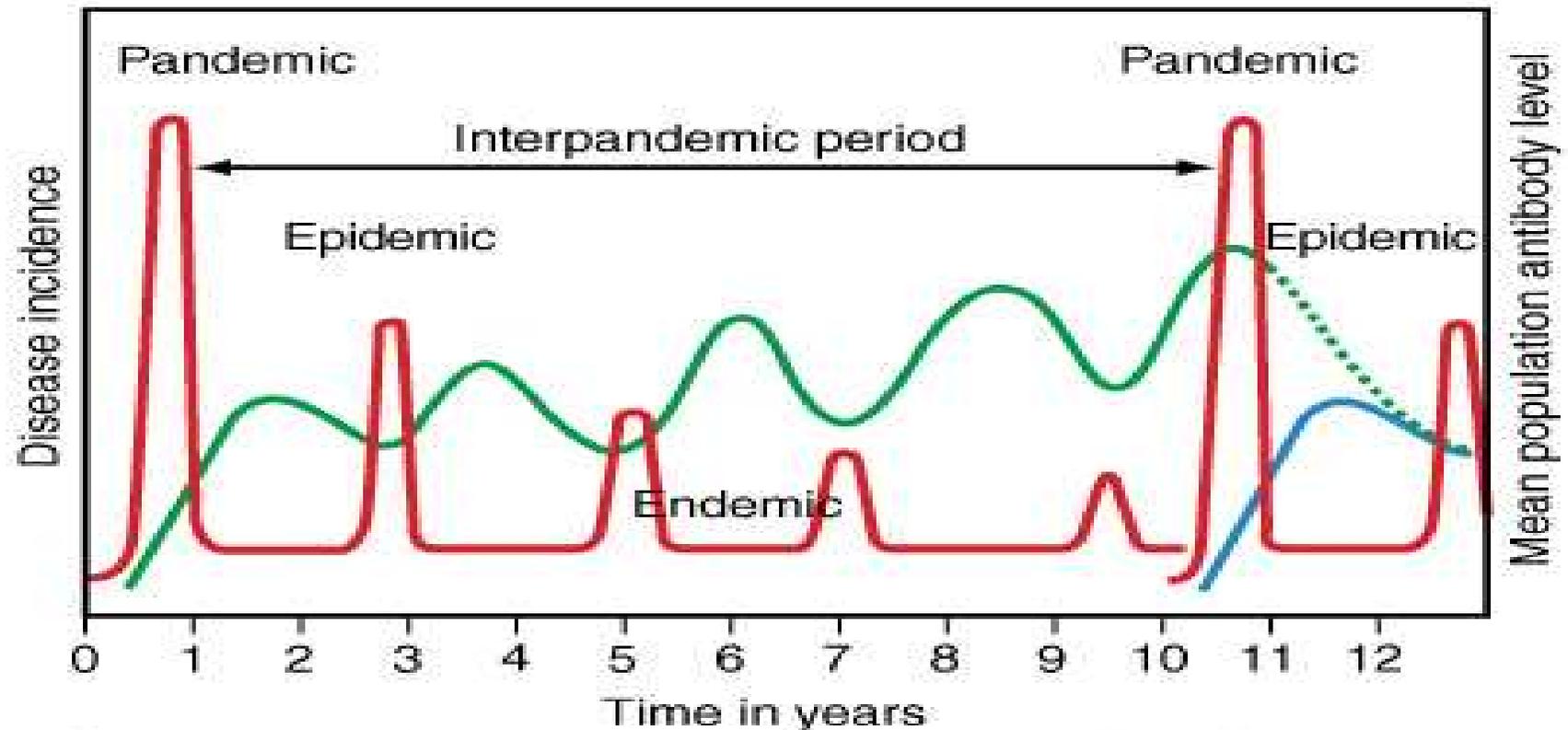


Epidemie limitate, grazie alla presenza di anticorpi vs virus antigenicamente simili in una parte della popolazione



5-15% della popolazione colpita

- Incidence of clinically manifest influenza
- Mean level of population antibody vs. A/HxNx virus
- Mean level of population antibody vs. A/HyNy virus



↑
Introduction
of hypothetical
A/HxNx virus.

↑
Significant minor variation of
A/HxNx may occur at any of
these points. Epidemics may
or may not be associated with
such variations.

↑
Introduction of
hypothetical
A/HyNy major
(new subtype).
Variant A/HxNx
disappears.

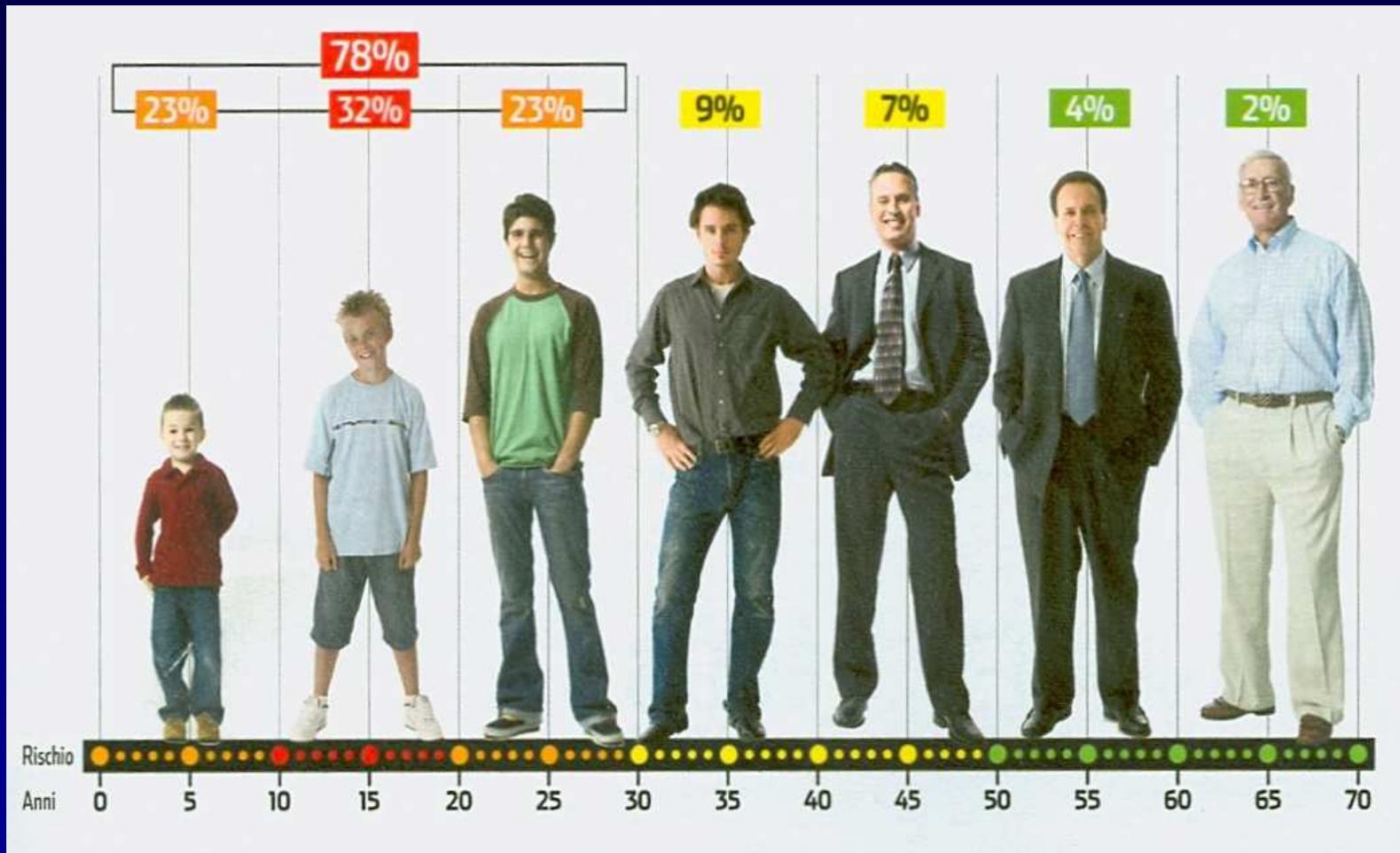
Influenza : epidemiologia

- **Contagio interumano.**
- **Diffusività elevatissima . L'epidemia raggiunge l'acme in 16 giorni dalla comparsa dei primi casi.**
- **Può colpire fino al 40% della popolazione (max 5-14 anni)**
- **Trasmissione aerea, goccioline emesse dalle vie respiratorie (tosse e starnuti)**



