



Gruppo Sigfried 2.0

Libertà è Partecipazione

dispensa di **Igiene e Sanità Pubblica**

A.A. 2016/2017

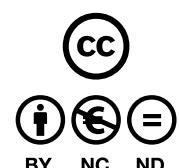


Questa dispensa è ad **esclusiva disponibilità** della biblioteca "Ottaviani" di Medicina. **Nessuna** altra copisteria o libreria è autorizzata a venderla.

I trasgressori saranno perseguiti legalmente.

Questa dispensa è solo un **materiale di supporto**, non costituisce e non intende sostituire il materiale di studio indicato dai professori a lezione.

Quest'opera è stata rilasciata con licenza Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 3.0 Italia. Per leggere una copia della licenza visita il sito web <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/it/> o spedisci una lettera a Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.



Indice

Dispensa di Igiene, Sanità Pubblica e Politiche della Salute - 1º parziale	7
Gruppo Sigfried 2.0	
1 LEZIONE INTRODUTTIVA AL CORSO INTEGRATO DI IGIENE E POLITICHE DELLA SALUTE	9
1.1 IL PROGRAMMA	9
1.2 INTRODUZIONE.....	9
1.3 COME SI SVOLGERÀ L'ESAME DI IGIENE E SANITÀ PUBBLICA	11
2 Fonti dei dati, indicatori sanitari, sorveglianza	12
2.1 Cronaca	12
2.2 Fonti dei dati	13
2.3 INDICATORI SANITARI.....	17
2.4 Sistemi di sorveglianza sanitaria	20
3 2a lezione di epidemiologia metodologica	25
3.1 Cronaca	25
3.2 Misure di frequenza di malattia	27
3.3 Misure di effetto	34
4 Disegni di Studio	36
4.1 La ricerca scientifica	36
5 Raccomandazioni o Linee Guida	45
5.1 Medicina basata sulle Evidenze	46
6 Errori in epidemiologia: BIAS e CONFONDIMENTO	48
6.1 Errore Sistematico	49
6.2 Confondimento	53
6.3 Errore Random	53
7 Lo sviluppo di un farmaco	53
7.1 Criteri per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci	54
7.2 Outcome o End Points	57
7.3 Megatrials.....	57
8 Epidemiologia, patogenesi e prevenzione di alcune malattie infettive: difterite, tetano e pertosse	59
8.1 Difterite	62
8.2 Tetano	66
8.3 Pertosse	69
9 Morbillo	71
9.1 Caratteristiche e Cenni clinici	71
9.2 Andamento della malattia	72
9.3 Epidemiologia e Profilassi	72
9.4 Sorgente d'infezione	73
9.5 Prevenzione	74
9.6 Immunoprofilassi Attiva	74
9.7 Indicazioni alla vaccinazione	74
9.8 La strategia vaccinale in Italia	74
9.9 Effetti Collaterali	75
9.10 Precauzioni e Controindicazioni	75
9.11 Immunoprofilassi Passiva	76
10 Rosolia	76
10.1 Caratteristiche del patogeno	76
10.2 Storia naturale dell'infezione	76

10.3	Principali malformazioni e danni	77
10.4	Criteri per correlare alla rosolia un'infezione congenita o una sindrome congenita ..	77
10.5	Accertamento diagnostico	77
10.6	Epidemiologia	78
10.7	Serbatoi di infezione	78
10.8	Modalità di trasmissione	78
10.9	Profilassi	78
10.10	Vaccino	78
10.11	Strategia vaccinale (dal 1972)	79
10.12	Controindicazioni	79
10.13	Effetti collaterali	79
11	Parotite	79
11.1	Agente eziologico	79
11.2	Patogenesi	80
11.3	Definizione di caso	80
11.4	Localizzazioni extrasalivari	81
11.5	Complicanze	81
11.6	Diagnosi di laboratorio	81
11.7	Epidemiologia	81
11.8	Prevenzione	81
11.9	Controindicazioni e precauzioni al vaccino	82
12	Virus Varicella Zoster	82
12.1	Cenni clinici	83
12.2	Gruppi a rischio aumentato di VZV	84
12.3	Complicanze	84
12.4	Accertamento diagnostico	84
12.5	Epidemiologia	84
12.6	Epidemiologia	84
12.7	Profilassi	85
12.8	Vaccino	85
12.9	PNPV 2016-2018	85
12.10	Reazioni avversei	85
12.11	Controindicazioni alla vaccinazione	85
12.12	Profilassi post esposizione con immunoglobuline (VZIG)	86
13	Lo Zooster	86
13.1	Aspetti clinici	86
13.2	Accertamento diagnostico	87
13.3	Epidemiologia	87
13.4	Modalità di trasmissione	87
13.5	Prevenzione	87
14	Citomegalovirus	88
14.1	Eziologia	88
14.2	Aspetti clinici	88
14.3	Trasmissione	90
14.4	Profilassi	90
14.5	Vaccino	91
14.6	Correlazioni importanti	91
15	Toxoplasmosi	91
15.1	Ciclo Biologico	91
15.2	Aspetti clinici	92
15.3	Epidemiologia	93
15.4	La diagnosi	93
15.5	La prevenzione	93
16	Infezioni che portano a meningite	94
16.1	L'infezione meningococcica	94
17	Infezione pneumococcica, H. Influenzae tipo B, infezioni respiratorie acute	100
17.1	Infezione pneumococcica	100
17.2	Haemophilus Influenzae	104
17.3	Infezioni respiratorie acute (ARI)	106

18	17.4 Influenza virus	107
18	INFEZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO.....	111
18.1	INFLUENZA	111
18.2	TUBERCOLOSI	115
19	Rischio biologico delle professioni sanitarie	121
19.1	Virus dell'epatite B	121
19.2	Virus dell'epatite delta	126
19.3	Virus dell'epatite C	127
20	Epidemiologia e prevenzione AIDS	129
20.1	Caratteristiche e Cenni clinici	129
20.2	Storia naturale della malattia	130
20.3	Accertamento diagnostico	130
20.4	Sorgente d'infezione	130
20.5	Epidemiologia	131
20.6	Prevenzione	132
20.7	Prevenzione vaccinale	134
21	Epatite A (HAV)	134
21.1	Caratteristiche e Cenni clinici	134
21.2	Storia naturale della malattia	135
21.3	Vie di trasmissione	135
21.4	Epidemiologia	135
21.5	Prevenzione	136
22	Epatite E (HEV)	138
22.1	Caratteristiche e Cenni clinici	138
22.2	Epidemiologia e Profilassi	138
22.3	Prevenzione	138
23	Febbre Tifoide	139
23.1	Caratteristiche e Cenni clinici	139
23.2	Storia naturale della malattia	139
23.3	Epidemiologia e Profilassi	139
23.4	Sorgente d'infezione	140
23.5	Prevenzione	140

Dispensa di Igiene, Sanità Pubblica e Politiche della Salute - 1º parziale

Gruppo Sigfried 2.0

Sommario Istruzioni per l'uso

- Le dispense *non* rappresentano un libro di testo perfetto ma un aiuto, crediamo molto valido, per orientarsi nello studio della materia;
- Per la loro stessa natura le lezioni trascritte non sono scevre da errori sia di forma che di contenuto: per tanto vale il concetto aureo che per essere sicuri di un dato o di un concetto conviene cercare una rassicurazione su una fonte ufficiale;
- I professori, spesso, ritengono questi materiali “ufficiosi” passibili di ogni denigrazione e li sconsigliano categoricamente agli studenti. È nostra opinione che, in realtà, le dispense costituiscano un valido ausilio per capire il filo conduttore da seguire per affrontare e studiare le tematiche mediche proposte dalla materia.

In bocca al lupo a tutti per gli esami!

Gruppo Sigfried 2.0

1 LEZIONE INTRODUTTIVA AL CORSO INTEGRATO DI IGIENE E POLITICHE DELLA SALUTE

Questa lezione è una lezione introduttiva in cui vengono spiegate oltre alle modalità d'esame anche la gestione complessiva della didattica.

Questo corso è costituito da lezioni frontali a cui però, per la parte di MEDICINA DI FAMIGLIA, si possono aggiungere delle visite ad alcune strutture, per esempio alle case della salute come accaduto l'anno scorso. (le CASE DELLE SALUTE sono una forma aggregativa legata alla medicina di famiglia e alla gestione soprattutto delle patologie cronico degenerative).

1.1 IL PROGRAMMA

1) EPIDEMIOLOGIA E PROFILASSI GENERALE DELLE MALATTIE INFETTIVE (questa parte si da per scontata che sia stata già fatta)

- misure di profilassi diretti e indiretti
- vaccinoprofilassi, chemioprofilassi

2) LA PREVENZIONE , SORVEGLIANZA E CONTROLLO DEI RISCHI SANITARI

- concetti generali di prevenzione e sanità pubblica
- metodologia epidemiologica
- indicatori salutari e sistemi di sorveglianza
- emergenze sanitarie e medicina delle catastrofi
- rischi sanitari del viaggiatore internazionale
-educazione sanitaria e promozione della salute

3) MALATTIE PREVEDIBILI CON VACCINI E ALTRE PATOLOGIE INFETTIVE

- malattie vpd dell'infanzia. Il PNPV.
- malattie vpd dell'adolescenza, dell'adulto, dell'anziano
- calendari e strategie vaccinali
- malattie trasmissibili non vpo
- tossinfezione alimentare e HACCP
- infezioni correlate all'assistenza

4) ORGANIZZAZIONE SANITARIA ECONOMIA SANITARIA E MEDICINA DI FAMIGLIA

5) DETERMINANTI DI SALUTE E MALATTIA

- epidemiologia malattie ad alto impatto socioeconomico
- fattori di rischio modificabili e non modificabili
- medicina preventiva e medicina predittiva, screening
- incidenti, infortuni, e patologie comportamentali

6) AMBIENTE E SALUTE

- rischi ambientali e sviluppo sostenibile
- inquinamenti atmosferici
- ciclo idrico integrato
- Urbanistica e salute e healthy buildings

1.2 INTRODUZIONE

Ricordiamo che per fare sanità pubblica non servono solo medici ma a seconda degli approcci, servono inoltre diverse categorie, molto spesso "decisori" ovvero dal ministro della salute in giù, cioè chi prende decisioni di politica sanitaria.

In tutto il corso di igiene ci sono 2 punti fermi:

- 1) Le priorità di sanità pubblica
- 2) Cosa si può fare in termini di prevenzione

Non a caso è stata mostrata una diapositiva che riguarda la campagna pubblicitaria per ridurre il sodio , che ha un suo ruolo come fattore di rischio delle malattie cerebrovascolari. Questo è un tema importante e prioritario in sanità pubblica poiché le morti per malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte in Italia. Se noi agiamo sul fattore dieta possiamo fare molto in termini di riduzione di incidenza di mortalità da malattie cerebrovascolari. Perciò in tutto il corso cercheremo di identificare le priorità e di identificare dove la prevenzione può arrivare.

I medici non hanno più quella piena e completa autonomia e devono fare i conti con patti, piani e nuove normative. L'Italia ha un servizio sanitario nazionale, che affronteremo come argomento a Novembre, lo sentiamo sempre con lo slogan "la libertà di cura" cioè ciascun cittadino per alcune prestazioni (le più importanti) ha le cure gratuite o pagando un ticket di entità bassa rispetto alla prestazione che riceve. Questa cartina ci dice che siccome c'è libertà di circolazione, ovviamente quando si tratta di un'emergenza il paziente tenderà ad andare nell'ospedale più vicino, ma quando l'intervento chirurgico è programmato, quando il ricovero per far diagnosi è programmabile e dilazionabile , li ci sono i movimenti per l'Italia

Le regioni segnate in rosso sono le regioni che hanno una quantità di pazienti che migrano in altre regioni superiori al 5% dei ricoveri. La Liguria ad esempio essendo circoscritta da diverse regioni verdi (sono verdi le regioni che accettano molto) tende ad avere un flusso alto verso le altre regioni. Al centro-sud invece vediamo un agglomerato di regioni rosse, qui evidentemente c'è un problema grosso di flusso di pazienti verso le regioni verdi ad esempio Emilia Romagna, Veneto, Lombardia significa che le strutture non sono buone o ritenute tali o c'è qualcosa che non va nell'organizzazione sanitaria di quelle regioni. (questo argomento verrà comunque trattato più avanti). Il legislatore sanitario in questo caso deve fare delle riflessioni profonde riguardo alle "migrazioni regionali" perché non è che se la regione Sicilia perde il 20% dei ricoveri vada a risparmiare, anzi! Perché il meccanismo è tale per cui il ricovero del siciliano è pagato dal servizio sanitario della Sicilia anche se va a farsi curare fuori, con un contributo economico da parte della regione Sicilia alla struttura alla quale il paziente si è rivolto secondo precisi tariffari. Perciò laddove c'è "la fuga" c'è un grave problema di dissesto economico in queste regioni, poiché i medici assunti ,quelli sono e quelli rimangono, avremo posti letto vuoti , costi uguali e spese maggiori perché devono anche pagare il DRG , ovvero la tariffa che viene pagata per la prestazione di ricovero alle regioni dove queste persone si sono rivolte per curarsi. Questo è un flash per far capire come la sanità in realtà sia più complicata del previsto.

La tabella di sinistra (grafico a barre: in questo caso la lunghezza della barra corrisponde alla percentuale del PIL che viene speso nella sanità nei paesi Europei). Possiamo notare che l'Italia è a metà classifica, ma considerando che dentro a quel valore di 9.2 per cento del PIL (che è una cifra spaventosa , siamo attorno a 150 miliardi di cui 120 miliardi spesi dal pubblico e i 30 restanti dal circuito delle prestazioni private. Per capire quanti siano questi 150 miliardi : lo stato spende in media 1800 euro per ogni cittadino all'anno!). Anche questo è un flash , sarà un argomento trattato più avanti.

Parlando di **METODOLOGIA EPIDEMIOLOGICA** , che è una parte di corso ,noi illustreremo:

- Che cos'è l'epidemiologia
- Quali sono gli strumenti di lavoro
- Fonti dei dati, misure , lettura e interpretazione dei dati
- C'è un'aggiunta che riguarda l'epidemiologia clinica: cioè l'applicazione dei metodi epidemiologici a quegli studi che sostanzialmente validano le terapie, anche gli approcci preventivi e vanno a far maturare le esigenze e le evidenze scientifiche.

Vedremo inoltre la parte delle **MALATTIE INFETTIVE**, e qui emerge la gestione dell'evento infettivo quando ci sono situazioni di epidemie di scala mondiale, ma leggendo i giornali oggi si parla di un caso di epidemia di Legionellosi a Parma , che è un'epidemia su piccola scala ma che ha acceso i riflettori su una provincia , su una patologia e anche qui servono interventi e prese di posizione sul fronte della gestione.

Ci dedicheremo alla questione delle vaccinazioni e cercheremo almeno in una lezione di non trascurare un fenomeno esistente, ovvero ci sono vaccini sempre più efficaci e sempre meno gente che si vaccina (un po' come la questione dello screening) e ciò è un po' la frustrazione di chi si occupa di prevenzione, che però qualcosa può fare ovvero cercare di capire ciò accada.

Vedremo poi i determinanti di malattia qui c'è un grafico che mostra in che modo i fattori esterni possono influenzare l'incidenza e lo sviluppo di malattia.

Ha peso del 5% la genetica, ci sono il 5% di malattie dove noi possiamo fare poco in realtà, possiamo al più fare diagnosi precoce.

Su tutto il resto ci sono fattori esterni su cui noi possiamo lavorare molto bene a volte. L'ambiente è considerato non solo come ambiente fisico ma anche sociale, in quanto i luoghi di vita e le condizioni di vita in generale possono avere influenza sull'andamento di alcune malattie. Poi ci sono gli "health behaviors" che sono i comportamenti individuali, e i "medical care" che sarebbe il servizio sanitario in grado di far fronte ai bisogni della popolazione. Mettendo tutto insieme facciamo il 100%. Possiamo lavorare su quasi tutti questi ambiti cercando di ridurre l'impatto delle malattie.

Il tema DELL'AMBIENTE è esemplificato da 3 fotografie che non sono casuali (manca diapo) una fotografia classica che parla dell'inquinamento tradizionale dell'aria (tema rilevante in ITALIA e soprattutto in Pianura Padana). Settimana scorsa è uscito un rapporto che classificava la salute degli italiani, mettendo alcuni aspetti positivi, uno di questi al servizio sanitario nazionale che comunque è universalistica e fa fronte alle principali esigenze sanitarie e mettendo in evidenza inoltre le debolezze nazionali principali tra cui ricordiamo l'inquinamento atmosferico riferito soprattutto al nord Italia poiché è più inquinato per motivi climatici e geografici. Anche questo tema verrà esplicato più avanti.

A questo punto il prof ha introdotto due concetti base:

lo stato di salute Definizione: completo stato di benessere fisico, sociale, mentale e non soltanto assenza di malattia.

La sanità pubblica Definizione: è l'organizzazione che mobilita risorse scientifiche, tecniche e professionali ed economiche per far fronte ai problemi sanitari delle popolazioni cercando di garantire loro il miglior stato di salute.

Da ciò capiamo che la strategia della sanità pubblica non è uguale dappertutto, cioè se faccio sanità pubblica in Uganda non ho gli stessi problemi dell'Italia per cui ne consegue che l'approccio sarà completamente diverso. In Uganda l'epidemiologia ci dice che ci sono malattie infettive ad incidenza altissima, pochi anziani e tanti bambini, quindi dovrò commisurare tutti gli interventi a quella situazione demografica e sanitaria.

Cerchiamo di vedere la principale differenza tra la sanità pubblica e l'attività medica clinica:

la medicina clinica salva una vita per volta, la sanità pubblica dovrebbe arrivare a salvare milioni di vite (soprattutto tramite la PREVENZIONE). La prevenzione lavora a lungo termine si basa su evidenze scientifiche tende ma l'operazione è in corso a lavorare sul consenso e sulla responsabilizzazione individuale senza quello la prevenzione fallisce. Ci stiamo ad esempio adoperando per uno studio che riguarda il vaccino per lo zoster, e sappiamo che molti non sono a conoscenza dell'esistenza del vaccino e ciò sarebbe perdonabile da parte di un cittadino anziano, la cosa grave è che nemmeno i medici sanno molte volte dell'esistenza del vaccino. Per cui bisogna informare e responsabilizzare.

