

INFLUENZA

Come vogliamo definirla?

E' una malattia respiratoria acuta da infezione da virus influenzale; c'è interessamento delle alte, sia delle basse vie respiratorie, sptt in alcuni pz. Ma accanto a questo interessamento delle vie respiratorie c'è una sintomatologia sistemica: febbre, cefalea, mialgia ed astenia.

Se non vi fosse questa sintomatologia sarebbe un raffreddore e non un'influenza.

L' I. si manifesta in epidemie che possono avere estensione e gravità differenti, in genere arriva ogni inverno.

Da un elevato indice di morbilità.

Indice di Morbilità: quante persone contraggono la malattia sulla popolazione totale, nel tempo. Può avere anche alto rischio di mortalità in alcune categorie di pz

Virus influenzale appartiene agli *ORTHOMIXOVIRUS*

Hanno sulla loro superficie 2 attività antigeniche :

-*emoagglutinina* → media il legame con la cellula

-*neuraminidasi* → degrada i recettori ed interviene nella liberazione del vibrione neoformato dalle cellule; da infezione di altre cellule.

Tipico del genoma di questo virus è ke il genoma a RNA, è rappresentato da 8 segmenti di RNA e questo è alla base della possibilità di mutazioni di questo virus. Nella replicazione di questo virus si può avere un riarrangiamento di orientamento di questi RNA e quindi venir fuori un virus diverso da quello primario.

Esistono 3 tipo di v. influenzali : A, B, C

In base alle caratteristiche delle proteine NP ed M; la prima del nucleo, l'altra della matrice. Questi virus, sptt quello A, responsabile delle epidemie e che va + frequentemente incontro a modificazioni, può essere suddiviso in sottotipi.

Questa suddivisione si fa in base alle caratteristiche dei 2 ag che dicevamo: emoagglutinina e neuraminidasi .

H1, H2, H3.....N1, N2....

All'inizio dell'inverno si sente in tv che sta x essere messo in commercio il vaccino influenzale; il problema è ke ogni anno esso deve essere riapprontato proprio xkè il virus che circola quell'anno può essere diverso da quello che circola un altro anno.

ES virus che circola quest'anno, molto diverso da quello di 5-10 anni fa; succede ke trova una vasta fetta di popolazione che non ha alcun ricordo immunitario del virus circolante. Può succedere che si verifichi una grossa epidemia.

Allora all'inizio della stagione si cerca di vedere il ceppo influenzale che circola nel mond; i tempi di presentazione dell'infezione sono un po' diversi nell'emisfero australe e nel nostro. Allora si vede quale sta circolando e si cerca di tipizzarlo. Cosa si fa per tipizzarlo? Gli si da un

nome. Quello che voi trovare sul foglietto del vaccino.

Un ceppo come può essere?

Per es influenza A Johannesburg 33,94 h3n2

Che significa?

Virus influenzale A; Johannesburg è il luogo in cui è stato isolato per la prima volta; poi c'è il numero di volte in cui è stato isolato; poi anno di isolamento; poi emoagglutinina e neuraminidasi.

Virus i. può subire 2 tipi di mutazioni:

- 1) piccole: antigenic drift
- 2) Grosse: antigenic shift

Storia dei virus

Alla fine dell'800 cosa circolava? Qualcuno avrà sentito parlare dai nonni della "spagnola", di qualche altra; erano influenze che si ricordavano perché si ammalava un certo numero di persone.

Cosa era alla base di questo?

1889-90 circola H2N8 → pandemia grave : in tutto il mondo le persone colpite da influenza furono moltissime

1900-03 H3N8 → non molto sovvertito rispetto al precedente; si ha una pandemia moderata

1918-19 H1N1 → pandemia grave; non aveva mai circolato

1957-58 H2N2 → pandemia

⇒ se muta di molto un virus c'è la possibilità che il grosso della popolazione non abbia alcun ricordo immunitario <=

Chi è il serbatoio del virus?