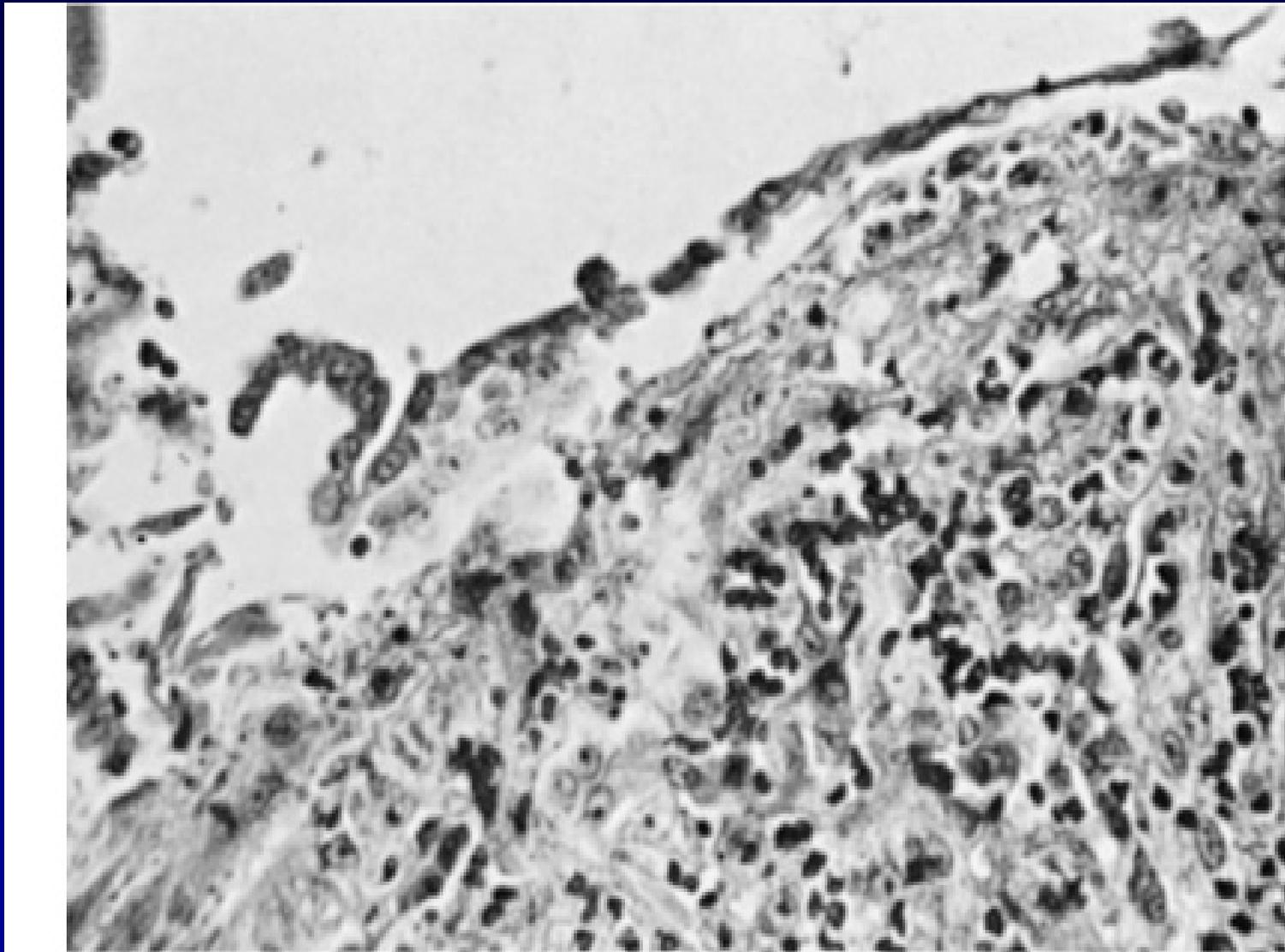
Influenza :epidemiologia

- Epidemie a diffusione rapida, % soggetti colpiti maggiore nei centri urbani ad alta densità di popolazione.
- Fino al 40% dell'intera popolazione può essere colpito.
- Ruolo dei serbatoi animali → mantenimento del virus nei periodi interepidemici



Influenza : patogenesi

- Impianto e replicazione a livello dell'epitelio ciliato delle prime vie aeree
Ciclo replicativo in 4-6 ore, lisi cellula infetta, liberazione nel lume dell'albero respiratorio , infezione di nuove cellule.
- Necrosi di ampie zone dell'epitelio ciliato, mucosa iperemica, edematosa, disepitelizzata,
⇒ **possibili superinfezioni batteriche.**



Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

Influenza: Clinica

- Incubazione: 24-48 ore.
- Esordio brusco con sensazione di freddo, febbre, cefalea, anoressia, artromialgie , dolore retroorbitario
→ **sintomi generali**
- **Sintomi a carico delle vie respiratorie superiori :** starnuti, rinorrea, lacrimazione, faringodinia, tosse secca stizzosa, dolore retrosternale.
- **Presenti dall'inizio ma “nascosti “ dai sintomi generali**
- Febbre elevata ($>38-39^{\circ}\text{C}$) dura da 2 a 6 giorni

Symptoms of Influenza

Central
- Headache

Systemic
- Fever
(usually high)

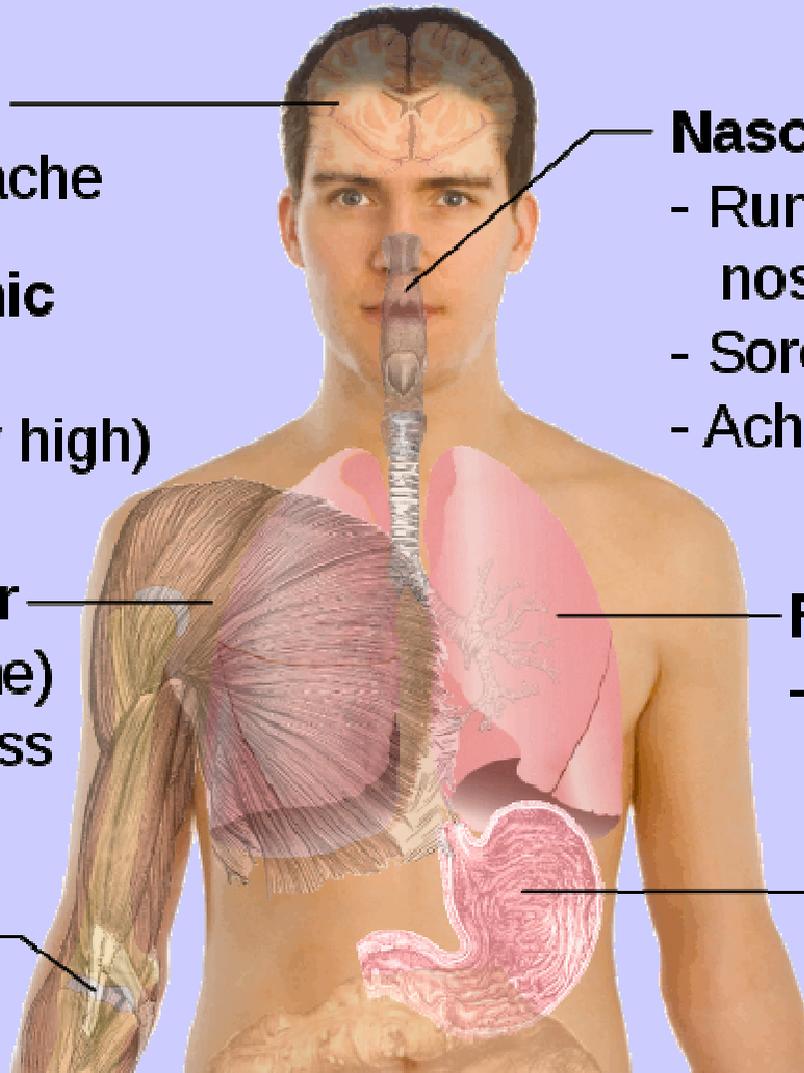
Muscular
- (Extreme)
tiredness

Joints
- Aches

Nasopharynx
- Runny or stuffy
nose
- Sore throat
- Aches

Respiratory
- Coughing

Gastric
- Vomiting



Influenza: Clinica

- **La predominanza dei sintomi sistemici è l'elemento che distingue l'influenza da alte virosi respiratorie**
- Obiettività clinica modesta
- Esame fisico del torace e esame radiologico sono in genere negativi. Possibile presenza di ronchi (<20% dei casi)
- Sintomi dell'influenza B analoghi, talvolta più lievi

In caso di sintomi



- **Riposo a letto**
- **Limitare i contatti con le altre persone**
- **Ambiente caldo, areato e ben umidificato**
- **Bere molti liquidi**
- **Mangiare molta frutta e verdura (Vit gruppo C e B)**
- **Tachipirina ogni 4-6 ore (max 2 gr/die) se febbre > 38°C**
- **NO ASPIRINA < 16 anni!**
- **Gli antibiotici vanno assunti solo in caso di complicanze batteriche**

Precauzioni generali



- evitare luoghi affollati e chiusi
- lavare regolarmente e frequentemente le mani con acqua e sapone (per 20 sec); in alternativa possono essere usate soluzioni detergenti a base di alcol o salviettine disinfettanti
- evitare di portare le mani non pulite a contatto con occhi, naso e bocca
- evitare di mettere in bocca oggetti di uso comune
- coprire la bocca e il naso con un fazzoletto di carta quando si tossisce e starnutisce e gettare il fazzoletto usato nella spazzatura
- aerare regolarmente le stanze di soggiorno.

Influenza : Complicanze

Complicanze respiratorie:

- Due tipi di complicanze polmonari : polmonite secondaria da superinfezione batterica (più frequente) polmonite primitiva da virus influenzale (più rara)

Complicanze cardiache : rare, miocardite (ritmo di galoppo, ipotensione, alterazioni ECG) e pericardite

Complicanze Sistema Nervoso: encefalite post-influenzale è rara (1 caso/1000 nell'epidemia del 1957). Più frequenti : Guillain-Barrè, mielite trasversa.

Sindrome di Reye nei bambini (<15 anni)

Influenza - complicanze

Broncopolmonite da superinfezione batterica :

- compromissione dall'apparato muco-ciliare
- terreno favorevole offerto dalla mucosa necrotizzata. Moltiplicazione di batteri occasionalmente presenti nel cavo oro-faringeo che con maggiore frequenza nei cardiopatici, defedati, immunodepressi.. possono raggiungere il parenchima polmonare.
- Ripresa della febbre, tosse → produttiva, espettorazione più abbondante e mucopurulenta
- Obiettività toracica positiva, RX torace : addensamento parenchimale. VES ↑, leucociti ↑.

Influenza - complicanze

Polmonite primaria da virus influenzale

- Forma diffusa (rara): cardiopatici (vizi mitralici), anziani, gravide.
- Brusca comparsa di insufficienza respiratoria (dispnea, tachipnea, cianosi), persistenza della febbre oltre il 4° giorno, aggravamento condizioni generali. Assenza di segni di addensamento circoscritto.
- Ves, leucociti : normali o lievemente aumentati.
RX : edema, congestione addensamenti multipli.
- Letalità elevata

Sindrome di Reye

Nei bambini (<15 anni): alterazione stato mentale che insorge diversi giorni dopo una infezione virale (influenza, varicella)

Vomito ricorrente o persistente, letargia, cambiamenti di personalità, delirio, convulsioni, arresto respiratorio.

Liquor normale

Edema cerebrale, steatosi epatica \Rightarrow danno mitocondriale

Descritta per la prima volta negli anni '70

Collegata all'uso di aspirina.