Esistono diversi tipi di prevenzione:

- La primaria che cerca di rimuovere i rischi e proteggere gli esposti ai fattori di rischio (es. tramite i vaccini)
- La secondaria che fa diagnosi precoce e identifica situazioni a rischio
- Prevenzione attiva che fa interventi sulla persona (ex. Vaccini e screening)
- Prevenzione collettiva

1.3 COME SI SVOLGERÀ L'ESAME DI IGIENE E SANITÀ PUBBLICA

Innanzitutto è un esame di 12 crediti. Come si svolge l'esame: per tutto l'anno viene garantita la possibilità di svolgere un quiz di 36 domande a scelta multipla su tutto il programma più orale finale. Invece per la prima fase dell'anno fino a febbraio, si possono svolgere i 3 compiti a quiz, suddividendo così la materia, più sempre un orale. Il voto finale dipenderà molto dalla media dei 3 scritti, si arriverà all'orale con un certo range di voto (ad esempio tra il 26 e il 28) e l'orale quindi non modificherà più di tanto l'esito finale. La prima prova verterà su 2 argomenti (saranno 12 domande e il primo appello sarà tra la metà e la fine di novembre, la seconda possibilità di darlo sarà a Dicembre e altre fino a fine Febbraio):

- epidemiologia e prevenzione delle malattie infettive
- metodologia epidemiologica

La seconda parte comprende argomenti trattati da inizio Novembre e termina a Natale(l'appello sarà dal 15 Dicembre in poi) :

- economia sanitaria e organizzazione sanitaria
- le altre parti le stiamo valutando

Tutto ciò che manca verrà messo nel terzo e ultimo compito a Gennaio/Febbraio

Superando i diversi compitini che avranno un giudizio (sufficiente, discreto, buono, ottimo) si avrà un giudizio finale che corrisponde a un range di voto e si accede con questo poi all'orale.

Ci sono alcune parti in cui il materiale delle lezioni è sufficiente come per esempio Bioetica, o la parte di medicina generale , per altre invece va fatta integrazione soprattutto per questi argomenti:

- Organizzazione sanitaria
- Metodologia epidemiologica
- Profilassi malattie infettive
- Alimenti e ambiente

2 Fonti dei dati, indicatori sanitari, sorveglianza

2.1 Cronaca

La Gazzetta di Parma del 05/10/2016 riporta 3 notizie legate alla Sanità Pubblica:

1. La seconda vittima di Legionella e il 31esimo caso, siamo di fronte ad un'epidemia
2. Capitolo ambiente, gestione dei rifiuti
3. La modifica costituzionale include anche cambiamenti per quanto riguarda la materia sanitaria (verrà trattata nelle lezioni di organizzazione sanitaria); vengono riportate allo stato alcune competenze legislative che erano state date nel 2001 alle regioni, quindi, se il referendum verrà approvato, dal punto di vista della struttura del sistema sanitario ci saranno più decisioni al centro e meno nelle regioni

L'epidemia in corso riguarda la Legionella, un batterio ambientale, non c'è trasmissione interumana dimostrata, c'è contaminazione ambientale in vario modo: soprattutto immissione di aria o di aerosol nell'ambiente. Gli ultimi focolai epidemici hanno riguardato condutture idriche o impianti di distribuzione dell'aria.

Com'è stata scoperta la legionellosi 40 anni fa? È stata scoperta perché ci fu una riunione a Philadelphia di veterani del Vietnam che si ritrovano annualmente cercando alberghi non utilizzati, fuori dalle stagioni turistiche per spendere poco. Questi alberghi venivano riaperti per queste convention e la Legionella, se viene lasciata nei filtri d'aria, non ben mantenuti, presenti negli impianti di climatizzazione, si moltiplica e alla riaccensione degli impianti viene immessa in quantità importante nell'aria. Ciò ha portato ad un'epidemia. Inoltre i veterani avevano una certa età, e quindi ci fu il primo caso epidemico di Legionella che da quel momento in poi fu battezzata "la malattia dei legionari".

La legionella è un batterio ambientale che, se presente in basse concentrazioni non porta grandi rischi, a meno che ci sia una suscettibilità dell'ospite (secondo elemento che nell'attuale epidemia è fondamentale). Quindi, c'è una fonte d'immissione, probabilmente nel caso di Parma sono le condutture idriche. Nelle condutture idriche poco utilizzate, con incrostazioni, la Legionella c'è, si moltiplica in un range di temperatura che va dai 20 ai 40C; si tratta di condutture in stagione estiva o condutture dove passa l'acqua calda e quindi le Legionelle vengono immesse nell'aria alla riapertura delle condutture come aerosol e vengono respirate. A volte possono esserci microepidemie nelle strutture ospedaliere. La legionella è termolabile, per cui con l'acqua a 60C c'è l'inattivazione, come per l'acqua a temperature minori.

Una precauzione individuale è quella di lasciar un po' scorrere l'acqua prima di lavarsi la faccia, perchè altrimenti viene respirato l'aerosol del primo getto; ciò riguarda soprattutto impianti usati poco, perchè se sono impianti usati molto il problema non si pone. Se lo respira un soggetto giovane immunocompetente non gli succede nulla, ha una forma asintomatica; ma se lo respira un immunodepresso o un anziano può dare molti problemi. A Parma non è ancora stata identificata esattamente la fonte di partenza.

Quando ci sono i morti la psicosi epidemica ha sempre un forte impatto.

2.2 Fonti dei dati

Gli argomenti del primo parziale, sono 2: Metodologia epidemiologica, Profilassi delle malattie infettive. Verranno trattatati fino all'ultimo Venerdì di Ottobre, in totale dovrebbero essere 11 lezioni.

2.2.1 Epidemiologia

- Deriva dal greco “studio sul popolo”
- Scienza che studia le malattie e i fenomeni ad essere correlati a livello di popolazione
- Include studi sulla frequenza delle malattie, sui fattori di rischio, sui servizi sanitari

L'epidemiologia nasce come disciplina che studia le epidemie delle malattie infettive: Colera (Londra, 1870). Nasce per studiare le malattie infettive, ma in un secondo tempo con gli stessi metodi si sono studiate le malattie non infettive, i fattori di rischio e i bisogni/servizi sanitari.

Siamo abituati a considerare l'epidemiologia uno strumento e non una disciplina: è uno strumento che si applica spesso alla sanità pubblica e alla medicina clinica.

Queste lezioni hanno lo scopo di farci comprendere le principali tecniche epidemiologiche che possono essere usate in sanità pubblica, ma anche nelle varie discipline/specialità con qualche aggiustamento e particolarità.

Esempio 1. L'epidemiologia psichiatrica ha come punto debole del meccanismo di valutazione il fatto che le diagnosi sono variopinte e non sempre riconducibili a delle situazioni oggettive.

Esempio 2. L'epidemiologia dei tumori ha a che fare con dei dati molto più oggettivi, però chiede di occuparsi dei fattori di rischio (non sempre facilmente analizzabili).

C'è una parte dell'epidemiologia (clinica) applicata alle sperimentazioni dei nuovi farmaci/trattamenti ed è quello strumento che, insieme alla statistica, consente di poter fare le sperimentazioni e di poter dimostrare, dove possibile, che nuovi trattamenti sono migliori di quelli descritti.

Quindi abbiamo a che fare con uno strumento di lavoro che, come tale, deve basarsi su dati.

L'epidemiologia analizza dati. In 2 modi l'epidemiologia si occupa di dati:

1. approccio DESCRITTIVO: descrive i fenomeni sanitari.

Prende dati esistenti, già presenti e raccolti attraverso le fonti, li riordina/analizza/stratifica e produce le statistiche sanitarie. Magari con qualche correlazione tra l'andamento di un fenomeno e condizioni esterne, ambientali, sociali, economiche; ma tendenzialmente descrive il fenomeno. Difficilmente con la descrizione dei fenomeni si riesce ad arrivare all'identificazione delle cause che, invece, attiene alla parte dell'epidemiologia analitica.

1. approccio ANALITICO: indagare le cause / i determinanti.

Ancanto ai dati esistenti si cercano dati oggettivi per poter associare la malattia ai fattori di rischio. Es. per scoprire la causa della Legionella bisogna vedere caso per caso, vedere dove vivono, che abitudini hanno le persone, se sono state o meno esposte a certi fattori di rischio che potrebbero esser quelli ad aver causato la sua diffusione.

Quindi, l'epidemiologia descrittiva elenca i casi, l'analitica va a cercare le cause e non sempre ci riesce.

Per soddisfare il primo obiettivo, i dati spesso ci sono, anche se non sempre sono attendibili al 100%. A volte sono disponibili ed utilizzabili immediatamente, a volte sono parzialmente disponibili (ossia sono raccolti ma devono essere elaborati), altre volte non ci sono (bisognerà fare indagini ad hoc per cercarli).

Fonte di dati epidemiologici

- Dati disponibili
- Dati parzialmente disponibili
- Dati non disponibili
- Finalità sanitaria
- Finalità amministrativa
- Finalità di ricerca
- Dati aggregati
- Dati individuali

Esempio di **dati sanitari disponibili** (apprendo il computer e cercandoli): schede di dimissione ospedaliera e report sulle cause di ricoveri in Italia. A livello centrale si raccolgono i dati sui ricoveri che hanno un duplice significato: finalità sanitaria, ma soprattutto una finalità amministrativa.

Le schede di dimissione ospedaliera:

- a) sono fatte per tutti i pazienti dimessi
- b) tendono a riportare le diagnosi di dimissione in maniera abbastanza precisa, perchè da quello dipende il rimborso alla struttura ospedaliera per la prestazione erogata
- c) devono essere attendibili, perchè soggette a controlli

Esempio di **dati sanitari parzialmente disponibili**: cartelle cliniche (i dati ci sono ma non sono raccolti e rielaborati). Se voglio fare una ricerca per una determinata malattia: prendo, con tutti i permessi e i nulla osta dei comitati etici, le cartelle cliniche, raccolgo e ricopio tutti i dati che a noi interessano.

Esempio di **dati sanitari non disponibili** (non c'è nessuna fonte che li raccoglie). È il gruppo più numeroso. Se volessi sapere quanti sono i fumatori in Italia i dati non li troverei. Non c'è un elenco nazione dei fumatori, come non c'è l'obbligo di dichiarare le proprie generalità all'acquisto di tabacchi. Non ho i dati, ma posso stimarli in 2 modi: prendendo il dato del Monopolio di Stato che ci dice quanti pacchetti di sigarette sono venduti, questo è un dato che può monitorare il trend degli anni oppure facendo un'indagine a campione (telefonate a casa o questionari).

Quindi, quando studio un problema, devo sempre chiedermi se i dati ci sono o meno.

Ci sono situazioni in cui posso cercare di prendere i dati ma questi non sono attendibili: più delicato è il tema, più difficile è la raccolta del dato, soprattutto sulle abitudini individuali.

Es. Se volessi analizzare quante sono le lesioni da morsicatura di cane. Negli USA muoiono ogni anno 20 persone morsicate da un cane, in Italia ne muoiono 3-4. Nelle schede dei pronti soccorsi troviamo quanti pazienti entrano con la diagnosi di morsicatura di animale e i dati sul ricovero se la lesione è grave. Non ho modo di trovare dati che riguardano le medicazioni ambulatoriali o le automedicazioni, devo fare delle stime, ma a volte l'indagine campionaria può non essere attendibile spesso perché i soggetti coinvolti non ricordano. Un'altra grande difficoltà si ha nelle indagini nutrizionali, se chiedo ad un campione di persone di raccontarmi ciò che ha mangiato nell'ultimo anno e qual è il pasto medio, è possibile che non si ricordino e quindi non forniscono un dato attendibile.

Il dato deve essere sempre pesato in relazione alla sua attendibilità.

Ho dati di attendibilità piena, come la scheda di morte che è un dato oggettivo, sempre presente; sulle cause di morte i dati sono meno attendibili, perchè ci può essere qualche notifica non precisa.

Tra i dati disponibili: schede di morte, schede di nascita, notifica delle malattie infettive, schede di dimissione ospedaliera, cartelle cliniche. Oltre a questa fonte di dati prettamente sanitari, abbiamo dati più demografici/economici come il censimento che raccoglie dati demografici, economici, sugli ambienti di vita, sulla mobilità.

Flussi Correnti

Principali fonti di dati disponibili per le ricerche epidemiologiche in Italia (1)

TIPO DI FONTE DI DATI PER RICERCHE EPIDEMIOLOGICHE	SISTEMA DI RACCOLTA ED ELABORAZIONE	TIPI DI DATI DISPONIBILI
CENSIMENTO GENERALE DELLA POPOLAZIONE	COMUNI> ISTAT	DATI DEMOGRAFICI SU RESIDENTI E DOMICILIATI (EFFETTUATO CON CADENZA DECENNALE)
SCHEDA DI MORTE	MEDICO> COMUNE E AUSL> ISTAT	NUMERO DI MORTI IN RELAZIONE A FATTORI ANAGRAFICI E CAUSE DI MORTE
CERTIFICATO DI ASSISTENZA AL PARTO (CEDAP) O SCHEDA DI NASCITA	OSPEDALI> COMUNE E AUSL> ISTAT	NUMERO DI NATI IN RELAZIONE A FATTORI ANAGRAFICI E TIPO DI PARTO
NOTIFICA MALATTIE INFETTIVE	MEDICO> AUSL> MINISTERO DELLA SALUTE E ISTAT	FREQUENZA MALATTIE INFETTIVE SOGGETTE A DENUNCIA OBBLIGATORIA
SCHEDA DI DIMISSIONE OSPEDALIERA (SDO)	OSPEDALI> AUSL> REGIONE> ISTAT	TIPOLOGIA DEI RICOVERI OSPEDALIERI E DIAGNOSI PRINCIPALE
CARTELLE CLINICHE	PERSONALE SANITARIO> DIREZIONI SANITARIE OSPEDALIERE	DESCRIZIONE ANALITICA DEL RICOVERO E DELLE CURE SOMMINISTRATE

Notifica delle malattie infettive La notifica delle malattie infettive merita una segnalazione. Ogni tanto c'è qualche caso di Legionella, oggi a Parma c'è un episodio epidemico; ma i casi di Legionellosi comunque ci sono. Se sono lievi la probabilità che questi casi vengano notificati non è altissima, cioè il medico potrebbe, se i sintomi sono genericci e aspecifici, non chiedere indagini diagnostiche e quindi quel caso non è notificato oppure il medico potrebbe, anche in presenza di accertamento diagnostico, non notificare perché il paziente viene visitato in ambulatorio dove i tassi di notifica sono meno stringenti rispetto alla struttura ospedaliera. Quindi noi siamo certi che tutte le Legionellosi che arrivano in ospedale vengano notificate, ma non ne siamo affatto certi per le Legionellosi che arrivano in ambulatorio.

La notifica delle malattie infettive risente della sottonotifica, questa è tanto maggiore quanto di minor gravità è la malattia. Se leggo sulle statistiche che ci sono 1000 casi di malaria all'anno, ritengo che questo dato sia molto attendibile; perché la malaria è una malattia che quando viene vista viene notificata.

Quando trovo 1000 casi di morbillo, non sono convinto che questi siano in realtà tutti casi di morbillo; perché abbiamo a che fare con una malattia che nella maggior parte dei casi è di lieve impatto e non sempre viene notificata: vengono notificati circa 2 casi su 10 di morbillo, quindi abbiamo il 20-30% di tasso di notifica.

Quando ci sono le epidemie, i medici diventano scrupolosissimi, quindi dei 31 casi di Legionellosi a Parma siamo certi, perché oggi qualunque caso di sospetta Legionellosi richiede l'accertamento diagnostico. Quindi l'episodio epidemico tende a rendere il medico più scrupoloso nella diagnosi e nella notifica del caso. Dunque, anche la stessa fonte, in momenti diversi, può essere più o meno attendibile.

Flussi Correnti

Principali fonti di dati disponibili per le ricerche epidemiologiche in Italia (2)

TIPO DI FONTE DI DATI PER RICERCHE EPIDEMIOLOGICHE	SISTEMA DI RACCOLTA ED ELABORAZIONE	TIPI DI DATI DISPONIBILI
REGISTRI DI PATOLOGIA	VARIABILI PER I DIVERSI REGISTRI (STATALI, REGIONALI, PROVINCIALI) BASATI SU SEGNALAZIONI INDIVIDUALI ED ELABORAZIONI CENTRALIZZATE	INCIDENZA E MORTALITÀ DI MALATTIE O ALTRI FENOMENI DI RILEVANZA SANITARIA
DENUNCE PER INFORTUNI SUL LAVORO E MALATTIE PROFESSIONALI	DATORE DI LAVORO > INAIL	INCIDENZA INFORTUNI SUL LAVORO E MALATTIE LEGATE ALLE ESPOSIZIONI PROFESSIONALI
RETI SENTINELLA	VARIABILI PER I DIVERSI SISTEMI E BASATI SU SEGNALAZIONI INDIVIDUALI ED ELABORAZIONI CENTRALIZZATE	INCIDENZA MALATTIE FREQUENTI SOPRATTUTTO INFETTIVE A BASSO TASSO DI NOTIFICA
STATISTICHE DEMOGRAFICHE, SOCIALI, AMBIENTALI ED ECONOMICHE	DIVERSI SISTEMI CHE FANNO CAPO AI MINISTERI COMPETENTI, AD AGENZIE E ALL'ISTAT	DATI GENERALI RIGUARDANTI ASPETTI DEMOGRAFICI, SOCIALI, AMBIENTALI ED ECONOMICI

Registri di patologia Es. registro dei tumori (c'è a Parma e in altre 15 province italiane).

Al contrario delle malattie infettive, noi non abbiamo l'obbligo di notifica dei tumori, però il paziente col tumore, durante la sua malattia (solitamente nelle prime fasi) va in ospedale, quasi tutti i tumori maligni accedono ad una struttura ospedaliera, quindi avranno la loro SDO e questa avrà una diagnosi che riporterà quel tumore, se confermato da accertamenti diagnostici.