INFLUENZA A → Certamente i mammiferi, tra cui l'uomo, ma anche molti animali : maiali, cavalli, delfino, foca, balena

Influenza B → uomo, specifica

Nella A frequenti le mutazioni: possono essere puntiformi o maggiori; queste ultime si hanno se si ha RIASSORTIMENTO GENICO.

Come si modifica questo virus?

H5N1-aviaria-

Non l'abbiamo mai incontrato noi umani; dei volatili acquatici, infettati con questo ceppo hanno

infettato allevamenti di altri volatili, in Cina. E' successo poi che alcune persone addette all'allevamento di questi hanno contratto l'infezione, che è stata talora grave, talora mortale.

La domanda dunque è: questo virus H5N1 può passare da uomo a uomo, dando poi una pandemia (xkè nn l'abbiamo mai sperimentato)

Casi di trasmissione uomo-uomo non ce ne sono stati, il che significa che non c'è stato il SALTO DI SPECIE: quando il virus si adatta ed è capace di replicare in una specie differente. Questo non si è verificato.

L'allarme poi nasceva anche da un altro dato. Se questo virus aviario, gli uccelli poi migrano, hanno un gradiente sud-nord nord-sud a seconda della stagione; si sono osservate le migrazioni e si è visto a che punto si fosse fermata la diffusione di questo virus durante la migrazione. Tra l'altro l'osservatorio era deputato al controllo di questa infezione diceva "no, al momento siamo tranquilli perché in questo momento le migrazioni sono terminate". Il rischio della migrazione qual è: che potessero infettare allevamenti molto distanti dalla Cina. Gli allevamenti sono stati monitorati. Qual è l'altro problema che ci si pone: se il virus aviario dovesse arrivare dalle nostre parti, ed infettare l'uomo o un altro animale, es. maiale, nel momento in cui un virus influenzale che circola dalle parti nostre è attivo, se dovessero entrambi colpire la stessa persona, potrebbe succedere che nella replicazione di entrambi possa nascere un virus del tutto diverso e questo sarebbe adattato all'uomo e quindi la pandemia.

Dove pare che succeda con maggiore probabilità la ricombinazione genica, per far sì che si abbia un virus i. molto diverso? sembra nell'intestino del maiale, +permissivo

PATOGENESI

Come ci arriva il virus nel nostro corpo?

- ⇒ Contatto con secrezioni resp, di soggetti con infezione acuta
- ⇒ Aerosol generati da tosse e starnuti
- ⇒ Attraverso le mani

Il virus attacca gli epitelii delle prime vie aeree, le quali hanno caratteristiche differenti man mano che scendiamo: abbiamo epitelio colonnare ciliato (che ci serve? Escrezione di particelle, prima difesa cilia hanno movimento in dietro molto lento e in avanti molto brusco). Il virus replica in queste cellule; l'attività replicativa di queste cellule è molto alta e da danno di queste cellule fino alla necrosi, distruzione di altre cellule, distruzione dell'epitelio ciliato che diventa appiattito.

Danno istologico:

- ⇒ granulazione. Vacuolizzazione
- ⇒ rigonfiamento e piccosi nucleari

- ⇒ necrosi
- ⇒ sostituzione epitelio colonnare -> epitelio appiattito

Questa alterazione morfologica come conseguenza della replicazione del v. influenzale già ci fa pensare ad una possibile complicanza: polmonite batterica da sovrapposizione. Il batterio arriva facilmente perché trova difese locali insufficienti.

Risp immunitaria, produzione AB, → risoluzione infezione in max 6 giorni.
Se dopo 6 gg ancora la febbre abbiamo una qualche complicanza

CLINICA

Sintomi sistemici

- ⇒ FEBBRE ELEVATA
- ⇒ CEFALEA
- ⇒ Sensazione di FREDDO
- ⇒ MIALGIE, ci sn sempre sptt a livello dei piedi e delle mani
- ⇒ ARTRALGIE MALESSERE

Sintomi respiratori (potrebbero non esserci in prima giornata e poi manifestarsi un po' dopo)