Oggi molto rara



Anatomia patologica

- **Broncoscopia:** Iperemia diffusa di laringe, trachea, bronchi . Congestione e edema della mucosa
- **Biopsia:** estesa desquamazione dell'epitelio ciliare fino allo strato basale
- **Autopsia:** tracheobronchite necrotizzante; ulcerazioni della mucosa bronchiale, deposito di membrane ialine, no PMN

Influenza Diagnosi

- Diagnosi clinica di presunzione (facile nei periodi epidemici)
- Diagnosi di laboratorio:
 - - **Diagnosi diretta** : isolamento virale, ricerca diretta Ag virali nelle secrezioni respiratorie (IFA), Test rapidi, PCR
 - **Diagnosi indiretta** : test sierologici

Raccolta campioni biologici

- Timing della raccolta dei campioni respiratori → entro 48-72 ore
- Aspirato nasofaringeo, liquido di lavaggio nasale, tamponi naso-faringei in terreno di trasporto)
- Nei pazienti intubati tracheoaspirato e BAL
- Tutti i campioni devono arrivare in laboratorio nel più breve tempo possibile per evitare la degradazione. Trasporto a temp 2-8 °C
- Siero acuto e convalescente (14-21 gg) per test sierologici.

Influenza Diagnosi : isolamento

- Metodo più sicuro : richiede da 3 a 7 giorni
- Va effettuato entro 2 giorni dall'esordio dei sintomi
- Tamponi nasali, faringei, liquido di lavaggio nasale
- Inoculo in colture cellulari (rene di scimmia, rene di cane), uovo embrionato (cavità amniotica)
- Effetto citopatico, fenomeno emoassorbimento

Influenza umana : Isolamento virale

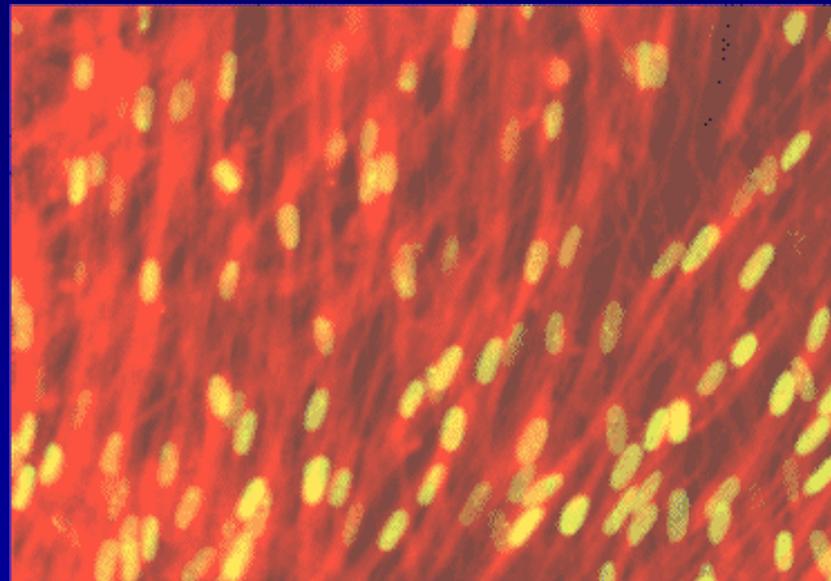
- Isolamento in colture cellulari usando cellule permissive come Madin Darby Canine Kidney (**MDCK**) , reshus monkey Kidney (LLC-MK2) o uova embrionate di pollo
- Identificazione iniziale mediante IFA con Ab monoclonali diretti verso la Nucleoproteina
- Sottotipizzazione per HA e NA con pannello di Ab sottotipo specifici di riferimento o RT-PCR sul sovranatante della coltura

Evaluation of R-Mix FreshCells in Shell Vials for Detection of Respiratory Viruses

CAROLINE K. Y. FONG, MI KYUNG LEE,[†] AND BRIGITTE P. GRIFFITH*

*Virology Reference Laboratory, Veterans Affairs Connecticut Healthcare System, West Haven, and
Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut*

JOURNAL OF
Clinical
Microbiology



Influenza umana :

Test rapidi per la ricerca di antigeni

- Ricerca diretta degli antigeni virali sulle secrezioni respiratorie (Immunofluorescenza, immunocromatografia, immunoenzimatico su membrana) es. Directigen Flu A+B
- Campione vie respiratorie trattato con mucolitici, cimentato con antigeni specifici → reazione colorimetrica. Sensibilità : 40-80% rispetto all'isolamento
- Test rapidi H1N1v: poco sensibili e poco specifici!

Influenza: diagnosi rapida

- RT-PCR : rapida ricerca dell'RNA virale su campioni clinici. Caratterizzazione diretta del genoma virale.
- Più sensibile dell'isolamento
- Positiva anche se il virus ha perso la sua vitalità.
- Costosa, richiede apparecchiature specializzate.

Influenza Diagnosi: Sierologia

Doppio campione di siero (acuto e convalescente)
⇒ importanza epidemiologica

- **FC** : tipo specifica (A,B,C) ab contro l'antigene solubile , non è influenzata dalla vaccinazione
- **EAI**: (eritrociti di pollo) Capacità del siero in esame di inibire la agglutinazione delle emazie da parte del virus

Influenza Diagnosi: Sierologia

**Doppio campione di siero (acuto e convalescente) ⇒
importanza epidemiologica**

- **EAI:** (eritrociti di pollo)

Siero pre-trattato per rimuovere emoagglutinine non specifiche e inibitori. Una preparazione di emoagglutinina virale (4 unità emoagglutinanti) è pre incubata con il siero diluito. Capacità del siero in esame di inibire la agglutinazione delle emazie da parte del virus . La più alta diluizione di siero capace di inibire l'agglutinazione è il titolo EAI

- **Più sensibile della FC, più specifica nel differenziare i sottotipi**

Influenza Diagnosi: Sierologia

- FC : si basa sulla capacità dei complessi antigene-anticorpo di consumare il complemento con il risultato che non resta complemento disponibile per lisare emazie di montone sensibilizzate.
- Reagenti poco costosi e facilmente disponibili ma procedure laboriose e necessità di controlli
- Meno sensibile dell'EAI

Terapia

Due classi di farmaci con attività antivirale verso i virus dell'influenza

- Inibitori della proteina M2 (Amantadina, Rimantadina) \Rightarrow profilassi
- Inibitori della neuroaminidasi (Oseltamivir, Zanamivir)
- Agiscono se somministrati entro 1-2 giorni dall'inizio dei sintomi riducendo la durata e la severità della malattia

Amantadina/Rimantadina

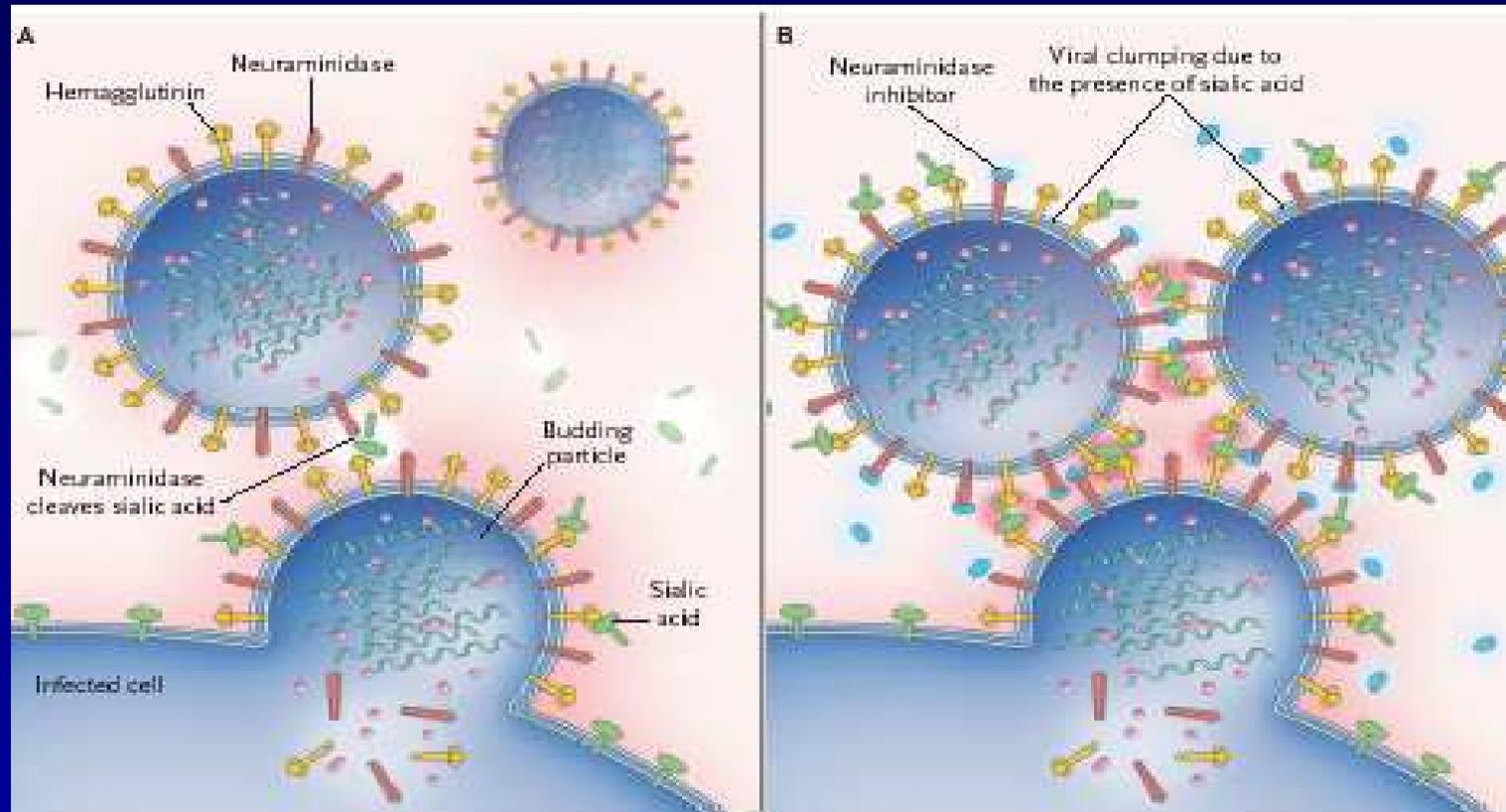
- Amantadina e Rimantadina sono in grado di arrestare le prime fasi dell'infezione impedendo la penetrazione del virione nelle cellule suscettibili
- Agiscono solo sul virus A e, a malattia già iniziata, abbreviano la durata di 1 giorno
- Amantadina : 100 mg x 2/die per 3-5 gg
- Disturbi a carico del SNC
- Segnalati ceppi resistenti