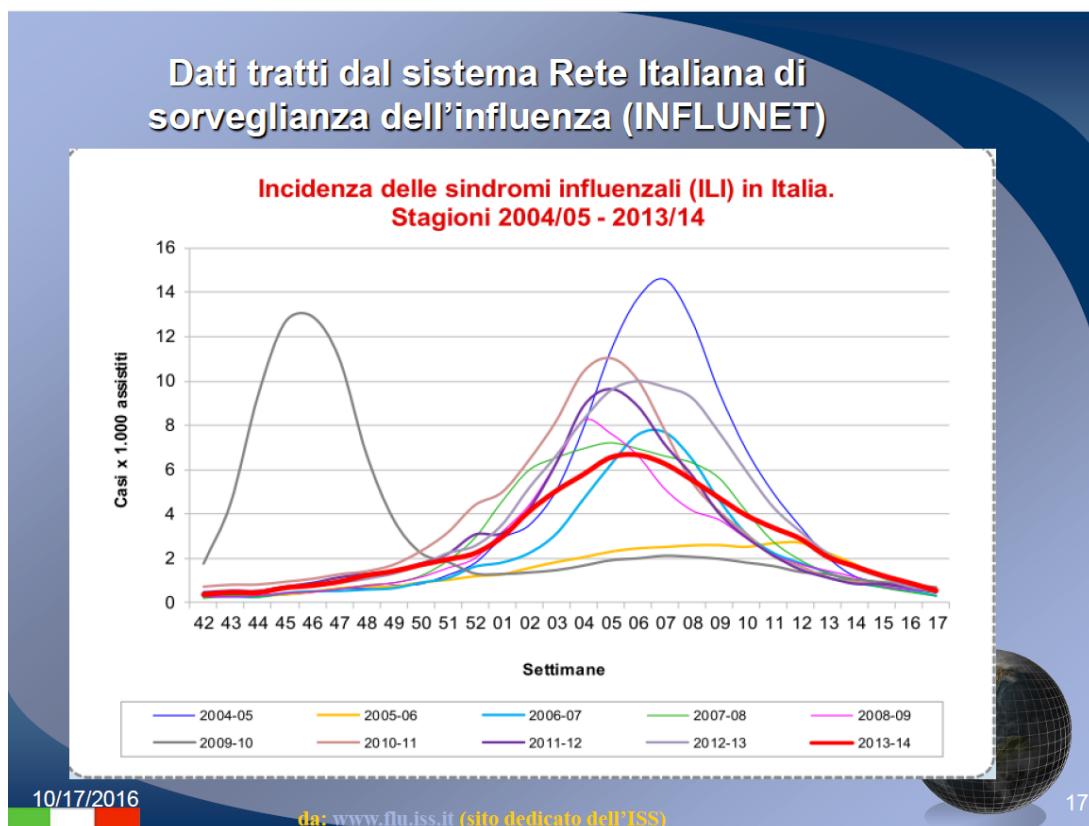
Se vado a leggere quanti ricoveri per tumore al polmone ho in un anno tra i residenti nella provincia di Parma e scopro che sono 2500 ricoveri con diagnosi di tumore al polmone, questo dato mi serve ai fini di valutare il numero di tumori o i nuovi casi di tumore? No. Da epidemiologo mi serve sapere quanti sono i nuovi casi, quanti sono i casi presenti e sapere come negli anni va la malattia. Quindi questo dato non mi basta, perché i 2500 potrebbero essere tutte persone che entrano una volta, ma anche meno persone che vengono ricoverate più volte, alcuni di questi potrebbero già avere il tumore e rientrare in ospedale per una

complicazione o una cura, altri sono nuovi casi. In realtà i dati ci sono ma occorre riordinarli per poter calcolare l'incidenza della malattia.

Il registro tumori raccoglie tutti i dati diagnostici incrociandoli con i dati anagrafici e compone un quadro per tutti i tumori maligni di numero di nuovi casi, incrociandoli con le schede di morte di questi pazienti, si riesce anche ad avere il dato di mortalità e anche di letalità dei tumori (i dati di sopravvivenza dalla prima diagnosi). Il registro tumori dà dei risultati attendibili. Il presupposto fondamentale è che ci sia l'accesso al sistema ospedaliero di tutti i tumori, è quasi vero, perché perdiamo qualche paziente che si cura in strutture private o all'estero (questi casi non vengono visti dalle statistiche). Le SDO sono compilate dalle strutture pubbliche e dalle strutture private accreditate di tutta Italia, quindi è possibile con agilità ricostruire i dati dei cittadini di Parma che vanno a farsi curare in tutta Italia, perchè la SDO arriva all'ASL per il pagamento della prestazione. Però in Italia l'accesso delle strutture private pure, è marginale per malattie di questo tipo (tumori).

Si tratta di dati che non potrei avere in nessuna delle altre fonti, nella scheda di morte c'è la causa di morte, ma non tutti i tumori sono ad alta letalità e qualcuno guarisce anche; quindi dal punto di vista epidemiologico non sono soddisfatto dal dato di mortalità, lo potrei essere per i tumori ad alta letalità, ma fortunatamente oggi molti tumori non hanno una letalità altissima. Quindi per avere i dati d'incidenza devo avere il registro dei tumori.

Reti sentinella Ci sono situazioni dove la malattia non è così grave da determinare il ricovero ospedaliero, dove le notifiche non sono fatte bene, dove non si muore o si muore molto poco. Un caso emblematico è l'influenza (**sindrome influenzale**): si muore raramente, non si va in ospedale se non per fatti gravi. In questi casi esiste una rete sentinella in cui un campione ormai consolidato di medici di famiglia, sparsi su tutto il territorio nazionale, fanno notifica attraverso un sistema consolidato all'Istituto superiore di sanità, secondo le linee guida internazionali, ogni qual volta riscontrano sintomi riconducibili all'influenza, secondo un protocollo che viene stabilito e con un certo margine di errore/imprecisione che, però, è calcolato e può esser tenuto in conto.



Ogni colore è una stagione invernale, anno per anno (per 10 anni) ci disegna la frequenza delle sindromi influenzali in base alla settimana dell'anno (1 -> 52). Cosa ci dice questo grafico?

Grossomodo, a prescindere dai picchi, in tutte le annate notiamo che l'influenza comincia a diffondersi nelle ultime settimane dell'anno e nelle prime 3-4 settimane del nuovo anno, quindi tra fine Dicembre ed inizio di Gennaio e, termina a Marzo. Quindi la vaccinazione verrà fatta entro l'inizio, ossia entro la metà di Dicembre.

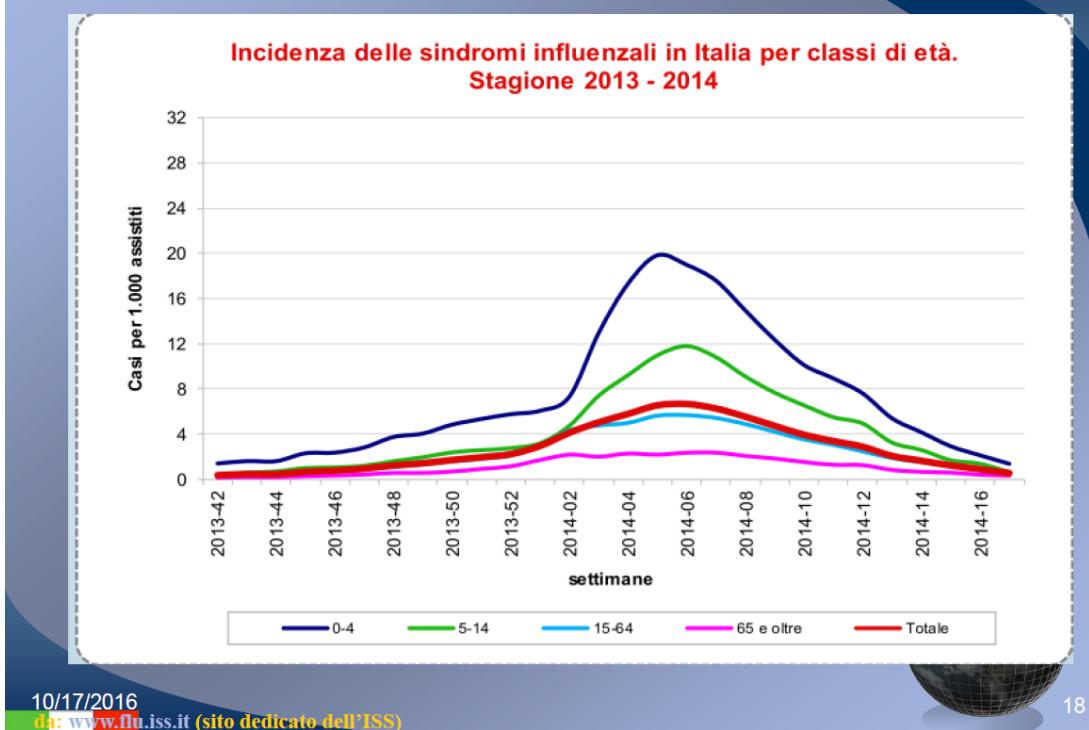
Ci sono annate in cui il picco è più alto e altre in cui il picco è più basso. Grossomodo nel decennio non notiamo un trend discendente o ascendente. [Quando ci sono pochi cambiamenti antigenici, i soggetti che hanno fatto la vaccinazione l'anno prima sono protetti, perché c'è la cross-reactività; ma quando arriva un virus nuovo i casi sono maggiori.]

La curva grigia (anno 2009-2010) è l'anno in cui è arrivata la pandemia, un nuovo virus con caratteristiche antigeniche completamente diverse, con diversa distribuzione e il picco c'è stato a Novembre, fortunatamente è stato un picco non acuto in termini di sintomi e di gravità.

Dal punto di vista tecnico, con un grafico riesco a descrivere il fenomeno in maniera molto chiara e molto semplice. L'epidemiologia ci da anche qualche metodo per dimostrare i dati in maniera molto chiara. Una raccolta di questo genere ci consente anche le differenziazioni per fascia d'età.

Il sistema sentinella riporta il caso ma ne imposta anche le caratteristiche.

Fig. 2.6 - Incidenza delle sindromi influenzali nella stagione invernale 2013-14 (da: www.flu.iss.it)



Distribuzione per un'annata (2013-2014) dei casi per fascia d'età. Si nota che la fascia più colpita è quella infantile (0-4) seguita da quella 5-14 anni.

Grazie ad una vaccinazione su larga scala fatta agli anziani, l'influenza è più diffusa tra i bambini.

La vaccinazione si può fare nei bambini: negli USA è raccomandata a tutti i bambini anche sani, in Italia è raccomandata solo ai bambini che frequentano comunità affollate dove il rischio è maggiore.

2.3 INDICATORI SANITARI

Caratteristica di un individuo, di una popolazione o di un ambiente che può essere quantificata ed è strettamente associata ad un fenomeno che non è direttamente misurabile.

Es. Mortalità infantile > livello igienico

- Indicatori di sopravvivenza
- Indicatori dello stile di vita
- Indicatori di "qualità di vita"

- Indicatori socio-economici

Indicatori sanitari, cosa sono? Gli indicatori sono dei dati, quasi sempre epidemiologici, che misurano caratteristiche individuali o collettive e che tendono a spiegare un fenomeno che non è direttamente misurabile.

Se il fenomeno è lo stato di salute di una popolazione, devo trovare dei dati che esemplifichino/quantifichino quel fenomeno che non è direttamente misurato. Ho bisogno di dati oggettivi per misurare questo stato di salute.

La **vita media** è un esempio di dato indicatore dello stato di salute di una popolazione; se calcolo con le schede di morte che la vita media della popolazione italiana è 81 anni, quella dell'Uganda è 55, c'è in definitiva una bella differenza.

Quindi, l'indicatore sanitario misura un fenomeno.

L'indicatore non si ferma al dato sanitario. Ad es. c'è l'indicatore economico che è il reddito medio della popolazione. Ogni dato va contestualizzato e va valutata l'attendibilità.

La **mortalità infantile** è ancor più specifica della vita media per valutare il livello igienico-sanitario di una popolazione. La mortalità infantile è il numero di bambini morti nel primo anno di vita diviso il numero di bambini nati vivi: alcune morti sono conseguenza di malformazioni già presenti, altre sono legate a fattori ambientali; in Italia è 5x1000, mediamente 5 bambini muoiono nel primo anno di vita rispetto a 1000 bambini nati vivi; nei paesi coi peggiori livelli igienico-sanitari è 40x1000. Non sono considerate le morti fetali, queste sono indicatori non dell'ambiente, ma dell'assistenza al parto.

⇒ Tipi di indicatori sanitari

Su un elenco completo di 88 indicatori sanitari di base dell'UE, vi sono più di [50 indicatori sanitari](#) per i quali i dati sono facilmente reperibili e relativamente comparabili. Gli indicatori sono raggruppati in varie categorie. Ove opportuno, i dati vengono forniti in base al sesso e all'età, nonché in funzione dello status socioeconomico e a livello regionale.

Categoria	Esempi
Situazione demografica e socioeconomica	Popolazione, tasso di natalità, disoccupazione
Stato di salute	Mortalità infantile, HIV/AIDS, lesioni a seguito di incidenti stradali
Determinanti della salute	Fumatori abituali, consumo/disponibilità di frutta
Interventi per la salute: servizi sanitari	Vaccinazione dei bambini, letti ospedalieri, spesa sanitaria
Interventi per la salute: promozione della salute	Politiche in materia di alimentazione sana

Abbiamo moltissimi indicatori sanitari su diversi ambiti; es. stato di salute: mortalità infantile, incidenza di mortalità di AIDS, lesioni a seguito di incidenti stradali. A seconda dell'obiettivo/studio/ricerca possiamo prendere tutti i dati di cui abbiamo bisogno, usando le fonti prima menzionate. Idem per i determinanti di salute, i fumatori, i consumatori di alcool, percentuale di bambini vaccinati.

I dati abbondano, bisogna solo verificarne l'attendibilità, riordinarli ed usarli per lo scopo della mia ricerca.

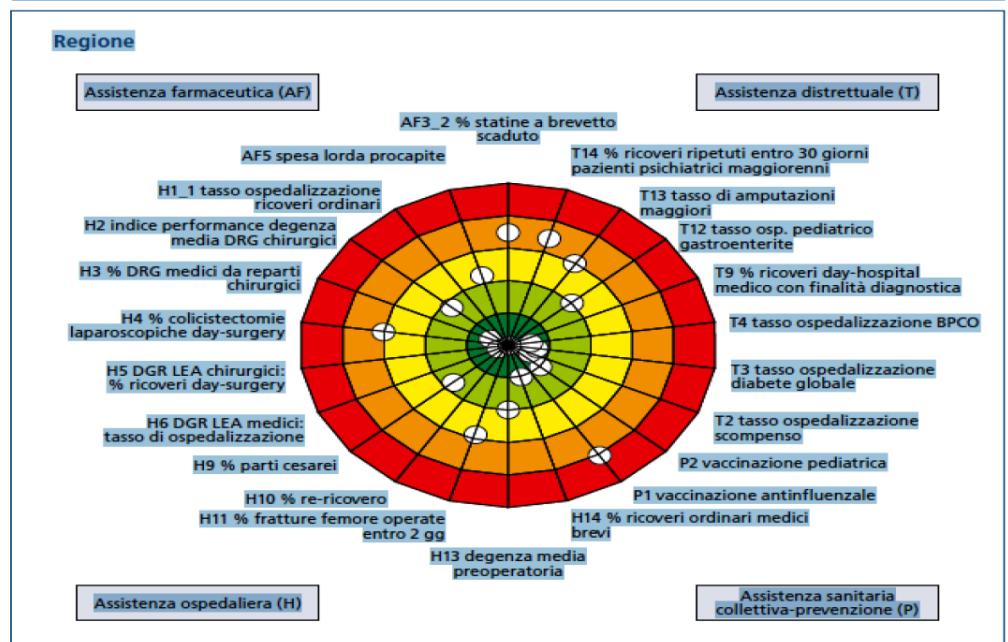
Trattamenti quali: degenza media pre-operatoria, frattura del femore operato entro 2 giorni, % dei parto cesarei, % di colecistectomie laparoscopiche in day surgery.

Sono tutti dati ed indicatori dell' assistenza sanitaria. Possiamo vedere quali sono, regione per regione, le situazioni anomale rispetto agli standard prestabiliti.

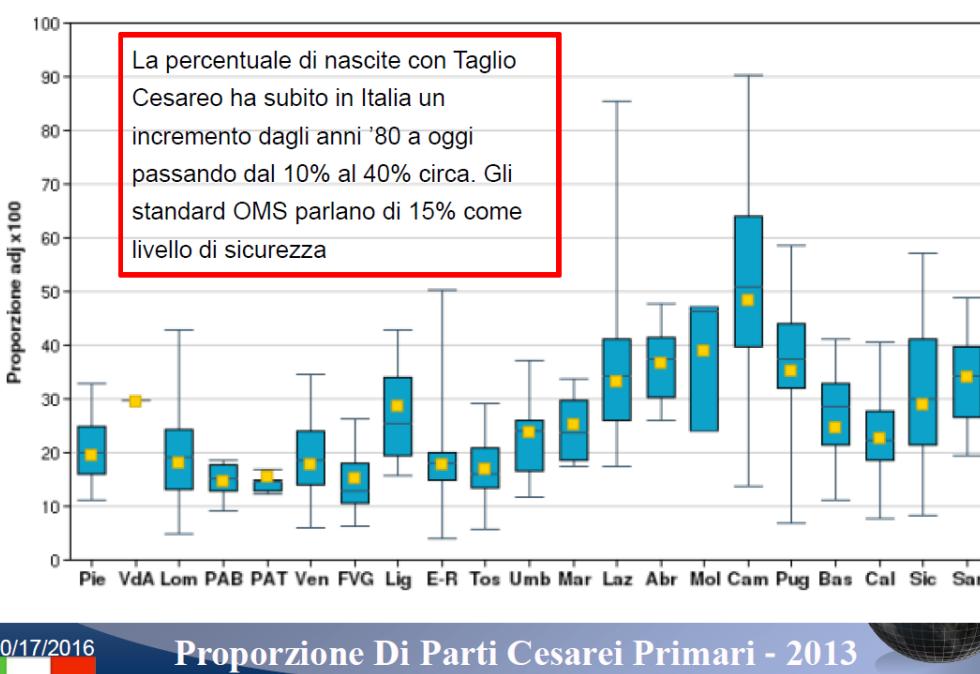
Qui non parliamo più di malattie, ma di assistenza sanitaria. L'approccio è lo stesso.

Indicatori di appropriatezza

Figura. Grafico "a bersaglio".



PROGRAMMA NAZIONALE ESITI 2014



Queste sono le nascite con taglio cesareo nelle diverse regioni italiane: un buon gruppo di regioni, soprattutto al Nord è sotto al 20%, in altre regioni come la Campania si ha il 50% di nascite con taglio cesareo.

L'OMS ritiene che il 15% di cesarei è sufficiente per far fronte a quelle situazioni rischiose per la madre e per il feto. In Italia, negli anni 80, la percentuale era del 10%, ora siamo arrivati al 35% ed è un problema,

perchè ciò comporta più costi e più complicazioni.

Ci sono una serie di motivi che lentamente hanno portato a questo aumento di taglio cesareo, uno di questi è legato al non rischiare di gestire dei parto complicati per via naturale preferendo la soluzione del cesareo, perchè è più comodo, è più veloce e apparentemente più sicuro (rischia meno il bambino, rischia più la madre). La mortalità materna dopo taglio cesareo è 8 su 100.000; invece, la mortalità materna dopo parto vaginale è 2 su 100.000. Ci sono 500.000 parti all'anno in Italia, perdiamo almeno 30 donne morte dopo taglio cesareo: l'evento accidentale è inevitabile dopo intervento chirurgico. Perchè succede questo? Spesso è la partoriente a chiedere il parto con taglio cesareo, firma e accetta il rischio; inoltre negli anni ci si è abituati a gestire certe criticità col cesareo (presentazione podalica e parto gemellare), si fa il cesareo e questa è diventata routine.