- ⇒ TOSSE, secca, inizialmente sempre a meno che non si complichino
- ⇒ FARINGODINIA
- ⇒ IPERSECREZIONE NASALE
- ⇒ LACRIMAZIONE/BRUCIORE AGLI OCCHI

Obiettività scarsa:

- pelle calda-secca
- estremità fredde
- faringe iperemia/normale
- all'ascoltazione del torace: talvolta ronchi, raramente sibili
- modica linfadenopatia cervicale nei giovani

COMPLICANZE

Poi le cose possono complicarsi

- 1) POLMONITE DA V. INFLUENZALE
- 2) P. DA SOVRAPPOSIZIONE BATTERICA

- 1) l'impegno dell'epitelio resp può essere anche molto basso ed arrivare all'epitelio alveolare; quando arriva a quei livelli si ha questa polmonite che è interstiziale
- 2) diversa anche in termini cronologici perché mentre la prima è un ' un continuum dell'influenza stessa, succede che il pz ha avuto influenza, sembra risolversi, ma febbre nn scompare, tosse diviene produttiva → p. da sovrapposizione batterica

Se influenza si complica con una polmonite i segni clinici saranno:

DISPNEA
CIANOSI

All'e.o. rantoli nella forma batterica; nella forma interstiziale non tanto ci aiuta possiamo trovare molto poco.

Nei *bambini* come complicanza si può avere OTITE MEDIA, frequente nei bambini.

E' stata descritta come complicanza una sindrome, **SINDROME DI REYE.**
E' stata osservata a seguito di influenza in bimbi piccoli, sindrome manifestatesi con

- VOMITO
- INTERESSAMENTO PROGRESSIVO DEL SNC (all'inizio confuso, poi convulsioni, fino al coma)
- DANNO EPATICO, EPATOMEGALIA, ITTERO
- Non c'era o era molto lieve l'allungamento del tempo di protrombina
- IPERAMMONIEMIA molto evidente
- IPOGLICEMIA
- ACIDOSI METABOLICA

Il danno istologico era a livello epatico quello di una degenerazione grassa. steatosica degli epatociti; a livello renale alterazioni degenerative; alterazioni mitocondriali anche a livello cerebrali e muscolari; a livello cerebrale edema diffuso.

L'unica cosa che si è riusciti ad associare a questa possibile complicanza di influenza in bambini è stato l'uso di aspirina, ac. Acetilsalicilico; per cui quando si ha febbre non si da + ac acetilsalicilico, si da la tachipirina.

Eziologia ignota; è nota solo l'associazione tra sindrome clinica ed assunzione di aspirina. Oggi non la si vede +

Cosa si fa per prevenire o curare l'influenza?

PROFILASSI E TERAPIA

La malattia è benevola in chi non ha FR; chi è a rischio di complicanze? Cardio e bronco patici. Ogni anno vacciniamo la popolazione, ma non tutta.

Pz in età > 65 anni
pz che non hanno quest'età ma hanno rischio di complicanze

Vaccino si coltiva su uovo embionato; unica controindicazione: allergia alle proteine dell'uovo.

In quelli che sono allergici e non possono fare il vaccino, l'industria farmaceutica con ingegneria genetica sta cercando di fornire delle soluzioni.

C'è anche da dire una cosa; se si deve coltivare su uova embrionato la quantità di vaccino prodotta è poco. Con metodi differenti se ne potrebbe produrre di +

Esistono dei farmaci attivi su virus influenzali:

certamente gli inibitori di quelle proteine che vedevamo all'inizio

- AMANTIDINA
- RIMANTIDINA

Ma inducono ceppi resistenti, x cui nn vanno usati

- Quello che si può usare sono gli INIBITORI DELLA NEURAMINIDASI

Es OSELTAMIVIR 75 mgx 2/die x 5 g

Lo si somministra x os, tamiflu nome commerciale; si può usare come trattamento della influenza se si comincia tempestivamente (prima giornata).

Lo consigliamo a persone con grosso rischio di complicanze, non a chi non ne ha.

ludega