Inibitori neuroaminidasi

Oseltamivir – Zanamivir

- Efficacia provata nel trattamento dell'influenza umana se iniziati precocemente (<48 ore)
- Particolarmente utili nella profilassi post-esposizione
- **Zanamivir** somministrato per inalazione orale, uso limitato negli anziani, può indurre broncospasmo
- **Oseltamivir** somministrato per os , 75 mg b.i.d. come terapia o 75 mg /die come profilassi per 7-10 gg.
- Segnalati casi di resistenza a entrambi i farmaci in corso di trattamento (mutazioni sito attivo neuroaminidasi)

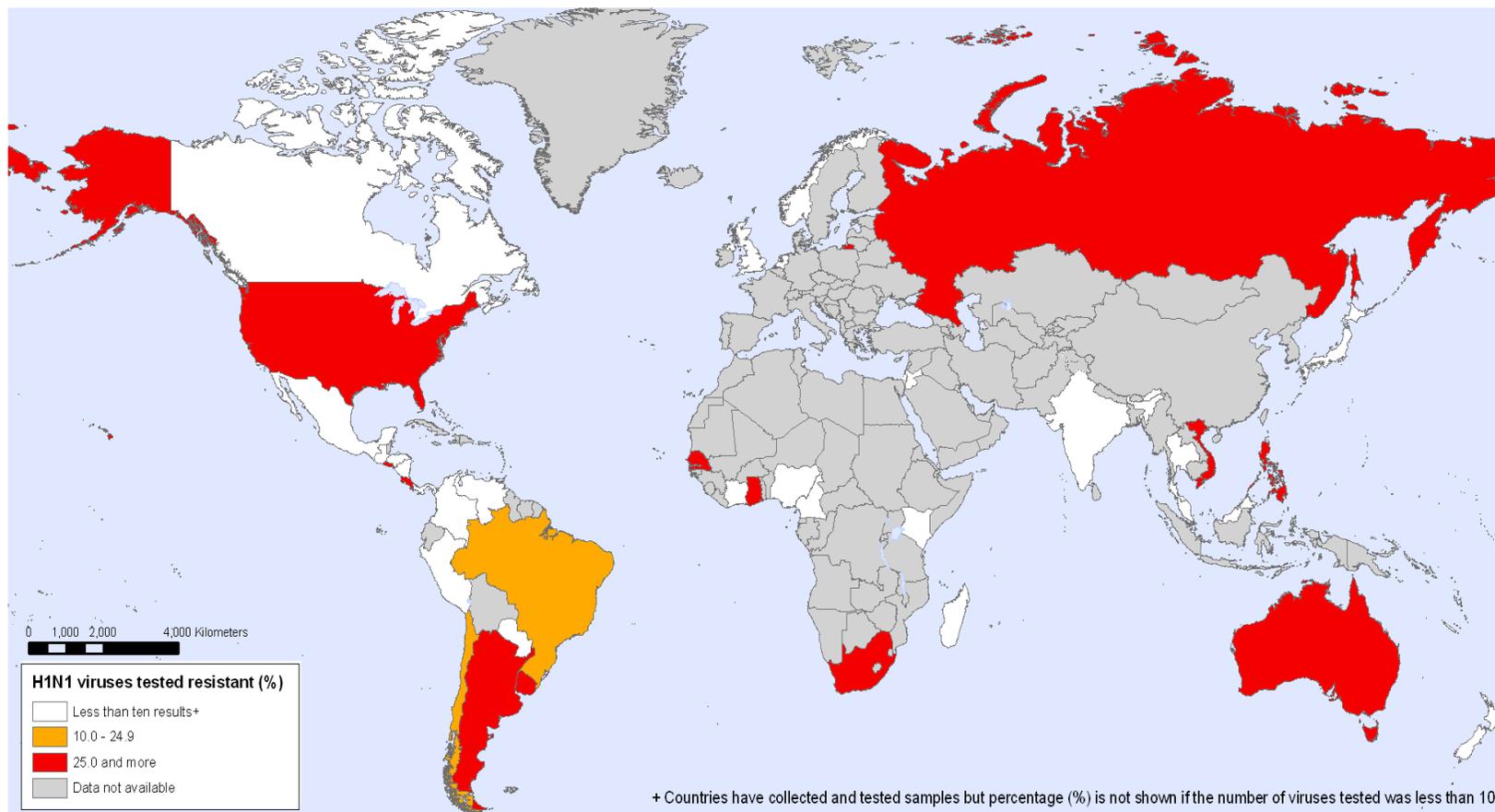
Inibitori della neuroaminidasi meccanismo di azione



Normal Budding and Release of Influenzavirus from an Infected Cell (Panel A) and Release Restricted by a Neuraminidase Inhibitor (Panel B).
Normally, the neuraminidase, a sialidase, facilitates release by clearing receptors on the cell surface. In the presence of a neuraminidase inhibitor, release is restricted, and the progeny viruses that are freed clump together.

Prevalence of Oseltamivir-resistant H1N1 viruses, April to September 2008*

* by date of sample collection



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: WHO/GIP
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



© WHO 2009. All rights reserved

Infections With Oseltamivir-Resistant Influenza A(H1N1) Virus in the United States

JAMA

Downloaded from www.jama.com by guest on March 7, 2009

Context During the 2007-2008 influenza season, oseltamivir resistance among influenza A(H1N1) viruses increased significantly for the first time worldwide. Early surveillance data suggest that the prevalence of oseltamivir resistance among A(H1N1) viruses will most likely be higher during the 2008-2009 season.

Objectives To describe patients infected with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus and to determine whether there were any differences between these patients and patients infected with oseltamivir-susceptible A(H1N1) virus in demographic or epidemiological characteristics, clinical symptoms, severity of illness, or clinical outcomes.

Design, Setting, and Patients Influenza A(H1N1) viruses that were identified and submitted to the Centers for Disease Control and Prevention by US public health laboratories between September 30, 2007, and May 17, 2008, and between September 28, 2008, and February 19, 2009, were tested as part of ongoing surveillance. Oseltamivir resistance was determined by neuraminidase inhibition assay and pyrosequencing analysis. Information was collected using a standardized case form from patients with oseltamivir-resistant A(H1N1) infections and a comparison group of patients with oseltamivir-susceptible A(H1N1) infections during 2007-2008.

Main Outcome Measures Demographic and epidemiological information as well as clinical information, including symptoms, severity of illness, and clinical outcomes.

Results During the 2007-2008 season, influenza A(H1N1) accounted for an estimated 19% of circulating influenza viruses in the United States. Among 1155 influenza A(H1N1) viruses tested from 45 states, 142 (12.3%) from 24 states were resistant to oseltamivir. Data were available for 99 oseltamivir-resistant cases and 182 oseltamivir-susceptible cases from this period. Among resistant cases, median age was 19 years (range, 1 month to 62 years), 5 patients (5%) were hospitalized, and 4 patients (4%) died. None reported oseltamivir exposure before influenza diagnostic sample collection. No significant differences were found between cases of oseltamivir-resistant and oseltamivir-susceptible influenza in demographic characteristics, underlying medical illness, or clinical symptoms. Preliminary data from the 2008-2009 influenza season identified resistance to oseltamivir among 264 of 268 influenza A(H1N1) viruses (98.5%) tested.

Conclusions Oseltamivir-resistant A(H1N1) viruses circulated widely in the United States during the 2007-2008 influenza season, appeared to be unrelated to oseltamivir use, and appeared to cause illness similar to oseltamivir-susceptible A(H1N1) viruses. Circulation of oseltamivir-resistant A(H1N1) viruses will continue, with a higher prevalence of resistance, during the 2008-2009 season.

JAMA. 2009;301(10):doi:10.1001/jama.2009.294

www.jama.com

Dharan N, et al. 2009

Vaccino stagionale

- Vaccino **inattivato, trivalente**, allestito con i ceppi di più recente isolamento (due virus influenzali A H3N2 e H1N1 e un virus B)
- Somministrato per via intramuscolare, in autunno avanzato
- Protezione per 4-6 mesi nel 70-90% degli adulti
- Profilassi raccomandata in soggetti anziani (>65 anni), broncopneumopatici cronici, cardiopatici, diabetici, nefropatici...Gravide al III trimestre, pazienti con deficit immunitari compreso HIV
- **Generalmente la vaccinazione conferisce una piena immunità nel 75% dei casi, il rimanente 25% invece, anche se contrae l'influenza, sviluppa sintomi lievi**

Vaccino

- ▶ I ceppi utilizzati vengono scelti ogni anno dall'OMS sulla base delle segnalazioni provenienti dai sistemi di sorveglianza di tutto il mondo
- ▶ il continuo monitoraggio è reso necessario dall'alta frequenza di mutazioni che si verificano nei virus influenzali
- ▶ Sono in commercio vaccini con virus interi inattivati e altri in cui sono presenti solo le parti fondamentali per stimolare la risposta immunitaria:
 - ▶ i vaccini *split-virus* (a virus dissociati), privi dell'involucro proteico
 - ▶ i vaccini *a subunità*, in cui sono presenti solo alcune proteine superficiali (emoagglutinina e neuroaminidasi)