In Campania metà dei parto avvengono in strutture private non accreditate, in tali strutture si va a prenotazione e si preferisce fare un cesareo, perchè la durata è molto inferiore (30 minuti) rispetto al parto per via vaginale (4-5 ore).

2.4 Sistemi di sorveglianza sanitaria

DEFINIZIONI

- E' la sistematica *raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione* di dati, seguita da una *diffusione delle informazioni* a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi'.
- Sorvegliare, in Sanità Pubblica, significa raccogliere informazioni mirate relative ad eventi ben definiti che possono essere modificati da un preciso intervento.
- Sorveglianza nei LUOGHI DI LAVORO: La sorveglianza sanitaria è l'*insieme degli atti medici, finalizzati alla tutela dello stato di salute e sicurezza dei lavoratori, in relazione all'ambiente di lavoro, ai fattori di rischio professionali e alle modalità di svolgimento dell'attività lavorativa*, come definito all'art. 2, lettera m del D.Lgs.81/08.



Raccolta, attivazione, analisi dei dati seguiti dalla diffusione di informazioni a tutte le persone potenzialmente interessate. Vi è una sorveglianza di sanità pubblica, di luoghi di lavoro. La sorveglianza sanitaria è un monitoraggio della situazione sanitaria con particolare rilievo a qualche dato più importante, più sensibile di altro che richiede interventi specifici e ad hoc.

Obiettivi della sorveglianza: quantificare, determinare l'andamento temporale di alcune malattie, verificare la normale incidenza, verificare la distribuzione geografica, valutare la ciclicità stagionale, valutare le caratteristiche personali. È una sorta di "cruscotto" che a livello locale, regionale, nazionale o internazionale bisogna avere, perchè soprattutto per le patologie infettive, dove sono più comuni i fenomeni epidemici, bisogna intervenire laddove c'è un'anomalia notata in relazione al numero di case. Le epidemie si identificano grazie alla sorveglianza sanitaria, se non avessi il sistema delle notifiche non potrei dire che c'è in corso a Parma l'epidemia di Legionellosi.

È un sistema di sorveglianza di malattie trasmesse da alimenti in Lombardia: diarrea infettiva, brucellosi, epatite A, tossinfezione da salmonella, trichinosi, intossicazione da funghi.

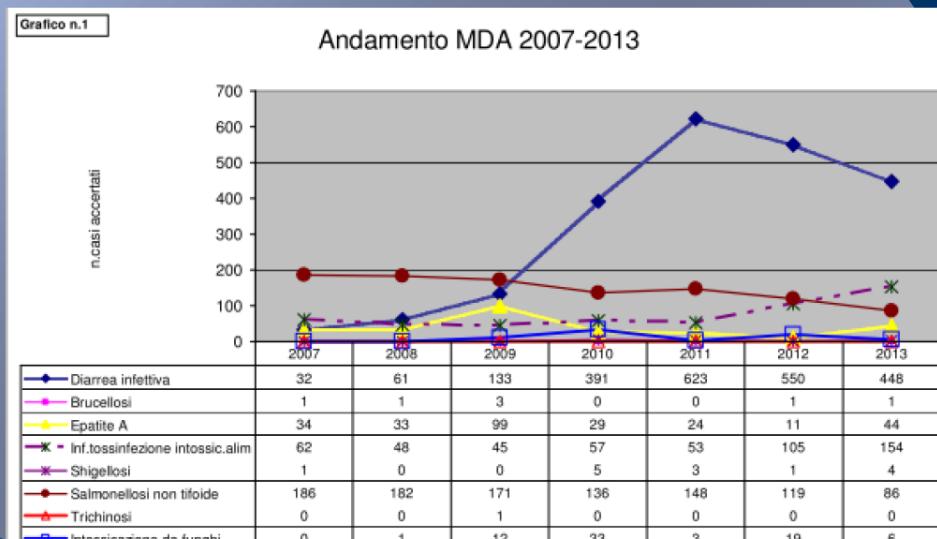
Obiettivi della sorveglianza

- Quantificare e determinare l'andamento temporale di alcune malattie, per sostenere la pianificazione sanitaria e per valutare la necessità di interventi preventivi o l'efficacia di interventi già intrapresi (es. una campagna di vaccinazione)
- Verificare la 'normale' incidenza di una specifica malattia per determinare eventuali soglie epidemiche
- Valutare la distribuzione geografica dei casi per identificare raggruppamenti spaziali che indichino una comune fonte di esposizione all'agente eziologico
- Valutare la ciclicità stagionale e la periodicità di alcune malattie per prevedere l'avvento di periodi di elevata incidenza
- Valutare le caratteristiche personali (età, sesso) dei pazienti al fine di descrivere la popolazione di suscettibili più rappresentata ed intraprendere specifiche azioni al riguardo.



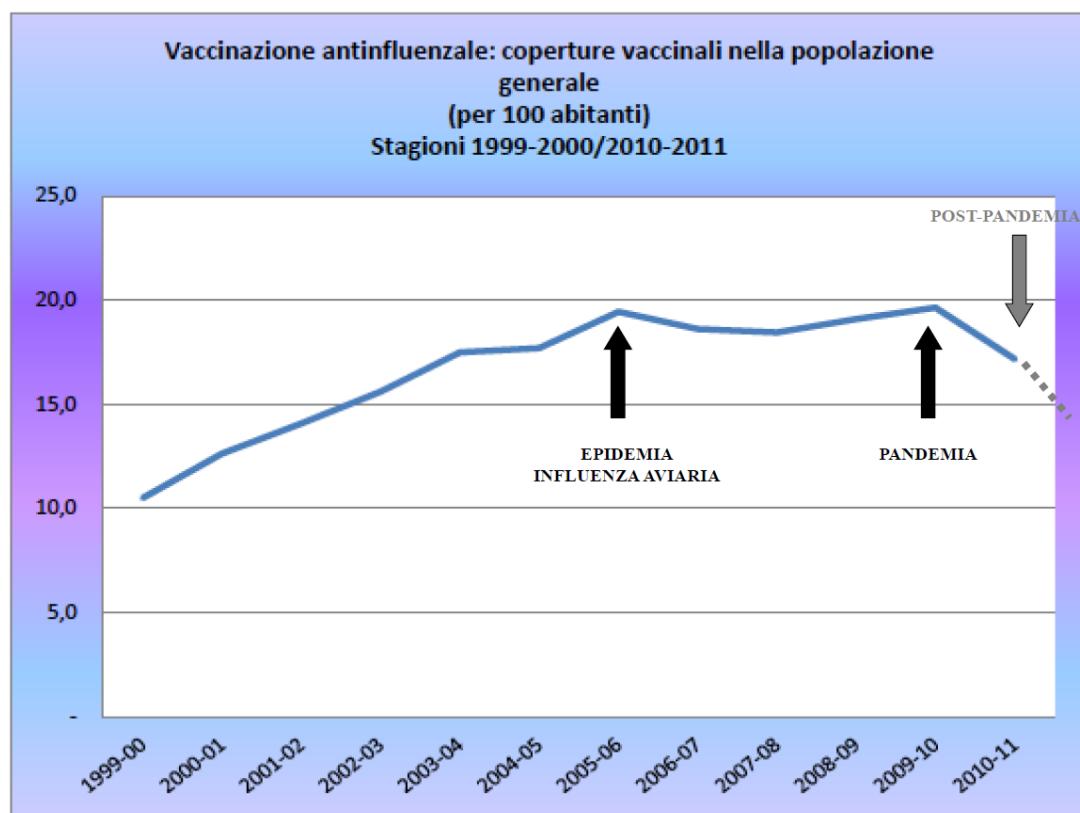
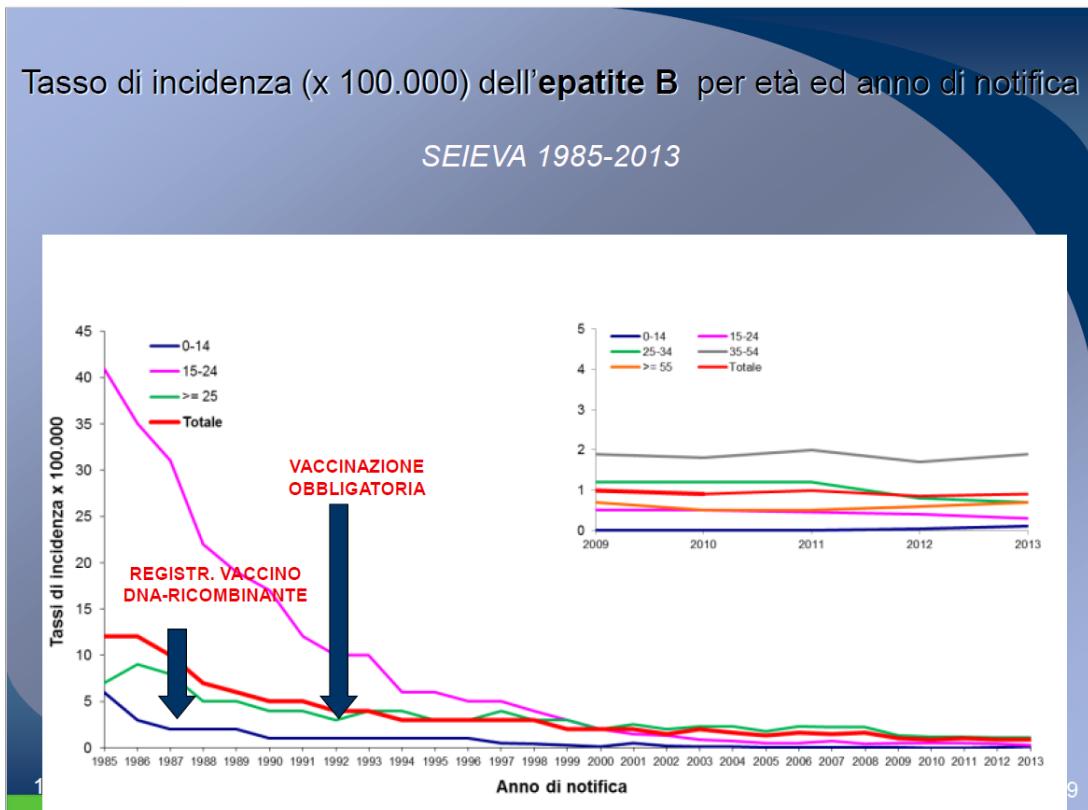
SISTEMA DI SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE TRASMESSE DA ALIMENTI IN LOMBARDIA (2007-2013)

Sistema di Sorveglianza degli episodi epidemici di Malattie Trasmesse da Alimenti (MTA), promosso in Italia dall'Istituto Superiore di Sanità



Sorveglianza dell'epatite B messa a punto dall'istituto superiore di sanità. Questo grafico ci fa vedere che la malattia negli anni 80 già scendeva, ma che è stato l'arrivo del primo vaccino nell'87 e del vaccino obbligatorio nel 1992 che ha portato progressivamente ad una diminuzione e quasi ad un azzeramento di casi.

Andamento della vaccinazione antinfluenzale. Negli anni dell'epidemia dell'influenza aviaria e nella pandemia c'è stata adesione più alta e poi subito dopo dei cali di adesione alla vaccinazione.



Categorie raccomandate per la vaccinazione: malati cronici, ultra 65enni, bambini che frequentano comunità.

Gli operatori sanitari si vaccinano poco, non più del 15-20%, questo è un problema: in sé l'operatore sanitario non è un soggetto a rischio per se stesso, ma può esser un rischio per i pazienti.

Sorveglianze per la tracciabilità alimentare con tutti i vari tipi di controlli.



Il servizio sanitario nazionale non si occupa solo delle terapie e dei ricoveri ospedalieri e in generale delle cure. Tutta questa filiera si occupa dei controlli alimentari, questi sono un problema serio, in Italia molto ben gestito che però mette in campo tutte queste strutture: ministero della salute, ministero dello sviluppo economico, ministero per le politiche agricole, forestale, alimentari, i vari assessorati competenti nelle provincie e a livello locale; abbiamo da un lato le aziende AUSL con i dipartimenti di prevenzione o i dipartimenti di

sanità pubblica, i servizi veterinari, i servizi di generi e alimenti della nutrizione: tutti coinvolti nella filiera di verifiche, di controlli a campione e di interventi in caso di problemi contingenti.

Qualche volta attivano i N.A.S. che sono un nucleo speciale dei carabinieri specializzato nel settore sanitario, intervengono al bisogno per ispezioni quando le autorità locali non ce la fanno o quando il caso è talmente eclatante da dover indagare anche sulle mancanze dell'autorità deputata al controllo, in questo caso si tratta di un intervento ispettivo, è una anomalia, non è una routine. La routine viene fatta attraverso questa filiera che parte dallo Stato e passa per le regioni.



Questa diapositiva inquadra il ruolo dell'epidemiologia nella programmazione sanitaria.

1. Per poter far bene la programmazione sanitaria bisogna conoscere la situazione sanitaria e quindi bisogna conoscere la distribuzione delle malattie e più specificamente quali sono i bisogni sanitari di una popolazione che possono essere diversi tra una popolazione e un'altra. In certi continenti abbiamo problemi sanitari completamente diversi rispetto a quelli che abbiamo nel nostro paese. Se facessimo programmazione sanitaria in Camerun e in tutti i paesi del centro Africa ci dovremmo occupare in prima battuta di malaria, HIV-AIDS, tubercolosi. Questi vengono chiamati "the big killers", sono 3 malattie infettive importanti per i quali non esiste di fatto la copertura vaccinale: per la malaria è in sperimentazione ma non c'è il vaccino, per l'HIV-AIDS se ne parla da 30 anni e non è mai arrivato, per la tubercolosi c'è un vaccino poco efficace. Se facciamo programmazione in Camerun abbiamo i 3 big killers che rappresentano i 3 obiettivi principali; quindi avremo i dati di diffusione e dovremo occuparci di come ridurre l'impatto di queste malattie. Fortunatamente in Italia non abbiamo questi big killers, abbiamo queste malattie in quantità molto ridotta, i nostri big killers sono altri: fumo, alcool, dieta; in generale quei fattori di rischio che incidono sull'andamento delle malattie più frequenti quali tumori e patologie cardiovascolari. Ciò nonostante noi dobbiamo avere il quadro sanitario complessivo per poter decidere quali sono le priorità.

2. Dobbiamo, dove possibile, identificare le cause; perché se conosciamo le cause delle malattie possiamo intervenire, se non le conosciamo diventa tutto più difficile. Quindi, da un lato abbiamo gli studi descrittivi che descrivono i fenomeni, dall'altro abbiamo quelli eziologici o analitici che indagano sulle cause. Non basta dire che c'è un eccesso di tumore al polmone, bisogna anche dire quali sono le cause possibilmente removibili che determinano l'aumento di tumore al polmone; qualche volta si può, altre non si riesce, dove non si riesce sarà difficile ottenere buoni risultati in termini di riduzione della malattia (se non conosco la causa).

3. e 4. Valutare l'efficacia degli interventi preventivi o curativi. Ci sono casi in cui devo applicare le migliori terapie per scongiurare gli esiti di un fenomeno, caso eclatante è l'epatite C: c'è un nuovo farmaco, è efficace, gli studi epidemiologici confermano ciò, c'è un problema di costi; ma se riusciamo a dar le terapie a tutti quei

pazienti e questi le accettano risolviamo il problema delle epatiti croniche con tutte le sequele che queste danno. Qualche altra volta sperimentiamo i nuovi vaccini, sono sempre studi sperimentali, se il vaccino è efficace lo si fa a tutti; in questo modo andiamo ad incidere sull'incidenza della malattia in maniera diretta.

Dobbiamo fare lo sforzo, perchè il decisore sanitario (locale o nazionale) ce lo chiede quasi sempre, di valutare il rapporto tra le risorse impiegate e i risultati. L'epidemiologia ci da gli elementi per farlo, lavora congiuntamente all'economia sanitaria che deve inserire i computi economici del problema. Molta gestione in sanità è basata su parametri economici: le terapie e i ricoveri costano; non abbiamo risorse infinite da dedicare alla sanità.

5. È una fase operativa. Ho identificato il problema, ho selezionato il metodo per ridurlo. La fase 5 lo attua cercando di arrivare all'obiettivo di ridurre l'impatto di quella malattia.

6. Il sistema di sorveglianza deve essere in grado di dirci se, dopo un congruo periodo (che dipende da situazione a situazione), si può arrivare ad una situazione complessiva migliore.

Dunque, questa diapositiva ci fa capire come l'epidemiologia può aiutare la programmazione sanitaria e in che modo leghiamo questi strumenti utili e indispensabili per poter far bene l'approccio terapeutico.

3 2a lezione di epidemiologia metodologica

3.1 Cronaca

La Legionella è un microrganismo che si annida normalmente in tubature, condutture, filtri. L'ipotesi che ci fosse la Legionella nelle torri di raffreddamento è abbastanza plausibile. Non è però ancora chiusa l'indagine. I casi sono diventati 38 ed i morti sono rimasti 2. I casi ricoverati sono in via di miglioramento perchè la Legionella è sensibile agli antibiotici. Ci devono essere un po' di accorgimenti per quanto riguarda l'acqua, ma solo dal punto di vista delle vaporizzazioni, perchè la Legionella ha una trasmissione aerea e non gastrointestinale.

La volta scorsa abbiamo parlato dei sistemi di sorveglianza e delle fonti dei dati. Per quanto riguarda i dati, l'epidemiologia opera in due direzioni:

1. **APPROCCIO DESCRITTIVO** ai fenomeni sanitari
2. **APPROCCIO ANALITICO** dove l'epidemiologia è chiamata a identificare le cause ed i fattori di rischio

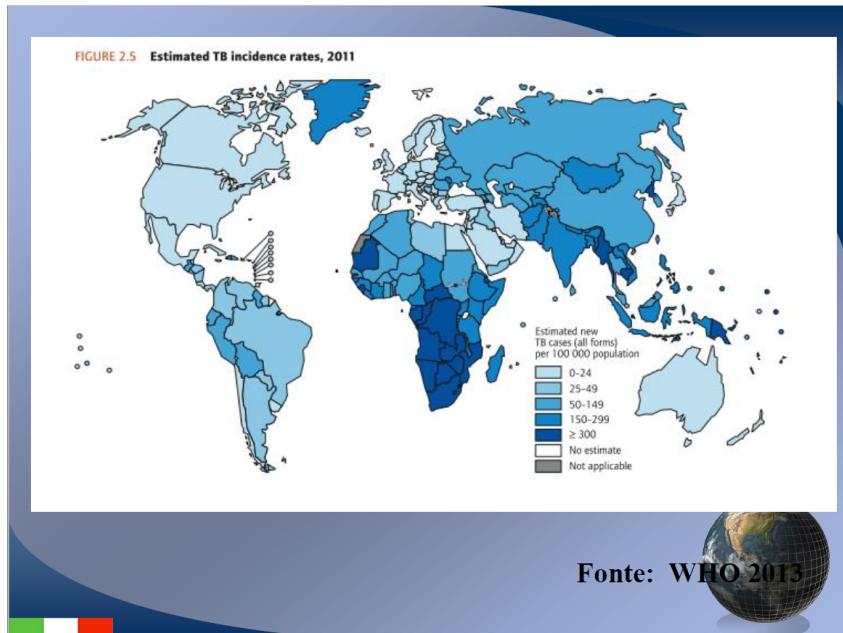
Venendo all'esempio di Parma, il dato descrittivo è il numero di casi di Legionellosi: 38. Questo numero però identifica il fenomeno epidemico, ma non ci dice nulla su quelle che possono essere le cause. Da che cosa deriva l'indagine epidemiologica analitica? Dal fatto che 35 di quei 38 casi erano concentrati in una determinata zona della città. Questo porta ad identificare che in quell'area c'è un problema. Che siano le torri o no, lo vedremo, ma il problema evidentemente è in quell'area.