Vaccino pandemico

- **Vaccino inattivato, proteine virali purificate (H, N)**
- **Monovalente allestito con un ceppo : analogo al ceppo A California/7/2009 (H1N1v) → FOCETRIA (Novartis)**
- **Virus coltivato in uova embrionate di pollo**
- **Inattivato con formaldeide**
- **Adiuvato con MF59c → Squalene (olio estratto dal fegato degli squali)**
- **Flaconcino multidose contiene Thiomersal conservante utilizzato per prevenire la contaminazione batterica in corso di uso a base di ETL Mercurio.**
- **Somministrato per via intramuscolare**
- **1 dose (0.5 ml) gli adulti, 2 dosi i bambini (6 mesi-9 anni)**
- **Protegge nel 70% dei casi**

Dati italiani

- 895.562 vaccinati al 31/01/2010
- 10.047.421 dosi vaccino distribuite
- 4.408.000 casi stimati dall'inizio della pandemia al 31/01/2010
- 229 vittime correlate alla nuova influenza al 31/01/2010
- 0.005 la percentuale delle vittime in rapporto al totale dei malati
- 443 i casi che hanno richiesto ventilazione assistita

Condizioni di rischio

- **malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, inclusa asma, displasia broncopolmonare, fibrosi cistica e BPCO;**
- **malattie dell'apparato cardiocircolatorio, comprese le cardiopatie congenite ed acquisite;**
- **diabete mellito e altre malattie metaboliche;**
- **malattie renali con insufficienza renale; malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;**
- **neoplasie;**
- **gravi epatopatie e cirrosi epatica;**
- **malattie congenite ed acquisite che comportino carente produzione di anticorpi; immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;**
- **malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale;**
- **patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie, ad esempio malattie neuromuscolari;**
- **obesità con Indice di massa corporea (BMI)>30 e gravi patologie concomitanti;**
- **condizione di familiare o di contatto stretto di soggetti ad alto rischio che, per controindicazioni temporanee o permanenti, non possono essere vaccinati.**

In generale il vaccino non va somministrato a:

- Persone con precedenti reazioni allergiche gravi ad uno qualsiasi degli eccipienti o sostanze contenute nel vaccino (proteine del pollo o dell'uovo, ovoalbumina, Kanamicina, neomicina solfato, formaldeide)
- Bambini < 6 mesi
- Persone con malattia febbrile in atto da moderata a severa

Effetti collaterali

- **Comuni** ($> 1/100 < 1/10$): arrossamento, gonfiore o dolore, indurimento nel sito di iniezione. In alcuni casi → aumento temp. corporea, malessere, brividi, stanchezza, mal di testa. In genere scompaiono in 24-48 ore
- **Non comuni** ($> 1/1000 < 1/100$): reazioni cutanee generalizzate, prurito
- **Rari** ($> 1/10.000 < 1/1000$): nevralgia, formicolio, convulsioni, trombocitopenia, reazioni allergiche gravi
- **Molto rari** ($< 1/10000$). Vasculiti, S. Stevens-Johnson, encefalomieliti, Guillain-Barrè



Transmission of swine influenza virus to human



Le fasi pandemiche OMS per l'influenza

Fase	Situazione
1	Periodo interpandemico, nessun nuovo sottotipo virale isolato nell'uomo
2	Nessun nuovo sottotipo virale isolato nell'uomo. Tuttavia la circolazione negli animali di sottotipi virali pone un rischio potenziale per l'uomo
3	Periodo di allerta pandemico. Infezione nell'uomo con un nuovo sottotipo, ma senza trasmissione interumana
4	Piccoli cluster con limitata trasmissione interumana ma con diffusione altamente localizzata
5	Grandi cluster ma con diffusione interumana ancora localizzata
6	Periodo pandemico. Aumentata e prolungata trasmissione nella popolazione generale

Influenza aviaria



Come si trasmette



- **Trasmissione diretta (tosse, starnuti, colloquio a distanza molto ravvicinata) Trasmissione indiretta : dispersione delle goccioline e secrezioni su oggetti e superfici.**
- **Per questa ragione è fortemente raccomandato seguire precauzioni generali, quali:**

Vaccino pandemico

- **Prevista la vaccinazione del 40% della popolazione italiana**
- **Personale sanitario vaccinato: 8.48%**
- **Personale vaccinato al S. Maria della Misericordia di Perugia: 650 soggetti su 3840 (16.9%)**
- **Pazienti HIV+ afferenti alla nostra clinica :125/750 (18%)**

Dati Italiani aggiornati al 20/11/2009

- **Casi segnalati: 2.306.000 (752 casi/sett)**
- **Decessi: 70**
- **Tasso di letalità : 0.003%**
- **Tasso di letalità dell'influenza "normale": 0.2%**
- **Classi di età: 0-14 anni 3.6%**

15-64 anni	0.7%
> 65 anni	0.1%

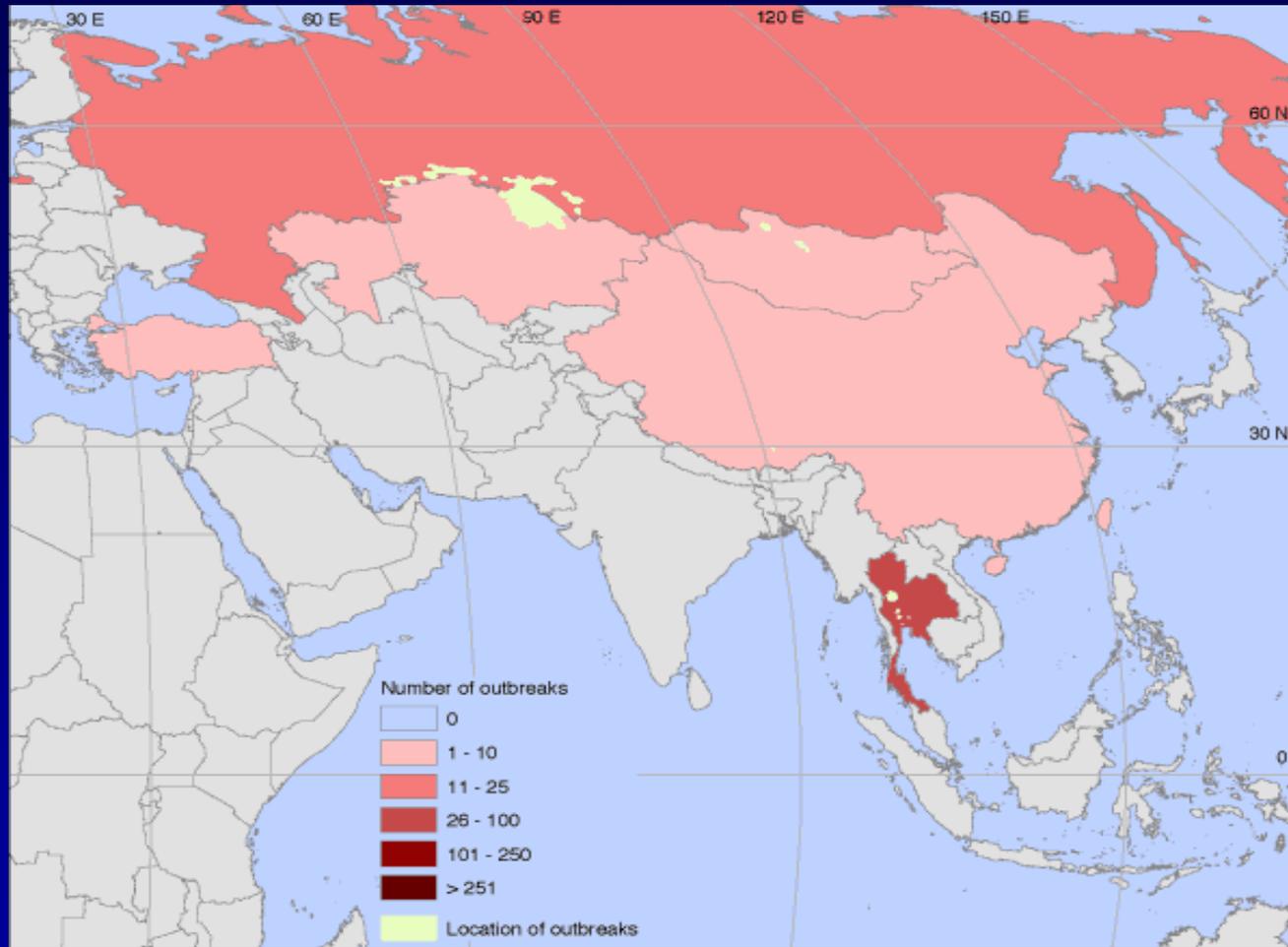
Sottotipi antigenici dell' emagglutinina (H) e della neuraminidasi (N)

H1						N1					
H2						N2					
H3						N3					
H4						N4					
H5						N5					
H6						N6					
H7						N7					
H8						N8					
H9						N9					
H10											
H11											
H12											
H13											
H14											
H15											

Avian Influenza A Viruses

- **Infect respiratory and gastrointestinal tracts of birds**
 - Usually do not cause disease in wild waterfowl
 - Genetic re-assortment occurs frequently
 - Can cause morbidity and mortality in domestic poultry
- **Avian influenza A viruses are shed in the respiratory tract and in feces**
 - Can survive at low temperatures and low humidity for days to weeks
 - Can survive in water
 - Can survive on surfaces
 - Disinfection of the environment is needed

Influenza aviaria



© United Nations Food and Agriculture Organization 2005. All rights reserved. Compiled by FAO AGAH, EMPRES Programme.
The figure represents the number of districts that officially reported AI outbreaks, not necessarily the exact number of outbreaks.
Data sources: OIE, FAO and Government sources. FAO assumes no responsibility for errors and omissions in the data provided.

Influenza aviaria

- I virus dell'influenza aviaria sono probabilmente ubiquitari nei volatili acquatici selvatici
- Talvolta possono emergere **ceppi patogeni** che colpiscono il pollame
- Questo può accadere in qualunque nazione ed in qualunque momento, in modo imprevedibile
- Epidemie si sono verificate ad intervalli regolari in tutti i continenti

Determinanti di patogenicità

- Il clivaggio proteolitico dell'emoagglutinina è indispensabile per generare virus infettante .
- La struttura del sito di clivaggio dell'emoagglutinina è critica nel determinare la virulenza del ceppo virale
- L'aggiunta di diversi aminoacidi basici al sito di clivaggio rende l'emoagglutinina clivabile da proteasi cellulari ubiquitarie e consente al virus di superare i confini della mucosa respiratoria e diffondere in maniera sistemica

High clivable form of hemoagglutinin

H5N1 in Asia, 2003-04*

Unprecedented highly pathogenic avian influenza A (H5N1) outbreak among poultry

- Farms, backyard flocks affected
- Millions of chickens, ducks died; >100 million culled

9 countries reported H5N1 poultry outbreaks

➤ 7 countries: control is unclear

- Vietnam, Thailand, Laos, Cambodia, Indonesia, Malaysia, China
- Widespread outbreaks



Influenza aviaria

- Stretta convivenza di esseri umani in condizioni di promiscuità con il pollame e i maiali domestici è una condizione favorente l'emergenza di uno **shift antigenico**.
- Il maiale è un ospite suscettibile sia ai ceppi aviari che ai ceppi umani e può fungere da “**vettore di rimescolamento**”.

Meccanismi responsabili della emergenza di pandemie nell'uomo (antigenic shift)

Trasmissione diretta all'uomo di un virus aviario

(replicazione meno efficiente)

1918 H1N1 "Spagnola"

1997 H5N1 "chicken flu"

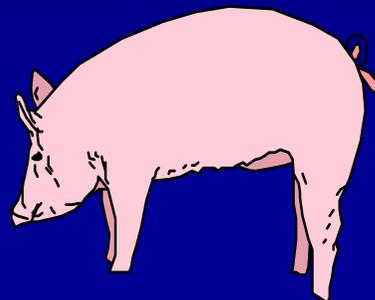
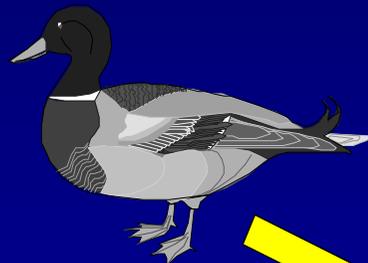
Hong Kong

Infezione mista: virus aviari ed umani

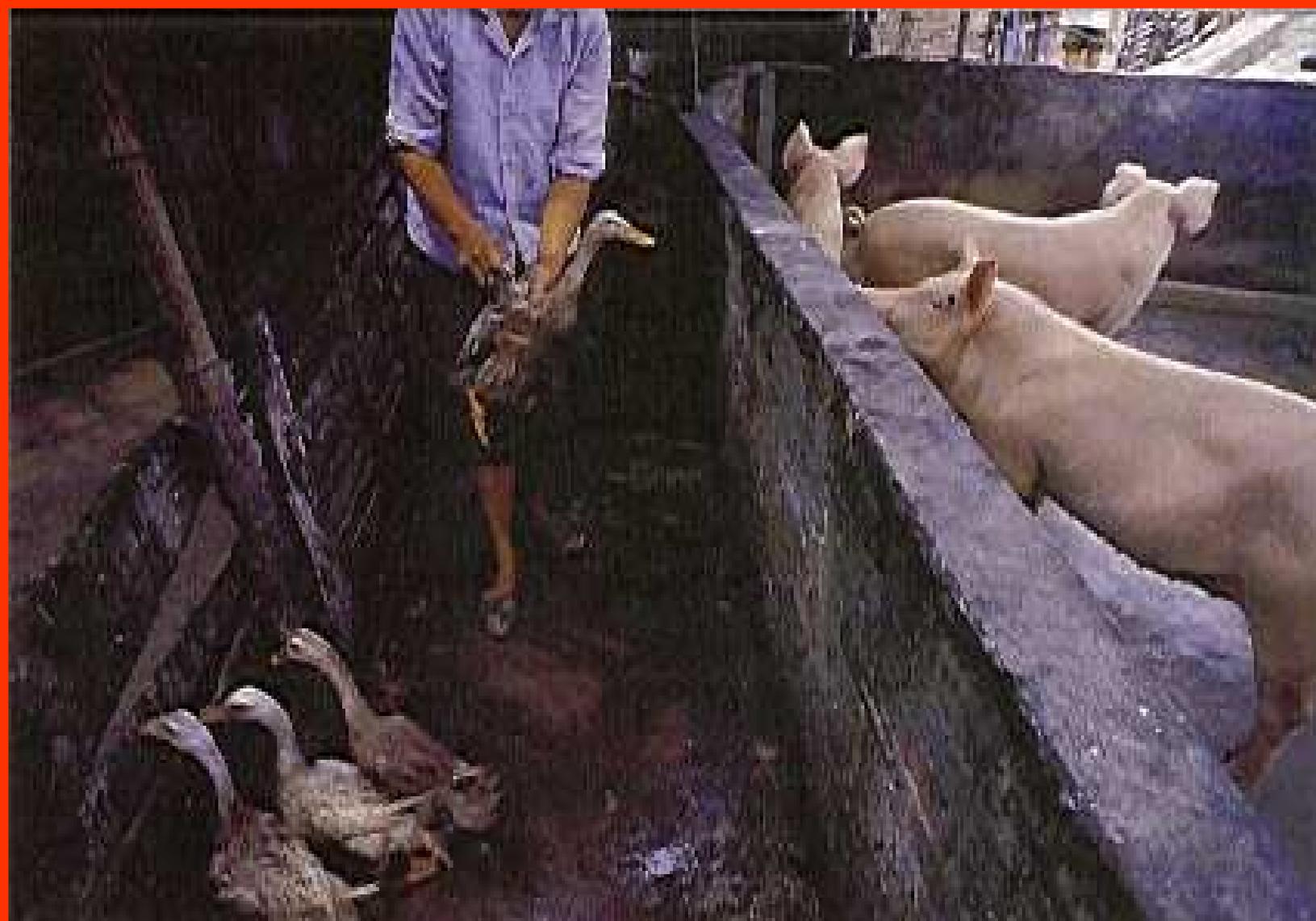
Riassortimento genetico

1957 H2N2 "Asiatica"

1968 H3N2 "Hong Kong"



Estremo Oriente: condizione di promiscuità tra specie animali ed uomo in una fattoria



Virus aviario H5N1: le modalità di trasmissione da volatili all'uomo

- Promiscuità con pollame infetto
- Maneggiare pollame o anatre
- Consumare sangue d'anatra
- Consumare pollame poco cotto

Virus aviario H5N1: trasmissione

Ambiente - Uomo

Gli uccelli infettati eliminano grandi quantità di virus con le feci o altre secrezioni ⇒ contaminazione ambientale

- Ingestione orale , inoculazione intranasale e intracongiuntivale diretta di acqua contaminata durante la balneazione in acque infette
- Contaminazione delle mani da fomi infetti e successiva auto-inoculazione .
- L'utilizzo (molto diffuso) di feci di polli non trattate come fertilizzanti ⇒ possibile fattore di rischio

Virus aviario H5N1: trasmissione da uomo a uomo

- Ipotizzata in alcuni *cluster* domestici
- Contatti interpersonali intimi
- **Mai documentata o ipotizzata la trasmissione per via aerea**
- Studi sierologici mostrano l'assenza di trasmissione ad operatori sanitari esposti

Human infections with HPAI

Confirmed human infections with HPAI: associated with poultry outbreaks:

- **H5N1 (severe respiratory disease)**
 - 1997 Hong Kong (18 cases, 6 deaths)
 - Risk factor: visiting live poultry market
 - 2003 Hong Kong (2 cases, 1 death)
 - 2004 Vietnam, Thailand (44 cases, 32 deaths)
- **H7N7 (mild illness, conjunctivitis)**
 - 2003 Netherlands (89 cases, 1 death)
 - Most cases were poultry workers
- **H7N3 (mild illness, conjunctivitis)**
 - 2004 Canada (2 cases, 0 deaths)

Human H5N1 cases 2004*

- **44 confirmed human H5N1 cases, 32 deaths**
 - Thailand: 17 confirmed cases, 12 deaths
 - Vietnam: 27 confirmed cases, 20 deaths
 - Overall case fatality: 73%
 - **Most cases had contact with sick or dead poultry**
 - **Majority of cases: children, young adults**
 - **Viruses resistant to antiviral drugs amantadine, rimantadine (susceptible to oseltamivir)**
 - **No evidence of genetic reassortment**
 - **No evidence of sustained human-to-human transmission**
 - **No currently available human H5N1 vaccine**



*As of November 2, 2004. Most recent case reported Oct. 25th

Influenza umana da H5N1

Dati clinici

- Le conoscenze sullo spettro clinico dell'influenza A (H5N1) nell'uomo si basano sulla descrizione dei pazienti ospedalizzati.
- Forme severe con polmonite virale, distress respiratorio insufficienza respiratoria acuta
- La frequenza di forme lievi, di infezioni a decorso sub-clinico e di presentazioni atipiche (es. encefaliti, gastroenteriti) non sono attualmente definite anche se diverse segnalazioni ne suggeriscono l'esistenza.

Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO

6 February 2006

Country	2003		2004		2005		2006		Total	
	cases	deaths								
Cambodia	0	0	0	0	4	4	0	0	4	4
China	0	0	0	0	8	5	2	2	10	7
Indonesia	0	0	0	0	17	11	6	5	23	16
Iraq	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
Turkey	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Total	3	3	46	32	95	41	21	12	165	88

Total number of cases includes number of deaths.
WHO reports only laboratory-confirmed cases.

1° marzo 2006: 174 casi e 94 decessi

1° Marzo 2007 : 277 casi 167 decessi

11 Marzo 2008: 372 casi 235 decessi

18 Febbraio 2009: 408 casi 254 decessi

Perchè il virus aviario H5N1 desta allarme?