Nel 1874 a Londra ancora non si sapeva da cosa fosse causato il Colera e così qualcuno diceva mangiando, altri bevendo, altri ancora respirando quelli che venivano chiamati miasmi, cioè arie cattive maleodoranti. Ad un certo punto, un medico di famiglia Inglese, il Dott. Snow, identificò che la maggior parte dei casi si era verificata attorno ad una pompa vicino a Piccadilly (non c'era ancora l'acqua corrente nelle case e si andava ad attingere alle pompe in strada). Capì che i casi di Colera derivavano dall'assunzione dell'acqua attinta da quella pompa. Si identificò l'epidemia di colera 5 anni prima che fosse identificato a Parigi, da Pasteur, il vibrio del Colera, che è l'agente eziologico. Questo per dire che l'epidemiologia a volte identifica il problema anche in assenza della conoscenza del meccanismo biologico. Nel caso della Legionella si sa tutto e bisogna solo accertarsi che il patogeno sia in quel determinato punto.

Quindi l'approccio *descrittivo* sono le fotografie delle situazioni: CHI, COSA, QUANDO, DOVE. Uno dei modi con cui affrontiamo questo approccio può essere così definito: stima di nuovi casi di tubercolosi per 100.000 all'anno, nelle diverse parti del mondo. Bisogna ricordarsi che quando si scrive un lavoro scientifico, un rapporto, si devono privilegiare le tabelle; quando si va ai congressi, si privilegiano le diapositive. Come si può descrivere questa tabella?

I paesi con più di 300 casi per 100.000 sono Africa Subsahariana, qualche area del Sud est asiatico e la ex Unione sovietica. In realtà un po' di TBC c'è in tutti i paesi del mondo. Non è una situazione epidemica, ma endemica, con picchi diversi. Questo è il classico approccio descrittivo al problema.

Se ci spostiamo alla seconda funzione dell'epidemiologia e cioè all'approccio *analitico*, andiamo a fare un'operazione leggermente diversa, che è quella di identificare un'esposizione, che noi definiamo così ma in realtà può essere una caratteristica individuale, una genetica, un fattore di rischio o ambientale ecc. General-

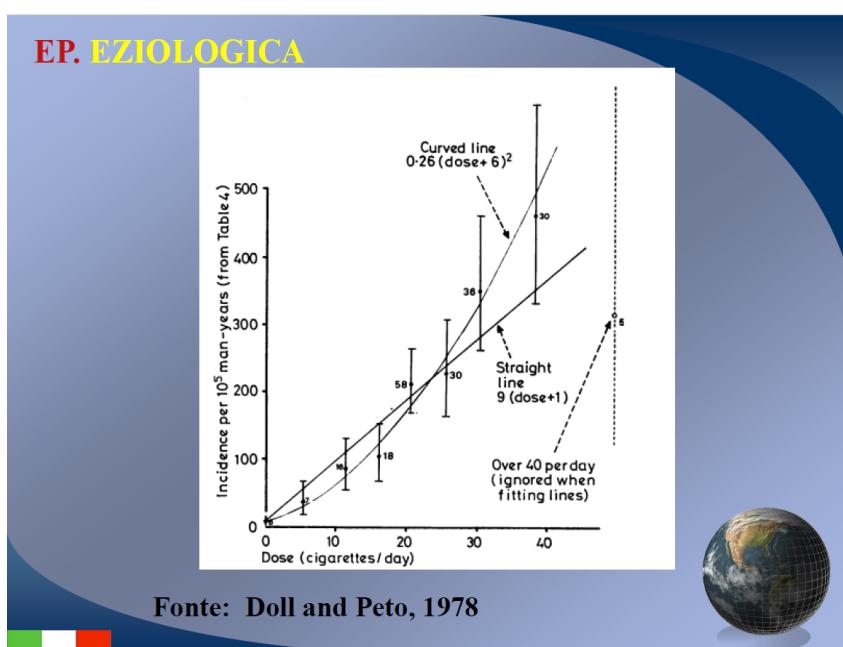


mente noi diciamo esposizione e misuriamo l'outcome e quindi l'effetto, cioè la presenza e insorgenza della malattia. Di esempi ce ne sono tantissimi.

Ad es. **ESPOSIZIONE:** SINDROME METABOLICA, FATTORI EREDITARI, ALIMENTAZIONE, SOVRAPPESO O OBESITÀ---> **MALATTIA:** DIABETE.

Vedremo poi quali sono gli studi che ci permettono di fare questa associazione, ma per il momento deve essere chiaro che l'approccio è analitico.

Quando si va a valutare l'esposizione al fumo, si hanno dei risultati così belli che i grafici vengono altrettanto bene a scopo didattico. In questo caso abbiamo:



Sull'asse delle ascisse il numero di sigarette al giorno e in ordinata l'incidenza, quindi la frequenza delle malattie cardiovascolari $\times 10^5$. I puntini e le linee rappresentano i valori ed i limiti di confidenza. Le rette sono le rette di correlazione. Al di là dei tecnicismi noi vediamo che all'aumentare dell'esposizione, c'è un aumento dell' outcome e quindi del rischio cardiovascolare.

Nei fattori di rischio c'è sempre una correlazione lineare DOSE-RISPOSTA? Quasi sempre. Normalmente più siamo esposti, più rischiamo, con qualche eccezione però. Ad esempio l'alcool. Se misuriamo l'alcool e gli effetti cardiovascolari, notiamo che per piccole quantità di alcool assunto, non solo non c'è effetto aggravante,

ma addirittura, per una ragione legata alla presenza di un maggior numero di lipoproteine ad alta densità, l'alcool a modiche esposizioni può essere un fattore protettivo per gli eventi cardiovascolari maggiori. Per piccole quantità si intende mezzo bicchiere di vino a pasto. In questo caso avremo una curva a U e non una retta lineare. Avremo che, per piccole quantità, ci sarà un calo del rischio, via via salendo, un rischio aumentato.

3.2 Misure di frequenza di malattia

Misure di frequenza di malattia

Occorre definire 3 elementi:

- Il numero di «casi»
- La numerosità della «popolazione a rischio» da cui i casi sono originati
- Periodo di tempo durante il quale si raccolgono i dati



Vediamo ora quali sono le **misure di FREQUENZA** di un EVENTO SANITARIO che per comodità qui chiamiamo malattia, ma potrebbe essere morte, insorgenza di sintomi e così via.

Normalmente, misuriamo il numero di eventi in questo modo: numero di nuovi casi per 100.000 abitanti, ma ci deve essere l'unità temporale che nella maggior parte dei casi, per le misure epidemiologiche, è un anno . Non è però sempre così, perchè, se misuriamo una tossinfezione alimentare, abbiamo un periodo di incubazione talmente breve, che potremmo calcolare l'incidenza settimanale o giornaliera. Più frequentemente però, i dati epidemiologici, hanno l'incidenza annua.

Questo dato, tratto dal registro dei tumori di Parma, significa che, ogni anno, abbiamo 94,6 casi di tumore al colon-retto per 100.000. Quindi, se la provincia di Parma ha più o meno 400.000 abitanti, ci aspettiamo più o meno circa 379 casi di tumore al colon. Questo è un dato descrittivo che ha una duplice funzione: da un lato valutare l'incidenza e vedere se nel tempo sale, scende o rimane uguale; dall'altro è utile per sapere cosa aspettarci, ovvero che la rete ospedaliera di Parma deve essere pronta a gestire ogni anno 379 casi di tumore al colon retto. Può sembrare una cosa non rilevante ,ma è invece fondamentale per organizzare le chirurgie. Si spera sempre che i casi scendano, ma potrebbero anche salire e nel caso del colon-retto i casi sono in continua ascesa. Perchè? Una parte è legata al fatto che sta aumentando la popolazione anziana e questo è un tumore che tende a svilupparsi nell'età avanzata (ha il suo picco a 60 anni); un'altra è legata all'introduzione di un elemento più raffinato per il quale oggi contiamo più casi: lo SCREENING, la diagnosi precoce; ed infine ci sono fattori di rischio che incidono e fanno aumentare questa patologia.

Esiste oggi un programma di screening per la ricerca di tumore al colon-retto che si effettua tramite la ricerca di sangue occulto nelle feci ed è richiesto dai 50 ai 70 anni con frequenza biennale. Andando a fare centinaia o migliaia di questi test, ogni tanto trovo un tumore non diagnosticato e ancora in fase precoce. Alla ricerca del sangue occulto, se positivo, segue la colonscopia. Identificato il tumore, lo opero. Ovvivamente questo conta uno come caso, ma ha una prognosi decisamente migliore rispetto a quando il paziente viene perchè ha dei sintomi. Così però, mi aumenta l'incidenza. Quando inizio un programma di screening devo mettere in conto che avrò un aumento dell'incidenza e che questo è un artefatto, dovuto al fatto che anticipo la diagnosi. C'è anche qualcuno che si chiede: se identifico un tumore di 1 cm, siamo certi che questo maturerebbe fino a dare dei sintomi e porterebbe a morte il paziente? Questo non si sa. Però se trovo un tumore maligno lo devo

Misure di frequenza di malattia

Esempio:

L'incidenza del tumore al colon-retto
nella popolazione maschile a Parma è

94,6 nuovi casi → *casi*
per 100.000 → *pop a rischio*
per anno → *tempo*

Fonte: Registri Tumori, 2012



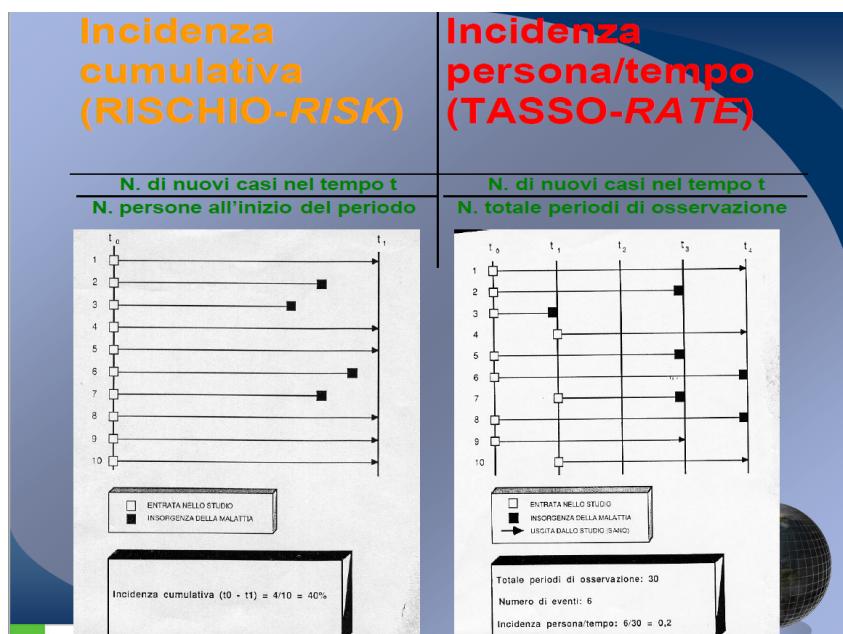
eliminare. Anche perché c'è un rischio di metastasi che è direttamente proporzionale alle dimensioni della neoplasia, quindi prima la prendo, più piccola è, migliore sarà la prognosi. Questo vale anche per la diagnosi precoce del tumore al seno. Tutto ciò fa lievitare l'incidenza dei tumori. Però qualcosa di positivo c'è perché, mentre sale l'incidenza del tumore al colon-retto, la mortalità cala.

Vediamo le **MISURE DI FREQUENZA** di una malattia.

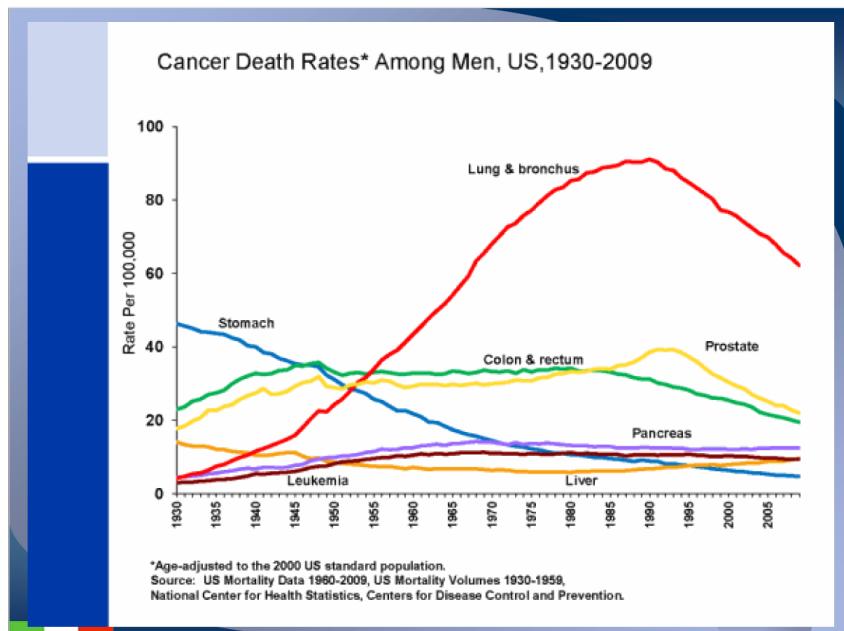
Se misuriamo il numero assoluto di casi, questo non ci da risposte per poter fare un'analisi comparativa con altri paesi. Abbiamo bisogno di un denominatore. Contare i casi di per sé interessa poco, a meno che non si tratti di una situazione come l'epidemia di legionellosi, in cui normalmente la base è zero casi e quando inizia ad averne 10, 20, 30, mi rendo conto dell'impatto che può avere la patologia. Normalmente si lavora con due misure:

1. **INCIDENZA:** numero di nuovi casi in un intervallo di tempo prestabilito.

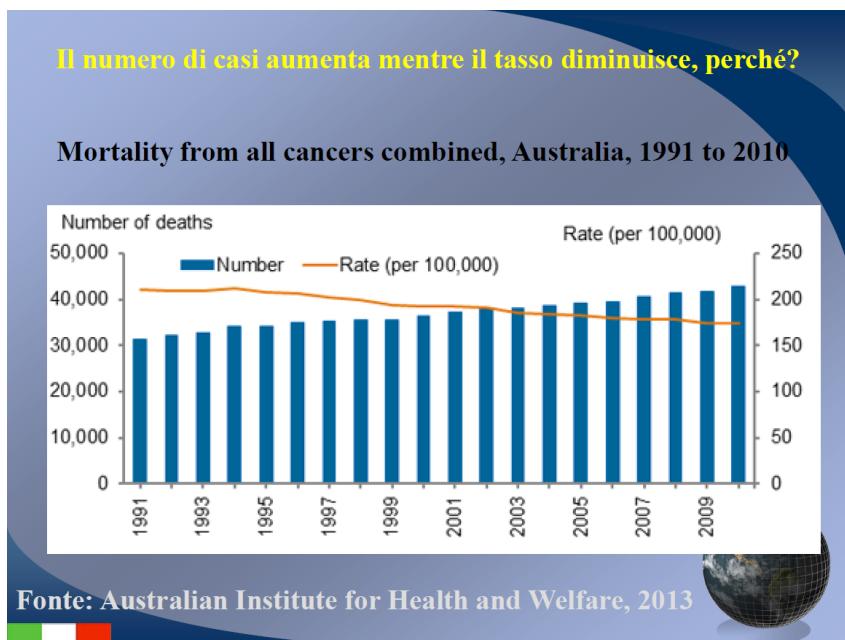
E' una misura dinamica. Se vogliamo complicarci le cose, dobbiamo fare un'ulteriore precisazione. Dobbiamo parlare di **INCIDENZA CUMULATIVA** e **TASSO PERSONA-TEMPO**.



Il caso più semplice (incidenza cumulativa) mostra: 10 persone (il numero è indifferente), un intervallo di tempo e un numero di casi che insorgono in quel periodo. In questo caso 4 su 10 => numero di nuovi casi 4, persone all'inizio 10, incidenza del 40% nell'intervallo, che facciamo conto sia un anno. Un caso del genere si ha quando prendiamo un numero limitato di soggetti, li seguiamo dall'inizio di una certa età, data una certa esposizione ecc.. è un gruppo chiuso di pazienti. Quando noi lavoriamo sulla popolazione però, non abbiamo mai a che fare con gruppi chiusi, perchè in una popolazione c'è gente che muore, che nasce, che migra. Non ho mai un denominatore fisso e bloccato e allora devo fare un'operazione di approssimazione: anzichè valutare X soggetti e il numero di casi in quei soggetti, valuto le unità di tempo. Quindi il soggetto A ce l'ho per 4 anni ---> 0 casi per 4 anni. Nel secondo caso ho che, al terzo anno, insorge la malattia. In realtà ho avuto la persona a rischio per 3 anni, ma quando si ammala non è più a rischio di riammalare perchè di solito la malattia si prende una volta sola: malattia infettiva---> sviluppo l'immunità, malattia cronica---> quando la prende ce l'ha per sempre. Noi lavoriamo facendo il numero di nuovi casi diviso per il periodo di osservazione. Quindi il dato di incidenza è quello che viene fuori nelle statistiche perchè, quando lavori su una popolazione, non ho mai la coorte stabile. Tanto è vero che per calcolare il denominatore delle popolazioni si usa il dato al 30 giugno e non al 1 gennaio o al 31 dicembre, perchè se c'è un movimento demografico, andando a prendere a metà del periodo, ho una buona approssimazione di quante sono le persone a rischio in quell'anno. I movimenti demografici normalmente sono lenti, però, per essere precisi, scelgo quel periodo. Quindi alla fine avrò incidenza persona-tempo, numero di casi, divido a periodi e lo 0,2 (della diapositiva in alto, incidenza persona-tempo) significa 20%. Ma rispetto a cosa? non alle persone, ma rispetto all'anno. Quindi ciascun soggetto sano che sta un anno, ha il rischio del 20% di sviluppare la malattia. Il concetto non cambia, è solo un modo diverso di applicare il tasso di incidenza. Questi dati sono di mortalità: incidenza intesa come morte non come casi di malattia. Il tasso di mortalità non è altro che un tasso di incidenza in cui l'evento non è l'insorgenza della malattia ma è la morte del soggetto. Noi diciamo tasso e questo evoca un interavallo temporale. Siamo nell'ambito dell'epidemiologia descrittiva.



Questo dato, riferito agli Stati Uniti, ci dice il tasso di mortalità per singoli tumori. Dal 1930 al 2010 vediamo un grande picco di tumori polmonari che poi è andato calando dagli anni '90 in poi. Notiamo un calo drastico del tumore allo stomaco dagli anni '30. I dati di mortalità sono più attendibili e vanno indietro nel tempo molto più dei tassi di incidenza, maggiormente difficili da calcolare, perchè mentre sulla fonte dei dati la scheda di morte c'è sempre, sull'incidenza potremmo non avere tutti i dati. Per il colon-retto notiamo un calo, ma stiamo parlando di mortalità. Se avessimo i dati di incidenza, noteremmo un aumento. Leucemia e tumore al pancreas sono in crescita. Il tumore alla prostata ha un andamento ondulante. E' sempre bene avere presente il numero di casi, ma non bisogna focalizzarsi solo su quelli, bensì sull'incidenza. E perchè questo? Perchè ci fa capire che, se mettiamo insieme le mortalità per cancro (questi sono dati australiani), possiamo avere numero assoluto in aumento e l'incidenza in diminuzione. A noi non interessa il numero assoluto perchè, se aumenta la popolazione, avremo più casi e non è detto che ci sia un'incidenza maggiore. Dunque, in teoria, se la popolazione rimanesse la stessa, il numero di casi avrebbe un trend identico all'incidenza, ma siccome la popolazione cambia, si può vedere la situazione in cui il numero di casi aumenta e l'incidenza diminuisce.



A quale credere? se sto facendo lo studio epidemiologico devo guardare l'incidenza, ma se sto organizzando i servizi sanitari per curare i malati, mi interessa il numero assoluto.

2. PREVALENZA: rapporto tra i casi esistenti e la popolazione totale.

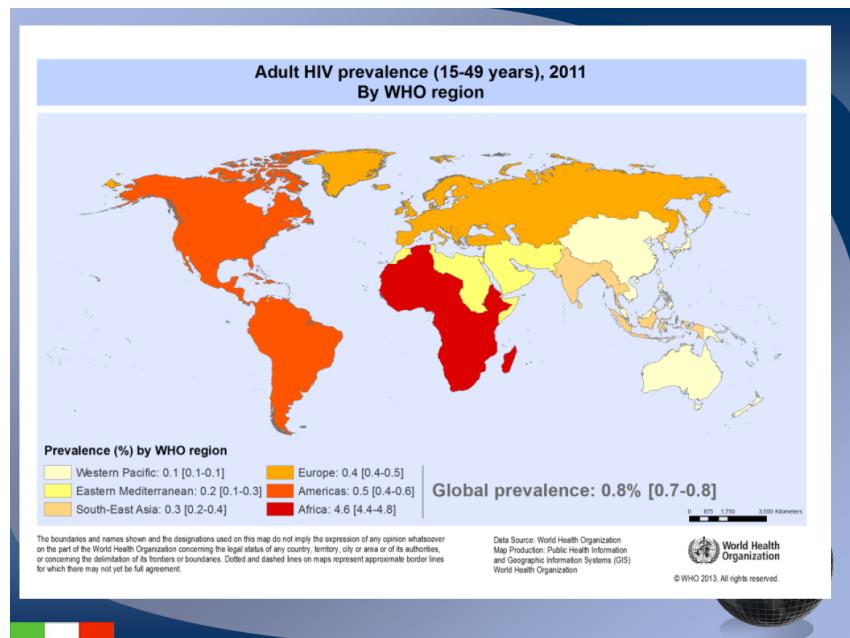
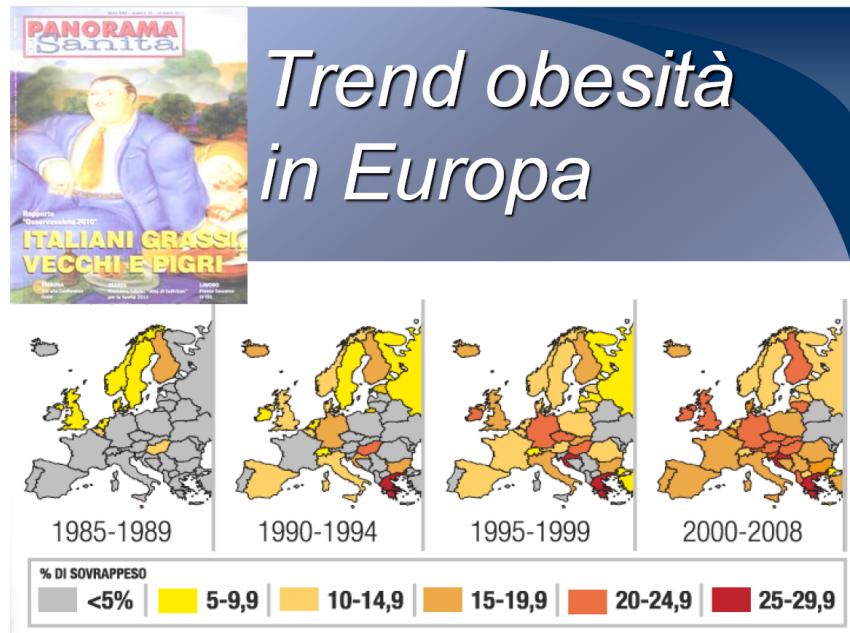
L'incidenza è un film, non è una misura istantanea, perchè devo sempre avere un riferimento temporale. Non ci può essere un'incidenza puntuale. Ci deve sempre essere la misura tempo che convenzionalmente per le malattie è l'anno. Un po' come quando misurate la velocità. Misurate km/h, m/s, c'è sempre l'intervallo temporale. La prevalenza invece è una fotografia istantanea e fotografica la situazione esistente: numero di casi di malattia, numero di esposti ai fattori di rischio...

Se faccio alzare la mano qui dentro a chi ha il raffreddore e mi alzano la mano in 10, mettiamo che siete in 100 ---> ho la prevalenza del raffreddore del 10%. Altro esempio: chi fuma? si alzano 25 mani. In questo caso ho la prevalenza del 25%.

Classico dato di prevalenza: nell'annuario statistico 2012 si indica che è diabetico il 5,5% degli Italiani, valore leggermente più alto nelle donne rispetto agli uomini; o ancora, secondo uno studio dell'OMS il 25%-79% degli adulti risulta in sovrappeso e il 5-30% obeso. Sono fotografie istantanee delle situazioni che hanno un loro significato di rilievo istantaneo, che può essere ripetuta nel tempo. Se io fotografo la situazione del sovrappeso in diversi anni, potrei arrivare a scoprire differenze di un certo significato. Ad es .dagli anni '80 agli anni 2000, il sovrappeso è aumentato con tutte le conseguenze che esso può comportare. Questo è un dato di prevalenza.

C'è un'immagine interessante che descrive gli Italiani come vecchi, grassi e pigri. Se ci chiediamo quanti Italiani svolgono attività motoria o sportiva, troviamo dati che imbarazzano. Meno del 50% degli italiani svolge attività motoria o sportiva, il che vuol dire che abbiamo un popolo sedentario. Il problema riguarda anche i bambini e questo è un fatto più pericoloso. Infatti il tessuto adiposo si sviluppa in certi momenti della vita e quindi l'obesità iperplastica porta un bambino grasso a diventare potenzialmente un adulto grasso. Un soggetto con elevato numero di cellule adipose se le tiene come corredo della malnutrizione dell'infanzia e della preadolescenza. Se si guardano i bambini d'estate si nota subito come un gran numero sia in sovrappeso, se non addirittura obeso. Si può dire che abbiano un elevato BMI (parametro che incrocia l'altezza e il peso e determina la situazione di normopeso, sovrappeso e obeso). C'è uno studio che dimostra che i proprietari di cani ammalano meno di infarto o di malattie cardiovascolari, perchè questi, bello o brutto che ci sia, devono farsi qualche centinaio di metri al giorno per portare fuori l'animale. Queste persone sono obbligate a farsi almeno un km al giorno. Ovviamente, sapendo che il bilancio calorico è fatto da entrate e uscite, mangiando di più (per un fatto culturale e sociale), l'attività motoria dovrebbe essere adeguata. C'è dunque il problema di iperalimentazione ma anche di attività motoria scarsa.

Prendiamo un altro esempio di prevalenza come quello dell'infezione da HIV negli adulti, popolazione dai 15 ai 49 anni. Questa è una bella fotografia che ci dice che oggi, la prevalenza di soggetti HIV nel mondo è 0.8%. Ma non è uguale dappertutto. In Europa è 0.4%, nelle Americhe 0.5%, in Africa 4.6%. Alcuni paesi come Australia, Nuova Zelanda, Giappone e Cina sono allo 0.1%.



Ci sono poi i big killers che a livello mondiale fanno più morti e per cui non esistono i vaccini: HIV, TBC e MALARIA. Un milione di morti o poco meno la malaria e più o meno uguale le altre due patologie. Questi sono dati di prevalenza, ma se andiamo a vedere l'incidenza, soprattutto per categoria, scopriamo quali sono i principali fattori di rischio e le principali categorie, in modo da contenere le patologie. Ad es. in Africa i modi con cui si trasmette HIV sono 2 ancora: rapporti sessuali non protetti e trasfusioni di sangue non controllato.

La botte è stata messa non per capire la differenza incidenza-prevalenza, ma per comprendere un altro fenomeno. Quando siamo davanti a dati epidemiologici, dobbiamo porci un problema: come si cessa di essere un caso di malattia? o si guarisce o si muore. Per assurdo, se ci fosse una malattia con letalità del 100% in tempi rapidi, avrei incidenza quello che è, ma prevalenza 0, quindi una persona appena ammalata morirebbe (caso limite la rabbia). La rabbia non è curabile, ma è prevenibile. Addirittura per la rabbia si può fare un vaccino post esposizione, perché ha un periodo di incubazione molto lungo. La rabbia è un problema di sanità pubblica da trattare, ma oggi non dovremmo più avere morti di rabbia. In realtà ne abbiamo pochi e solo nei paesi in cui non si fa profilassi post esposizione. Date queste premesse, la prevalenza della rabbia è zero, perché come ci si ammala si muore. Prendiamo il diabete e facciamo conto che la sua incidenza negli ultimi 30 anni non sia cambiata, anche se in realtà non è proprio così. L'acqua che entra nella botte è sempre quella, il rubinetto della guarigione nel diabete non c'è perché chi lo ha se lo tiene per sempre, la letalità è calata negli anni perché noi, da vent'anni a questa parte, il diabetico lo riusciamo a curare molto bene dandogli insulina. La

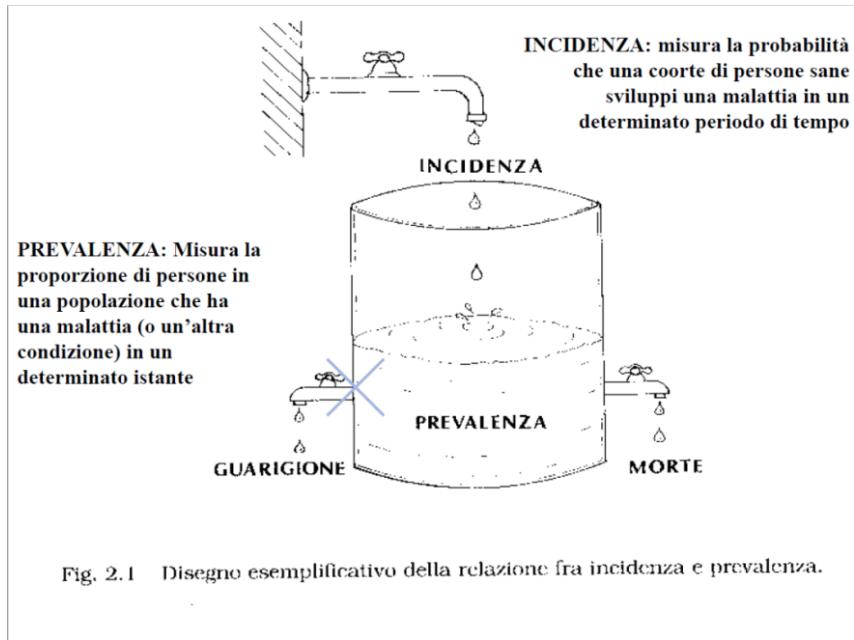


Fig. 2.1 Disegno esemplificativo della relazione fra incidenza e prevalenza.

qualità della vita cala un po', ma il paziente riesce a sopravvivere a lungo. Cosa mi aspetto dalla botte se riesco a stringere il rubinetto della mortalità ed è chiuso quello della guarigione? A parità di incidenza mi aspetto che aumenti la prevalenza. L'incidenza stabile con la prevalenza in aumento non è negativo come dato. Questo dato ci dice che si muore meno, quindi curo meglio il diabete. Se voglio monitorare nel tempo l'andamento di una malattia, calcolo l'incidenza. Ma la prevalenza mi serve per capire quanti casi sono e quindi prevedere la preparazione di ambulatori, farmaci e personale sanitario adeguato.

3.2.1 Misure epidemiologiche descrittive

Misure Epidemiologiche descrittive

- TASSO DI MORTALITÀ'**
Rapporto tra numero di morti in un determinato periodo e popolazione residente a metà di quel periodo
- TASSO DI NATALITÀ'**
Rapporto tra numero di nati vivi in un determinato periodo e popolazione residente a metà di quel periodo

Istat
Istituto Nazionale di Statistica

ISTAT 2011
Tasso di natalità : 9,1 per mille
Tasso di mortalità : 9,7 per mille

La mortalità è un'incidenza in cui l'evento è la morte della popolazione. La natalità è sempre un tasso di nati vivi rispetto ai residenti in quel periodo. Il tasso di natalità in Italia all'ultimo censimento del 2011 è 9.1 x 1000, la mortalità 9.7 x 1000. In Italia in questo momento muoiono più persone di quante ne nascono, però la popolazione è sempre di 60.000.000 e questo grazie all'immigrazione.

Misure Epidemiologiche descrittive

- TASSO DI FECONDITÀ GENERALE**
Numero di nati vivi in rapporto alla popolazione femminile fertile

Istat
Istituto Nazionale di Statistica

ISTAT 2011:
Il numero medio di figli per donna IN Età FERTILE: 1,42.
La fecondità nazionale continua a essere concretamente sostenuta dal contributo delle donne straniere (2,07 figli contro 1,33 delle italiane).

Se poi andiamo a misurare i tassi di fecondità (numero di nati vivi in rapporto alle donne in età fertile), l'Italia è a percentuali dell'1.2, con % sotto l'1 per gli italiani e superiori per gli stranieri. La fecondità nazionale continua ad essere concretamente sostenuta dalle donne straniere con 2.07 figli rispetto alle Italiane con 1.33.

L'ultimo gruppo di misure descrittive sono rappresentate in questa immagine:

Misure Epidemiologiche descrittive

- TASSO DI MORTALITÀ INFANTILE**
Rapporto tra numero di bambini morti nel primo anno di vita e numero totale nati vivi nello stesso anno

		MORTALITÀ INFANTILE	
		MORTALITÀ NEONATALE	MORTALITÀ POST-NEONATALE
		PRECOCHE	TARDIVA
		MORTALITÀ PERINATALE	
		NATIMORTALITÀ	
2 ^a SETT.	NASCITA	1 ^a SETT.	4 ^a SETT.
		1 ANNO	

Ci sono alcune situazioni in cui il dato epidemiologico mi serve per indagare alcuni fenomeni. Se prendo la **mortalità perinatale**, questa prende in considerazione le morti fetali più le morti nella prima settimana di vita. La **nati-mortalità** tutte le morti fetal. La **mortalità infantile**, i morti nel primo anno di vita, che a sua volta può essere scorporata in **mortalità neonatale** nel 1^o mese e **post neonatale** dal 2^o al 12^o mese. La stessa mortalità neonatale si divide in **PRECOCE** nella 1^o settimana e **TARDIVA** dalla 2^o alla 4^o settimana di vita. Tutti questi tassi sono importanti per capire la mortalità e in più essendo specifici per alcune categorie ci dicono diverse cose. La mortalità infantile ad esempio è un indicatore molto preciso della situazione igienico-sanitaria dell'area per cui noi calcoliamo il tasso. In Italia è il 5 X 1000, in Africa il 40 X 1000. La mortalità perinatale che analizza l'ultimo periodo di gravidanza e la prima settimana di vita, è un indicatore dell'assistenza al parto ed alla gravidanza. Se trovo una mortalità perinatale alta, significa che c'è qualcosa che non funziona nell'assistenza al parto stesso. In questo caso muoiono per malformazioni fetal, nella mortalità infantile si

muore per malattie infettive. La causa più comune di mortalità infantile in Italia è la SIDS o comunemente detta morte in culla. Abbiamo talmente ridotto tutte le cause di morte per altre ragioni, che è rimasto un 1,5 x 1000 su 5 legato a questa SIDS di cui in realtà non si conosce bene l'origine. Sono arresti cardiaci improvvisi ed inaspettati.

3.3 Misure di effetto



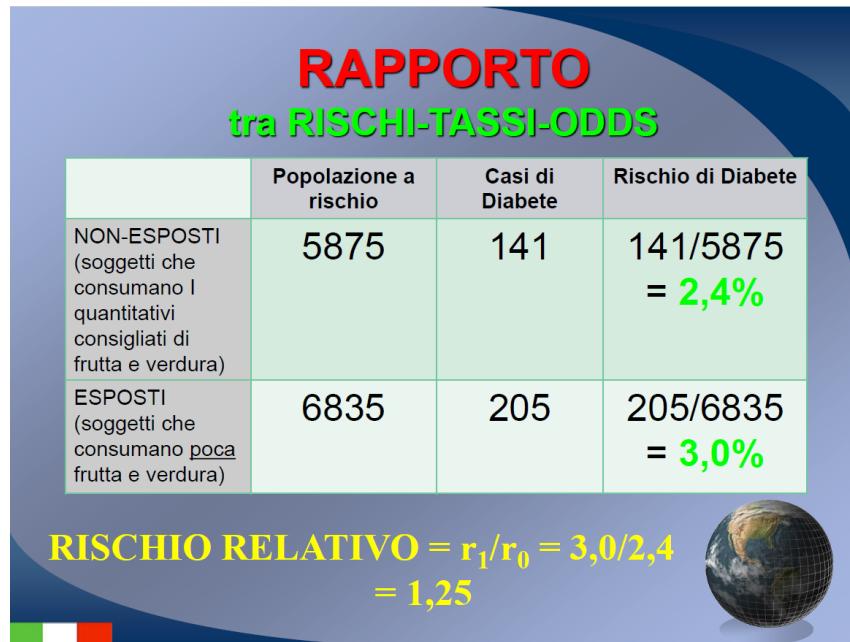
Veniamo ora alle **MISURE DI EFFETTO**: misurano il ruolo che possono avere le esposizioni.