- Virus molto aggressivo tra le popolazioni aviarie
- E' in grado di infettare l'uomo
- Può dare un quadro clinico severo
- Si è diffuso nelle regioni asiatiche ma ha raggiunto anche la regione europea grazie alle migrazioni di stormi di uccelli.
- In tutte le precedenti pandemie influenzali il virus è sempre stato di origine aviaria

Prerequisiti per una pandemia

- Emergenza di un ceppo virale antigenicamente nuovo per la specie umana
- Trasmissione da animale a uomo con conseguente malattia severa
- **Efficiente trasmissione interumana**

Vaccino per l'influenza stagionale e Vaccino pandemico

- Il vaccino pandemico verrà prodotto a partire dal momento in cui, dichiarata la pandemia, l'OMS distribuirà ai produttori il ceppo virale che l'ha causata.
- Quindi il vaccino pandemico, al momento, non è disponibile sul mercato mondiale perchè non c'è una pandemia
- Il vaccino verrà prodotto in 3-6 mesi, tempo sufficiente, perché si prevede che, in caso di pandemia, questa inizierà in Oriente e non arriverà subito in Europa.

Vaccino per l'influenza stagionale e Vaccino pandemico

- In attesa del vaccino, potranno essere usati farmaci antivirali. In Italia il Ministero della Salute provvede all'approvvigionamento.
- L'uso degli antivirali è finalizzato al trattamento dei primi casi e al contenimento dei primi focolai, in modo da determinare una sorta di "cordone sanitario" intorno al virus.

Estimated Impact of a Future Influenza Pandemic in the U.S.

Deaths: 89,000 - 207,000

Hospitalizations: 314,000 - 734,000

Outpatient visits: 18 - 42 million

Additional illnesses: 20 - 47 million

Economic Impact: \$71.3 - 166.5 billion

Population affected: 15-35%
(U.S. population: 290 million)



Gli elementi di ottimismo....

- Miglioramento dello stato di salute generale della popolazione
- Possibilità tecnologiche superiori rispetto al passato
- Probabile rapida identificazione del ceppo pandemico e inizio della produzione del vaccino (anche in colture cellulari)
- Disponibilità di farmaci anti-virali e di antibiotici per le complicanze





LORD,
ARE
YOU SURE?

FLU
virus



Influenza aviaria da H5N1; dic-2003-nov 2005

**VIETNAM
CAMBOGIA
THAILANDIA
INDONESIA
CINA**



Raccomandazioni OMS per i viaggiatori-1

- Non ci sono restrizioni speciali per i viaggiatori nelle nazioni interessate dal virus A(H5N1), o vaccinazioni o precauzioni dovute alla presenza del virus.
- **Non è raccomandato** che i viaggiatori portino con loro farmaci antivirali

Raccomandazioni OMS per i viaggiatori-2

Le precauzioni standard per i viaggiatori restano:

- Evitare i contatti con pollame vivo e uccelli selvatici
- Evitare di visitare mercati dove si vendono animali vivi, o fattorie
- Evitare il contatto con superfici contaminate da feci di animali
- Evitare di maneggiare animali trovati morti
- Non mangiare pollame, anatre o uova crudi o poco cotti
- Curare l'igiene personale e lavarsi spesso le mani

Influenza umana da H5N1:

Diagnosi sierologica

- Indagini sierologiche per la ricerca di anticorpi sottotipospecifici hanno grande importanza epidemiologica
- Test di microneutralizzazione (test di scelta)
- Test ELISA con HA ricombinante
- Emoagglutinoinibizione (EAI) poco sensibile

Che relazione c'è tra l'influenza stagionale, aviaria e la pandemia influenzale ?

- L'influenza aviaria attualmente è confinata a specie diverse dall'uomo tranne sporadici casi
- Eventuali “ricombinazioni” di virus potrebbero far emergere il virus pandemico
- Pandemie: 3-4 per secolo ma ora con trasmissione più veloce con mezzi di trasporto attuali
- Velocità di diffusione di epidemie di influenza stagionale interpandemiche intorno a 18 mesi
- Previsione di 25% di malati sulla popolazione totale (senza interventi di controllo efficaci)
- Totale vulnerabilità di moltissimi Paesi in via di sviluppo

“Pandemia influenzale inevitabile e forse imminente”

Ma non sappiamo

- quando
- come
- per causa di quale virus

si verificherà la prossima pandemia,
e quali potenziali conseguenze potrà avere

Strumenti di controllo in previsione di una possibile pandemia

- Strategia
- Sorveglianza
 - Prevenzione: vaccinazione
 - Terapia
 - specifica
 - coadiuvante
 - delle complicanze batteriche

Vaccino per l'influenza stagionale e Vaccino pandemico

- Il vaccino pandemico verrà prodotto a partire dal momento in cui, dichiarata la pandemia, l'OMS distribuirà ai produttori il ceppo virale che l'ha causata.
- Quindi il vaccino pandemico, al momento, non è disponibile sul mercato mondiale perchè non c'è una pandemia
- Il vaccino verrà prodotto in 3-6 mesi, tempo sufficiente, perché si prevede che, in caso di pandemia, questa inizierà in Oriente e non arriverà subito in Europa.

Terapia antivirale

Oseltamivir e Zanamivir

- Inibitori della neuraminidasi attivi sui virus di tipo A e B.
- Terapia deve essere iniziata entro 2 giorni dall'inizio dei sintomi.
- Efficaci anche come profilassi nei contatti

L'influenza stagionale

A noi il compito di essere preparati, migliorando anzitutto la sorveglianza.

Per la prevenzione dell'influenza stagionale, che (questo è certo) arriverà, come sempre durante l'inverno, valgono le raccomandazioni d'uso del vaccino della Circolare Ministeriale

Influenza Aviaria

- I virus di tipo A appartenenti a specie diverse possono scambiarsi materiale genetico , riassortirsi e fondersi creando un virus diverso dai ceppi parentali → “shift” genetico
- Dato che le popolazioni non risultano immunizzate verso questo nuovo ceppo , lo shift virale causa pandemie o vaste epidemie.

Allarme Influenza Aviaria

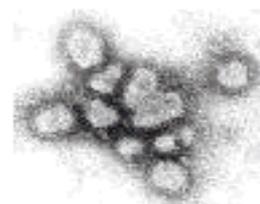
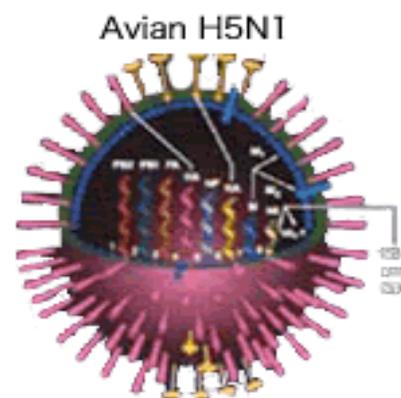
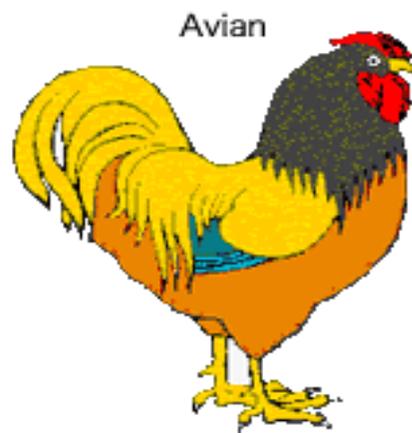
- **Quotidiano La Repubblica del 2/3/05**

“ Il Ministero della Sanità inglese ha deciso di acquistare 14 milioni e 600mila dosi di farmaci antivirali per fronteggiare il pericolo di una epidemia dell'influenza aviaria. La decisione è stata presa dopo l'allarme lanciato nelle scorse dall'OMS che ha ipotizzato il pericolo di 100 milioni di decessi in tutto il mondo nel caso in cui il micidiale virus H5N1, molto contagioso tra i polli e i volatili, dovesse convertirsi in una variante umana”

Allarme influenza aviaria

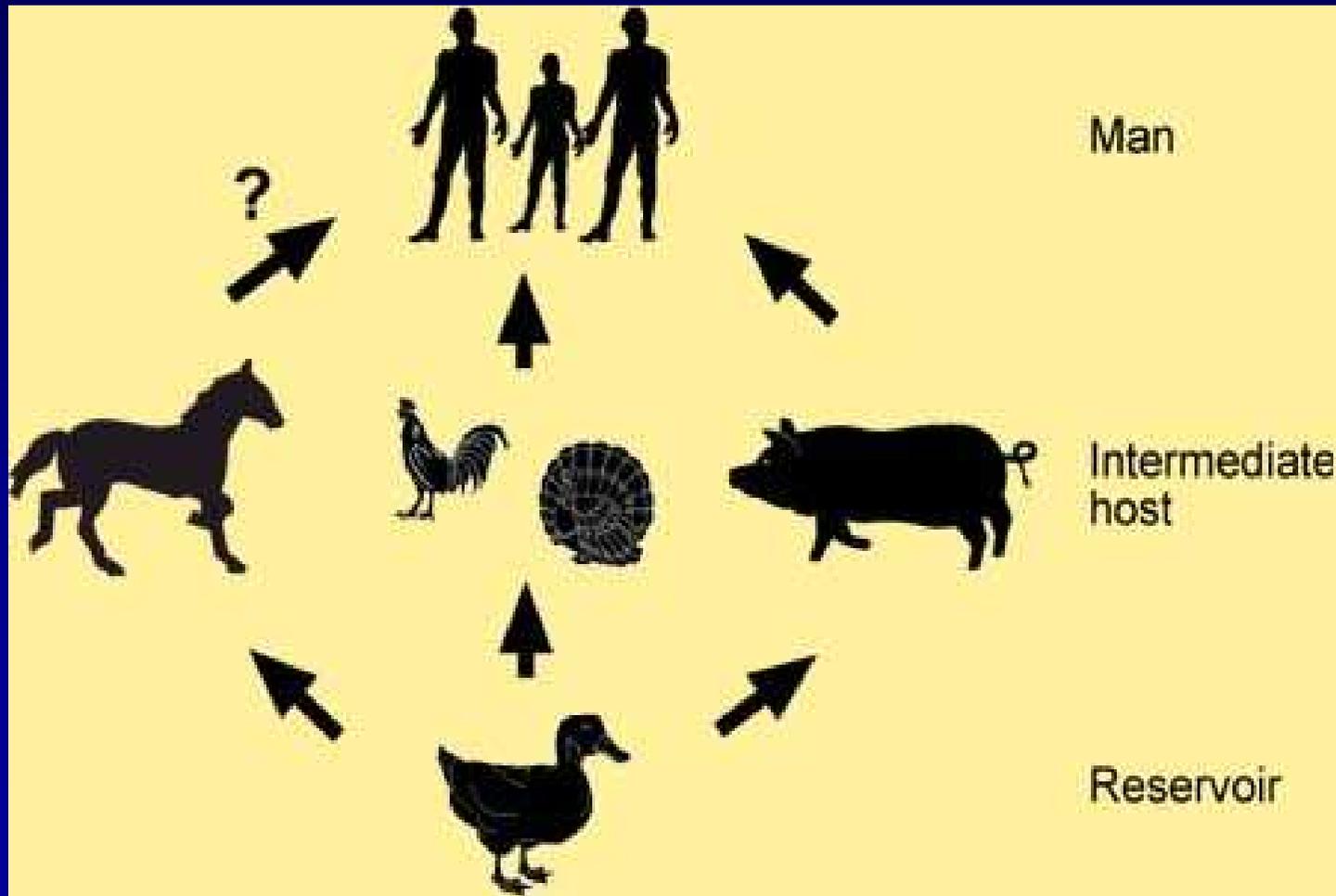
- Nel Regno Unito il ministro della Sanità John Reid, ha messo a punto un piano di emergenza contro il rischio della pandemia che secondo gli esperti inglesi è ormai inevitabile :quarantena, limitazione dei viaggi nel sud-est asiatico, chiusura delle scuole e la cancellazione di eventi come partite di calcio e concerti musicali.
- L'acquisto del medicinale costerà al governo britannico quasi **300 milioni di euro**.