Genericamente, sono confronti tra frequenze di malattie in gruppi diversi. Abbiamo visto prima che ci sono le esposizioni. Se vogliamo valutare il ruolo di un'esposizione e se questa è collegata o no ad una malattia, dobbiamo avere un secondo gruppo per calcolare la stessa misura, l'incidenza, in chi non è esposto. Quindi se voglio calcolare il rischio di tumore nei fumatori rispetto ai non fumatori, calcolerò l'incidenza nel primo e nel secondo gruppo, per poter arrivare ad una misura che si chiama **RISCHIO RELATIVO**.

Il rischio relativo è l'incidenza negli esposti, diviso l'incidenza nei non esposti. Si chiama r_1/r_0 . Se gli esposti hanno la stessa incidenza dei non esposti, il risultato sarà 1. Non verrà mai l'1 preciso perché c'è la fluttuazione statistica. Mi aspetto un numero vicino a 1 e comunque, con le tecniche statistiche dei limiti di confidenza che includono l'1, e che ci fanno capire come ci può essere una fluttuazione, ma comunque stiamo intorno all'1, che significa nessun effetto. Quando ho un rischio relativo superiore a 1, il 7 del fumo ad esempio, cosa significa? Che i fumatori hanno un rischio di ammalare di tumore superiore di 7 volte ai non fumatori. Ci sono anche i tumori al polmone non associati al fumo, ma chi fuma ha un rischio maggiore, anche in proporzione alla quantità di sigarette fumate. Il fumo ha effetti a lungo termine. Il tempo di latenza per un effetto grave nel fumatore è di 15-20 anni. Chi fuma a 20 anni non ha l'evento sanitario a 25, ce l'ha a 45. L'epidemiologia attraverso studi sofisticati ci ha detto un'altra cosa. L'ex fumatore non va a zero come rischio subito, ma va a zero dopo 15 anni. Se il fumatore di adesso (23 anni) smette, a 40 anni torna al rischio dei non fumatori. Il benefit è che il fumatore di 20 anni rischia 7 volte in più, ma 7 volte in più di una quota bassissima. Dallo 0.1×100.000 diventa 0.7×100.000 . I tumori al polmone a 20 anni sono rarissimi e quindi c'è un maggior rischio relativo, ma un valore insignificante in termini di rischio reale. A 40 anni le cose iniziano a cambiare. Questo per dire che se l'abitudine viene dismessa presto, probabilmente in termini assoluti, il rischio aggiuntivo del fumo a 20 anni è molto limitato. Molto diverso è quando il rischio si attesta a 1.1. C'è una controversia epidemiologica sulla pillola e l'aumento del rischio del tumore al seno. Quando arriva uno studio che prova che il rischio relativo di 1.1 è reale, in commercio c'è già una pillola con dosaggi minori e quindi si dice che quello è il risultato della pillola di vecchia generazione. Qualche volta abbiamo a che fare con risultati <1. In questo caso non abbiamo a che fare con fattori di rischio, ma l'esposizione è protettiva. Se inserisco il numero di chilometri percorsi al giorno ed il rischio cardiovascolare, mi verrà un risultato negativo e cioè camminare



è un fattore protettivo e non un fattore di rischio. Un esempio clamoroso: rischio relativo di 31 ---> soggetti affetti da HIV hanno 31 volte più probabilità di ammalare di polmonite di soggetti sani. E' chiaro il perchè: HIV immunodeprime e ciò favorisce lo sviluppo di patologie infettive. In uno studio condotto in Portogallo, il rischio di basso peso alla nascita è 2 volte maggiore nelle famiglie a basso reddito rispetto a quelle ad alto reddito. Il rischio relativo è 2. Poi il fenomeno è da studiare nella sua interezza, valutando se ci sono fattori di confondimento, perchè non è detto che il rischio relativo fornisca il risultato (come mai pesano meno questi neonati? vengono nutriti meno? peggio?...).



Guardiamo ora la popolazione a rischio per i casi di diabete. I non esposti sono i soggetti che consumano adeguati quantitativi di frutta e verdura, gli esposti quelli che non lo fanno. La differenza c'è, anche se non macroscopica. Questo ci permette di individuare la frutta e la verdura come fattori protettivi o la loro assenza come fattori di rischio. Il rischio relativo è di 1.25. Per tutti questi rischi bisogna poi calcolare i limiti di confidenza, questione che attiene alla statistica. Tanto più ampio è il campione, quanto più le fluttuazioni saranno minori. Su 10 casi le fluttuazioni saranno più ampie perchè ci possono essere 20 casuali che influenzano i dati.

Fin qui abbiamo parlato di associazioni statistiche che indirizzano verso una certa ipotesi, la quale è però da confermare, perchè ci possono essere due generi di interferenze esterne: quelli che vengono chiamati **BIAS**

e FATTORI DI CONFONDIMENTO.

• Il bias è una *distorsione* perchè a volte sono errori di rilevamento, a volte di conduzione dello studio, altre volte contingenti legati al tipo di studio. Ad es. quando facciamo uno studio caso-controllo e cerchiamo i fattori di rischio delle malformazioni congenite nelle donne che partoriscono bambini malformati rispetto a donne che partoriscono bambini sani e andiamo a fare l'anamnesi, la categoria delle donne che hanno partorito un bambino malformato, ricordano tutto quello che hanno fatto in gravidanza, mentre le altre ricordano molto meno. Qui noi allora possiamo avere quello che in gergo tecnico è chiamato **RECALL BIAS**. Questo non è un errore, ma è una situazione per cui nel rilievo vedo che un gruppo di soggetti ricorda meglio. Quando farò l'analisi dei risultati, quel gruppo risulterà aver riferito un certo elemento che è classificato fattore di rischio, ma che in realtà magari non lo è, perchè nell'altro gruppo c'è una sottostima nella raccolta del dato. Questo è il motivo per cui li chiamiamo bias e non errori.

• Il fattore di confondimento è un altro elemento importante. Se valuto l'andamento di un tumore nei lavoratori di un'azienda rispetto alla popolazione generale e nell'azienda la prevalenza dei fumatori è doppia rispetto alla popolazione generale, trovo sicuramente un rischio relativo significativamente maggiore a uno e quello non è necessariamente legato all'azienda, ma magari solo al fatto che lì ci sono abitudini individuali diverse. Il ruolo del fumo in questo caso è un fattore esterno che influenza l'interpretazione, è un fattore di confondimento. Se quando studio i lavoratori di un'azienda, calcolo anche la prevalenza del fumo nella stessa rispetto alla popolazione generale, il confondimento in fase di analisi dei dati lo posso eliminare.

Dopo aver definito la presenza di bias, come facciamo a capire se l'associazione è causale o no? Cioè se effettivamente abbiamo a che fare con un'esposizione che aumenta la probabilità? Dobbiamo andare per deduzione, vedere se c'è un rapporto temporale tra esposizione ed effetto, se c'è plausibilità biologica (attenti perchè a volte i meccanismi non li conosco), la consistenza dei diversi studi (se più studi portano allo stesso risultato).

Riassumendo: il rischio relativo ci dà la misura dell'associazione; questa associazione per poter essere ipotizzata come causale richiede un processo che non è statistico, ma è logico. Questo è il motivo per cui l'epidemiologia è molto legata alla medicina. Non basta la statistica pura.

4 Disegni di Studio

4.1 La ricerca scientifica

Il primario interesse dei medici è il beneficio del pz e della comunità. Come ci si arriva? È un processo lungo, che parte dalla ricerca scientifica. Con questa si fa un “focus on the bigger picture”, ovvero si cerca di mettere in un contesto ciò che stiamo cercando con una prospettiva più macroscopica. Per mezzo di questo si arriva al beneficio del pz, questo processo è come la ricerca scientifica e nello specifico la ricerca epidemiologica supporta il beneficio del pz nella clinica di tutti i giorni.

Ricerca scientifica focus on the bigger picture beneficio del pz

Vedremo quindi quali sono gli step di questo processo.

Ci sono ricerche scientifiche di vari tipi, qui ci si concentra sulla ricerca epidemiologica.

4.1.1 La ricerca epidemiologica

La ricerca scientifica permette di arrivare ad **evidenze**, quindi tesi supportate da ricerche dati su popolazioni.

Le evidenze vengono utilizzate per produrre **raccomandazioni**, come le linee guida.

Dalle linee guida si può fare pratica clinica ed organizzazione sanitaria basata sulle evidenze e si raggiunge il fine ultimo, che è il **beneficio del pz e delle popolazioni**.

Ricerca scientifica evidenze raccomandazioni buona pratica clinica beneficio pz e popolazioni

Nell'ambito della ricerca biomedica ci sono 4 livelli:

- dimensione molecolare (biologia, immunologia)
- dimensione dei tessuti e degli organi (istologia, anatomia patologica, quindi indagini di laboratorio sui tessuti)



- dimensione dell'individuo (pratica clinica)
 - dimensione della popolazione (epidemiologia): questa è quella su cui ci si focalizza qui.

Epidemiologia L'epidemiologia si occupa della raccolta e analisi di *dati di popolazione* con un fine che può essere

- DESCrittivo: descrivere la distribuzione dei fenomeni sanitari (es. prevalenza a livello mondiale della malaria)
 - ANALITICO: indagare i determinanti delle malattie (il termine “cause” al posto di “determinanti” è un po’ impreciso, ma può servire per ricordare il concetto)

Si delineano diversi stadi:

1. Study design, ovvero il disegno, la progettazione dello studio epidemiologico
 2. Raccolta dei dati
 3. Analisi dei dati
 4. Interpretazione dei dati

[nel programma di epidemiologia sono previsti 4 argomenti: fonti dati, disegni di studio, analisi dati, interpretazione dati]

Disegni di studio L'epidemiologia raccoglie dati di popolazione, come questi dati vengono raccolti e organizzati è il disegno di studio.

Ad esempio si può fare un disegno di studio per dimostrare l'associazione tra fumo di sigaretta e neoplasia polmonare. Sembra banale, ma è stato dimostrato con studi epidemiologici. Il disegno organizza i dati al fine di rispondere a determinati quesiti di ricerca, in questo caso la correlazione fumo-tumore al polmone.

Caratteristiche dei disegni di studio:

- dipendono dal quesito di ricerca (obiettivo) dello studio
 - sono influenzati dalla *fattibilità*
 - disponibilità di risorse economiche
 - aspetti etici
 - tempo

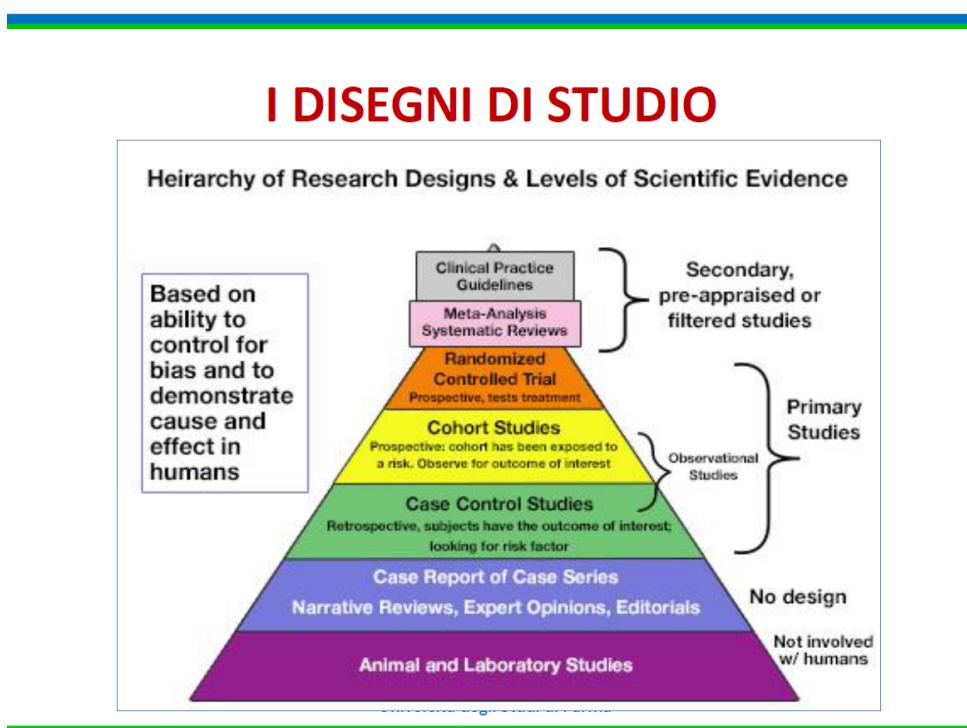
- determinano l'analisi statistica

Perché è importante conoscere i diversi disegni di studio?

1. Pianificare il progetto di ricerca, ad esempio per chiedere fondi o fare una tesi. La conoscenza dei diversi tipi di disegni di studio vi permette di selezionare le popolazioni oggetto di studio, di definire gli outcome di interesse, di raccogliere i dati che sono necessari e pianificare il tipo di analisi.

2. Per individuare i limiti legati a ciascun disegno di studio, che ne condizionano la solidità delle evidenze prodotte.

Questa è la piramide delle evidenze:



Essa suddivide i disegni di studio in base al grado di solidità delle evidenze, alla base ci sono gli studi più deboli e all'apice quelli più solidi (meno limitate da bias ecc).

Classificazione dei disegni di studio Ci sono diverse classificazioni, ma tutte li dividono su 3 livelli:

- *fine*: descrittivo o analitico
- *dati*: aggregati o disaggregati
- *disegno*: osservazionali o sperimentali

dati

disaggregati: di singoli individui

aggregati: di gruppi di individui (ad esempio incidenza tumore alla mammella in Emilia Romagna vs Toscana, confronta gruppi di individui)

disegno (la più classica)

- *osservazionali*: osservare i fenomeni e basta

- *sperimentali*: viene introdotto ai fini della ricerca l'esposizione, la terapia o l'intervento.

I più classici degli sperimentali sono i trials clinici, soprattutto quelli che valutano l'efficacia dei farmaci.

Studi osservazionali A) **Case report** (descrizione di casi clinici) e **Case series** (serie di casi): osservazioni non sistematiche relative a un numero limitato di soggetti.

1. **Case report**: descrizione dettagliata di segni e sintomi e risultati di laboratorio di un caso singolo.

Perché è utile? Potrebbe essere un caso particolarmente interessante che può stimolare la riflessione. Di solito vengono pubblicati casi eclatanti o particolarmente importanti.

Tabella 3.15 – Classificazione e caratteristiche dei diversi studi epidemiologici

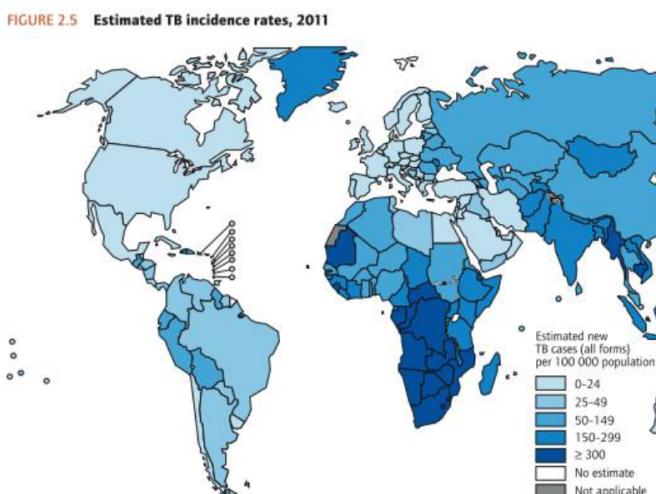
	Tipo di studio	Caratteristiche
Studi osservazionali	DESCRIZIONE DI CASI O SERIE DI CASI	Osservazioni non sistematiche relative a un numero limitato di soggetti
	ANALISI DI STATISTICHE CORRENTI	Raccolta e analisi di statistiche disponibili su mortalità, morbosità e fenomeni sanitari connessi
	ECOLOGICI O DI CORRELAZIONE	Analisi dei dati sanitari in relazione a variabili temporali, geografiche, individuali
	TRASVERSALI O DI PREVALENZA	Indagini istantanee riguardo fenomeni sanitari (malattie, fattori di rischio, bisogni sanitari) nella popolazione o in un campione di essa
	CASO-CONTROLLO	Selezione di soggetti malati (caso) e non malati (controlli) nei quali viene valutata l'esposizione a uno o più fattori di rischio
	A COORTE	Selezione di soggetti sani esposti e non esposti a un fattore di rischio seguiti nel tempo per valutare l'incidenza o la mortalità nei due gruppi
Studi sperimentuali	SPERIMENTAZIONI CLINICHE	Valutazione di interventi terapeutici in uno o più gruppi di pazienti (es. sperimentazioni cliniche di farmaci)
	SPERIMENTAZIONE SUL CAMPO	Valutazione di interventi di prevenzione primaria in uno o più gruppi di soggetti sani (es. vaccini, antibioticoprofilassi, chemioterapia preventiva)
	INTERVENTO COMUNITARIO	Valutazione di interventi preventivi su intere comunità (es. campagne educative, rimozione fattori di rischio ambientale)

(modificata da: Signorelli C., 2009)

1. **Case series:** descrizione dettagliata di segni e sintomi e risultati di laboratorio di un numero limitato di casi (fino a 5 casi).

B) **Analisi di statistiche correnti:** studi descrittivi che usano *dati aggregati*, dati amministrativi, statistiche ricorrenti; descrivono eventi sanitari per età, sesso, periodo, distribuzione geografica.

Es. Incidenza di tubercolosi nel mondo. Dalla figura si vede come sia maggiore in Sud Africa (blu scuro) rispetto Nord America ed Europa (azzurro). A cosa ci può servire questo dato? Può essere utile a livello politico sanitario per allocare risorse e per la programmazione di interventi sanitari, quindi incide sull'organizzazione della sanità pubblica.