Influenza aviaria



Avian フラ・ウイルス電顕像

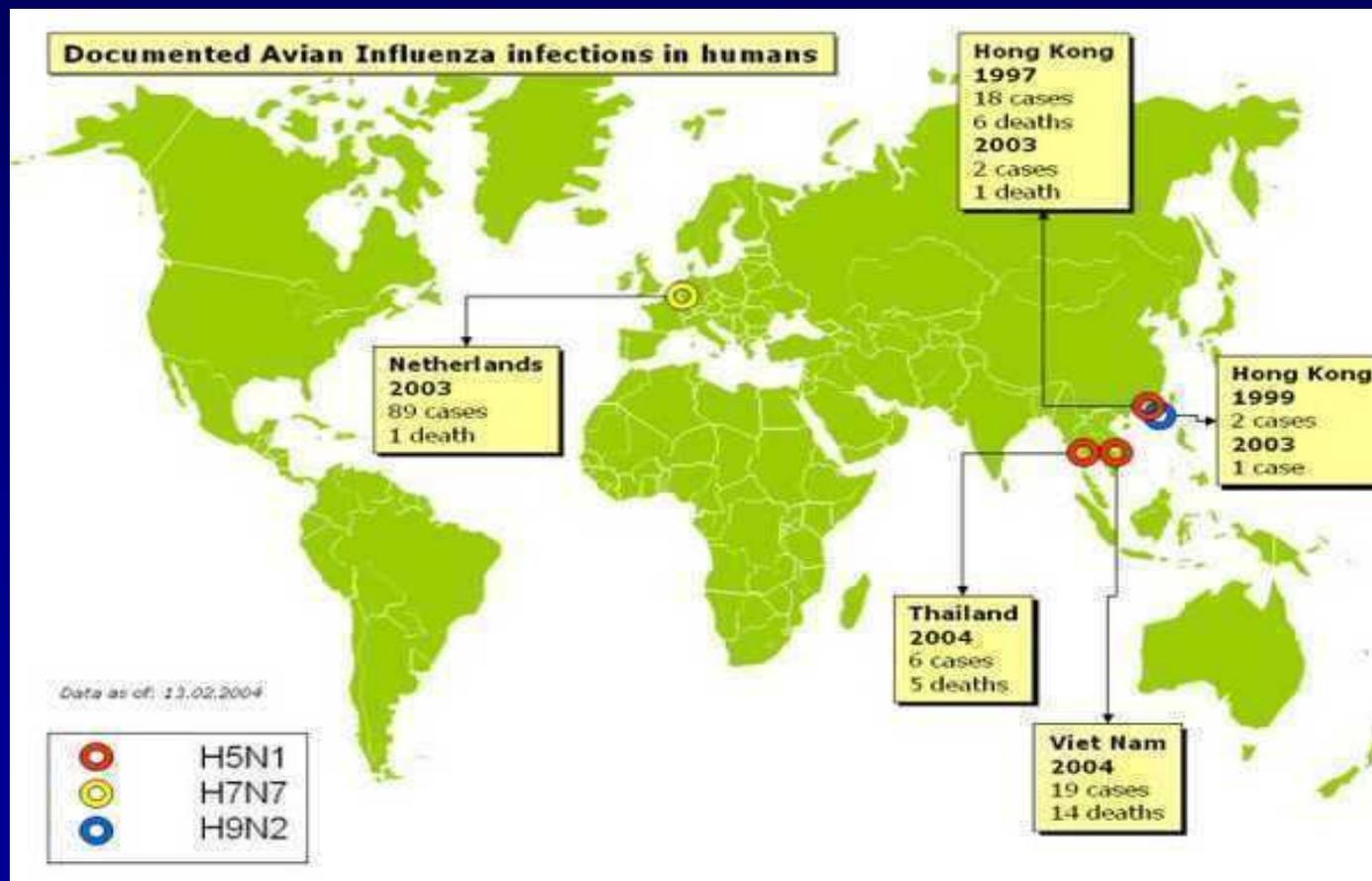
Influenza circolazione uomo-animali



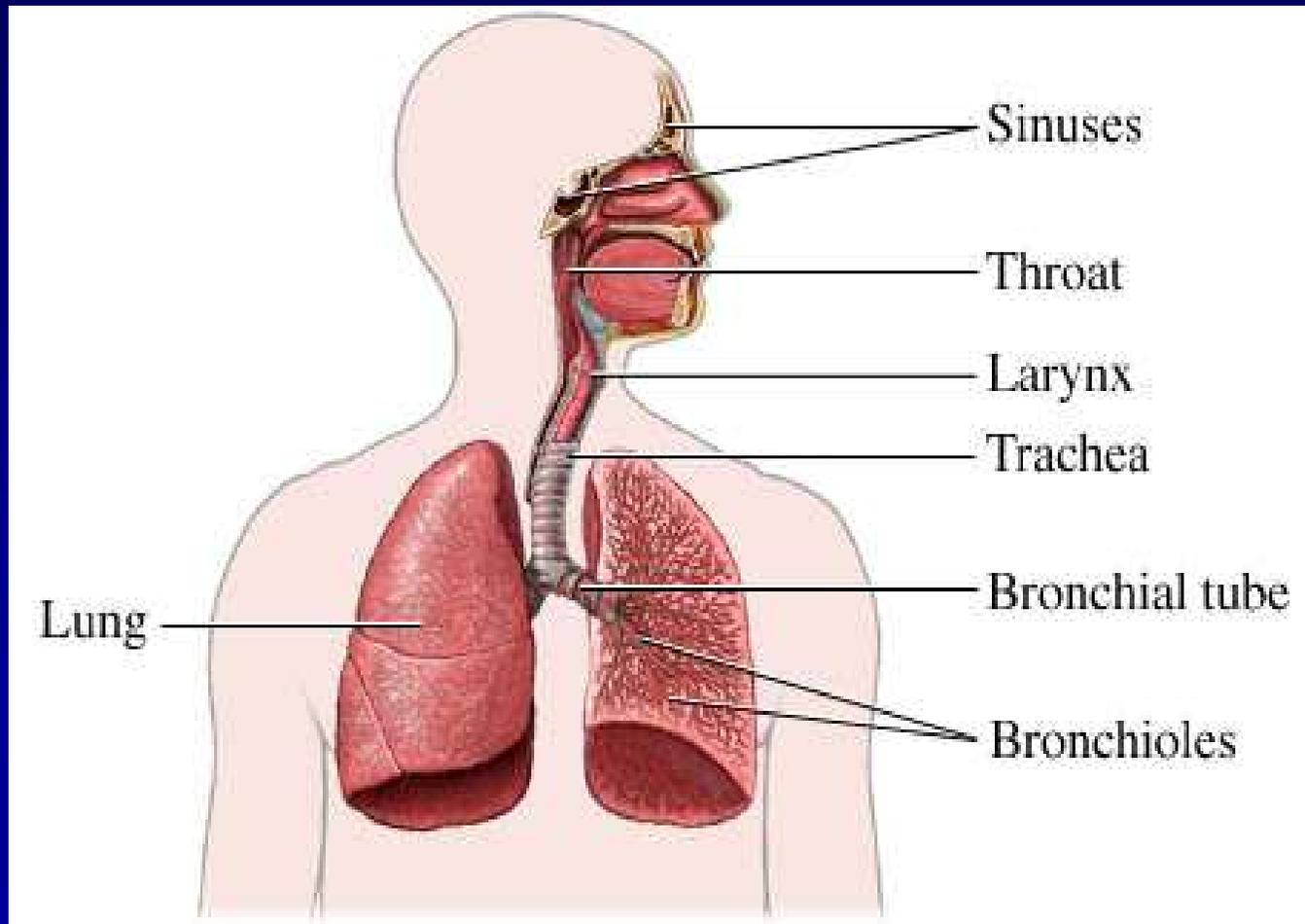
Influenza aviaria

- 1997 – H5N1 causò malattia respiratoria acuta in 18 persone, di cui 6 morirono. (Hong Kong)
- Altri focolai epidemici negli anni successivi
- Da Gennaio 2004 in Vietnam , in Thailandia e in Cina il virus AH5N1 ha causato malattia nell'uomo (47casi) con alto tasso di letalità (75%)

Casi documentati di influenza aviaria nel mondo



Vie Respiratorie



**ATTENTION..WE INTERRUPT
THIS EMERGENCY BREAKING
NEWS BULLETIN WITH AN
EVEN SCARIER EMERGENCY
BREAKING NEWS BULLETIN..**