Fonte: WHO 2013

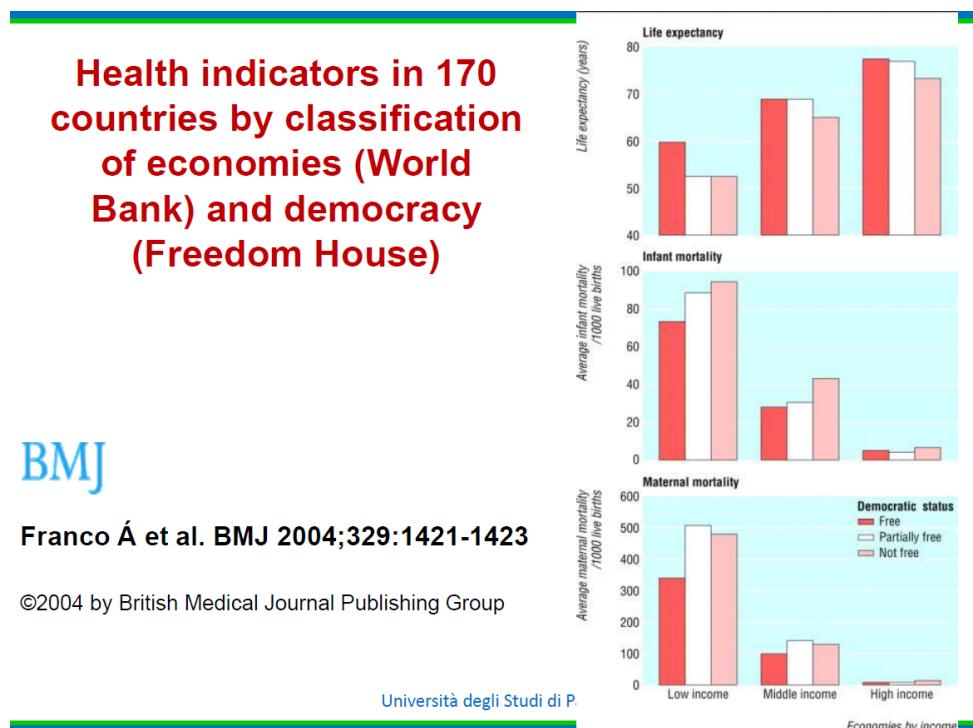
C) **Studi ecologici o di correlazione:** utilizzano *dati aggregati* non solo per descrivere un fenomeno, ma anche per studiarne i determinanti. Anche questi utilizzano dati provenienti da flussi amministrativi e statistiche correnti.

Vengono fatti perché generalmente poco costosi e relativamente rapidi, proprio perché utilizzano dati già disponibili, anche se hanno una serie di limitazioni.

Riassumendo, studia l'associazione tra un'esposizione e un outcome, utilizzando dati aggregati.

Ciò che fa sempre uno studio è studiare questa associazione tra un'esposizione, ovvero un fattore di rischio, e un outcome, ovvero una malattia.

Es. studio pubblicato sul BMJ del 2014: ha come indicatori sanitari 170 paesi per tipo di economia e grado di democrazia.



Ci sono tre outcome: aspettativa di vita (grafico in alto), la mortalità infantile (grafico in mezzo) e la mortalità materna (grafico in basso).

Esposizione: stato socioeconomico e livello di democrazia.

Il quesito di ricerca di partenza è: paesi con stato socio economico diverso, hanno diversi outcomes sanitari?

Sono stati classificati 170 paesi con diverso gradi di esposizione (sono dati aggregati, di interi paesi): poveri (gruppo di colonne a sinistra di ciascuna delle tre tabelle), medi (colonne centrali), ricchi (a destra).

Nel primo ad esempio l'aspettativa di vita aumenta in base allo stato economico, è minore nei Paesi più poveri. Questa è la risposta al primo quesito.

Poi i ricercatori hanno posto un secondo quesito: lo stato democratico influenza questo outcome? (stato democratico libero: colonne rosse; parzialmente libero: colonne bianche; non libero: colonne rosa).

La mortalità infantile ad esempio per tutti i gradi di ricchezza è più alta nei non democratici.

Quindi questo è un esempio di come dati aggregati di nazioni possano essere usati per studiare l'associazione tra un' esposizione e un outcome di interesse.

D) **Studi trasversali o di prevalenza**, cosiddetti *studi cross-sectional* (l'esempio più classico sono i questionari).

L'informazione è raccolta

1. in un istante temporale definito, a un tempo 0 (es. numero di fumatori degli studenti di medicina anno 2016-2017), è uno studio *trasversale*
2. dati da *singoli individui*
3. dati su esposizione e/o outcomes (es. quesito "vivere in un'area inquinata favorisce l'allergia?": dove vive il soggetto=esposizione; è allergico=outcome)

Gli studi trasversali sono tanto più validi e solidi, quanto più vengono fatti su un campione che viene definito *rappresentativo*.

Es. quesito: prevalenza del fumo nei ragazzi italiani di 23 anni. Per avere la verità più assoluta si dovrebbero mandare questionari, lettere via email a tutti i ragazzi italiani, ma questo per questioni di fattibilità non è possibile (troppo dispendioso, troppo tempo ecc). Si fa allora un **campione rappresentativo**: ci sono tecniche di campionamento che mi permettono di selezionare un campione rappresentativo.

Nella selezione è importante il concetto "rappresentativo": non si può fare ad esempio solo sugli universitari, perché si avrebbero differenze con i ragazzi lavoratori per abitudini. Se si fa solo sugli universitari ovviamente poi si deve interpretare il dato considerando che non riguarda tutti i ragazzi italiani: sarà rappresentativo della sola popolazione universitaria.

La solidità dello studio trasversale è quindi legata alla rappresentatività del campione che noi selezioniamo.

Es. Il The Lancet ha pubblicato nel 2013 un articolo sulle abitudini sessuali inglesi, un esempio di studio cross-sectional. Perché ci può essere un interesse di sanità pubblica? Per il controllo delle malattie sessualmente trasmesse e l'educazione sessuale legata ai metodi contraccettivi (in Inghilterra ci sono molte maternità giovanili non volute).

Altro studio cross-sectional su Jama Neurology: la depressione (outcome) in associazione alla disfunzione cognitiva (esposizione) misurata con tecniche di neuroimaging negli ex giocatori di football professionisti. Hanno comparato giocatori con impairment cognitivo e depressione e giocatori con livello cognitivo normale e assenza di depressione.

Caratteristiche studi cross-sectional:

- esposizione e outcome sono misurati *allo stesso tempo*
- relativamente rapidi ed economici

Limiti:

- Reverse causality: siccome misura esposizione e outcome allo stesso tempo non permette di stabilire se l'esposizione viene prima o dopo l'outcome, non possiamo stabilire se in realtà non sia l'outcome che favorisce l'esposizione di interesse
- Rischio di bias (di selezione)
- Confondimento

E) Studi a coorte e studi caso-controllo

Entrambi studiano sempre l'associazione tra un'esposizione e un outcome, ma in un modo diverso.

• Gli **studi a coorte** sono *prospettici, longitudinali*. Si studia una popolazione di esposti e una popolazione di non esposti nel tempo e si valuta l'incidenza di malattia, l'insorgenza di nuovi casi negli esposti e nei non esposti. Poi si calcola il rischio relativo, che è il rapporto tra incidenza degli esposti e quella dei non esposti, se >1 allora l'esposizione è un fattore di rischio.

Es. Si segue una popolazione di fumatori e una di non fumatori per 10 anni e si valuta l'incidenza di tumore polmonare nei due gruppi e quindi il rischio relativo, se >1 allora il fumo è un fattore di rischio.

Caratteristiche:

- l'esposizione è misurata *prima* dell'insorgenza dell'outcome
- questo riduce il bias
- sono più costosi, perché si seguono i pz anche per molti anni
- tempi prolungati
- rischio di perdita al follow up, essendo per molto tempo posso perdere i pz perché si trasferiscono o comunque non si presentano più ai controlli

Es. Outcome di neoplasia polmonare in pz con esposizione all'inquinamento atmosferico.

Studio del The Lancet: ha utilizzato 17 coorti (17 gruppi di cittadini in 9 paesi europei), che sono stati studiati in modo prospettico per un periodo medio di follow up di 12,8 anni, esposti a inquinamento atmosferico. L'analisi ha dimostrato un'associazione statisticamente significativa tra il rischio di tumore al polmone e un valore di PM (particulate matter) 10 definito inquinante, con rischio relativo di 1,2.

• Gli **studi caso-controllo** partono invece dai casi e dai controlli, ovvero i malati e i non malati e valutano in maniera retrospettiva l'esposizione. La valutazione va indietro rispetto al tempo.

Es. considerando sempre l'esempio dei fumatori, non si dividono fumatori e non fumatori, ma si prendono i soggetti con neoplasia polmonare e quelli definiti "di controllo" sani e si valuta in modo retrospettivo l'esposizione al fumo di sigaretta. Si arriva alla fine a determinare in maniera diversa sempre l'associazione tra esposizione e outcome.

Caratteristiche:

- i pz sono selezionati in base all'outcome, non in base all'esposizione
- non c'è rischio di perdita al follow up, perché li prendo già malati o non malati e indago retrospettivamente l'esposizione

- relativamente rapidi (non devo aspettare l'insorgenza di malattia) e meno costosi

però forniscono evidenze meno solide rispetto agli studi a coorte:

- rischio bias, il più comune è il bias di informazione (se indago l'esposizione al fattore di rischio nei due gruppi, malati e non malati, il ricordo è maggiore nei malati, per cui si ha un errore sistematico con sovrastima)

- confondimento

[Domanda: i casi-controllo sono longitudinali?

No, sono retrospettivi. Longitudinale è sinonimo di prospettico.

Nello studio a coorte il tempo va in una direzione e anche l'osservazione va nella stessa direzione. Mentre nello studio caso-controllo il tempo va sempre nella stessa direzione, mentre l'osservazione è retrospettiva, indago a posteriori l'esposizione al fattore di rischio.]

Es. studio caso-controllo su BMJ

Esposizione: stato socioeconomico

Outcome: morbilità materna

Quesito di ricerca: il livello socioeconomico influenza la morbilità materna severa?

Sono stati considerati 1144 casi (ovvero con morbilità materna) contro 2256 controlli (donne sane) valutando in maniera retrospettiva lo stato socioeconomico. Le donne di status più basso hanno rischio maggiore.

Riassumendo analogie e differenze tra i due studi:

1. Studio a coorte

Obiettivo:

- calcolare tassi di incidenza e di mortalità delle malattie
- calcolare il rischio relativo e rischio attribuibile attraverso analisi delle esposizioni

Vantaggi:

- calcolare l'incidenza negli esposti e non esposti ed anche per diverse malattie
- tutti i casi di malattia o complicazioni possono essere accertati obiettivamente, cioè se ho una coorte in studio posso fare diagnosi di un nuovo caso

Svantaggi:

- lunga durata
- costosi
- non si addice alle malattie rare o che hanno un'insorgenza a lunga latenza

1. Studio caso-controllo

Obiettivi:

- valuta ruolo di uno o più fattori di rischio
- permette di stimare l'odds ratio

Vantaggi:

- più semplici
- meno costosi
- più rapidi
- adatti a malattie rare, perché posso mettere insieme un gruppo di casi
- consentono di indagare diversi possibili fattori di rischio

Svantaggi:

- non permettono di calcolare l'incidenza e la prevalenza, perché non abbiamo una popolazione a rischio di riferimento
- non è adatto se il fattore di rischio è poco frequente nella popolazione

ODDS RATIO Lo studio caso-controllo permette di calcolare l'odds ratio, non il rischio relativo.

La popolazione viene divisa in:

1. malati
 - a. esposti
 - b. non esposti
2. sani
 - a. esposti
 - b. non esposti

Gli odds in inglese sono le probabilità. Matematicamente è il numero di eventi / il numero dei non eventi. Facendo un passo indietro, cos'è il rischio? Numero di casi / totale della popolazione a rischio. Es. se su 100 persone 5 hanno il tumore, il rischio ovvero l'incidenza è 5/100: il denominatore include il numeratore. L'odds invece è 5/95: il denominatore NON include il numeratore.

PERCHE' L'ODDS RATIO E' UNA <u>STIMA</u> DEL RISCHIO RELATIVO?			
	Malati	Non malati	Totale
Esposti	a (5)	b (495)	a + b (500)
Non esposti	c (1)	d (499)	c + d (500)
Totale	a + c	b + d	N
	RR		OR
$a + b \sim b$	$\frac{a}{(a+b)}$	$= \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$	
$c + d \sim d$			

Università degli Studi di Parma

L'odds ratio = odds di esposizione nei casi / odds di esposizione nei controlli

casi: malati esposti/malati non esposti a/c

controlli: controlli esposti/controlli non esposti b/d

quindi odds ratio=a:c / b:d a x d / b x c

L'odds ratio è una stima del rischio relativo.

Come si dimostra matematicamente?

Rischio relativo (RR) = a : (a + b) / c : (c + d)

Quindi l'odds ratio è tanto più uguale a RR quanto più (a + b) ha valore numerico uguale a (b) e allo stesso modo (c + d) è uguale a (d), ovvero quando i valori (a) e (c) sono bassi in questo modo il risultato sarà numericamente vicino a quello dell'odds ratio. (vedi figura, uguaglianza in basso)

Quindi l'odds ratio è tanto più una stima precisa del rischio relativo quanto più si tratta di una malattia rara.

La misura più affidabile è sempre il rischio relativo, ma se non è disponibile uno studio a coorte, ma solo uno caso-controllo, in cui si hanno solo il numero degli esposti e dei non esposti in malati e non malati, allora si calcola l'odds ratio. È tanto più simile al rischio relativo quanto più la malattia è poco frequente.

Es. primo studio su associazione tra numero di sigarette al giorno e prevalenza cancro polmone, che era stato fatto proprio su medici.

Non esposti numero sigarette al giorno= 0; individui con cancro polmone= 7; controlli(sani)= 61

Esercizio: calcolare l'odds ratio (OR) nei diversi gruppi di fumatori

Numero sigarette al giorno	Pazienti	
	Cancro polmone	Controlli
0	7	61
1-4	55	129

	M+	M-
E+	55	129
E-	7	61
Tot	a+c	b+d

$$\text{Odds Ratio (OR)} = \frac{55 \times 61}{7 \times 129} = 3,71$$

Esposti numero sigarette al giorno= 0-4; individui con cancro polmone= 55; controlli= 129
Quindi $55 \times 61 / 7 \times 129 = 3,71$ l'odds ratio di tumore negli esposti è quasi 4 volte maggiore dell'odds di tumore al polmone nei non esposti.

Aumentando esposizione (numero sigarette), aumenta odds ratio patologia: c'è un effetto dose-risposta.

Studi Sperimentali Negli studi sperimentali si introduce l'esposizione. I più tipici sono i trials clinici, che valutano l'efficacia di una terapia. Possono essere trials clinici individuali o anche di comunità.

La maggior parte delle evidenze scientifiche derivano da trials clinici.

Randomized controller trials Si introduce artificialmente un fattore di esposizione, che non è per forza un fattore di rischio, può anche essere protettivo (ad esempio un farmaco), in uno solo di due gruppi.

Es. Voglio studiare efficacia di un farmaco oncologico.

Si prende un gruppo di pz oncologici e li si divide in due gruppi: uno a cui si somministra il trattamento che si vuole studiare e l'altro a cui non viene somministrato niente oppure viene dato il placebo o un'altra terapia. Questi gruppi vengono seguiti nel tempo, per un periodo più o meno lungo di follow up e si valutano i risultati.

Concetto di **randomizzazione**: l'assegnazione dei pz ai due gruppi deve essere random, cioè assolutamente casuale, perché i due gruppi devono essere il più possibile uguali e comparabili e che l'unica differenza sia nel trattamento, mentre siano uguali per tutte le altre caratteristiche di età, sesso, comorbidità, ecc... al fine che la comparazione sia il più possibile oggettiva. Ci sono tecniche di randomizzazione. Questo limita il più possibile la disomogeneità.

Se questi due gruppi non fossero simili per gravità di patologia, il rischio sarebbe di avere una sottostima dell'efficacia del trattamento ad esempio perché si somministra la terapia a pz più gravi.

Caratteristiche:

- sono fatti in condizioni sperimentali
- basso rischio bias e confondimento: sono gli studi ideali, sono quelli che più si avvicinano alla verità assoluta, perché lo sperimentatore ha la possibilità di introdurre in maniera artificiale l'intervento da andare a testare. Sono all'apice della piramide delle evidenze.
- molto complessi
- molto costosi
- aspetti etici: non sempre si può somministrare un trattamento proprio per questioni etiche.

Gli studi sperimentali sono quelli di approvazione dei farmaci (fase 1,2,3...)

Risultati dei disegni di studio I risultati dei disegni di studio vengono *sintetizzati* e *disseminati* attraverso la letteratura scientifica (i papers) e costituiscono le **evidenze scientifiche** sulle quali si basa la medicina moderna.

Le evidenze scientifiche a cosa servono?

1. a guidare le decisioni cliniche
2. ad informare le politiche sanitarie

queste due sono le principali utilità.

1. ad identificare aree dove ulteriori ricerche sono necessarie e quindi quesiti di ricerca rilevanti
2. ad identificare priorità di ricerca, tematiche, che è prioritario che la ricerca approcci
3. a sostenere e supportare gli obiettivi di nuovi progetti di ricerca
4. interpretare i risultati di un progetto di ricerca

La letteratura scientifica si divide:

- **primaria:** utilizza dati originali (i disegni di studio)
- **secondaria:** sintetizza in maniera qualitativa e/o quantitativa la letteratura primaria, le evidenze scientifiche (metanalisi e revisioni sistematiche).
- **terziaria:** strumenti per orientare la pratica clinica e le politiche sanitarie (utilizzando la letteratura primaria e secondaria): linee guida, HTA

La letteratura secondaria è fondamentale, perché il numero di evidenze scientifiche pubblicate su PubMed è enorme e aumenta in maniera esponenziale.

Le revisioni possono essere narrative e sistematiche. Una **revisione narrativa** è un riassunto non sistematico di tutto quello che viene detto su un argomento; non ha molto valore scientifico e la sua collocazione sulla piramide delle evidenze non è ai vertici. Le **revisioni sistematiche** invece sono ai vertici; sono degli studi che raccolgono in maniera sistematica e rigorosa tutte le evidenze disponibili su un determinato argomento.

La **metanalisi** è l'analisi *quantitativa* di tutte queste evidenze. La revisione sistematica le raccoglie, la metanalisi le analizza numericamente. È una tecnica statistica, che mette insieme i risultati di più studi che hanno approcciato lo stesso argomento.

La revisione sistematica è un tentativo di sintetizzare i risultati di due o più pubblicazioni su una determinata problematica sanitaria. Viene realizzata attraverso un approccio scientifico rigoroso ed è un vero e proprio progetto di ricerca.

Una revisione sistematica può o meno includere una metanalisi. Una metanalisi è un'analisi statistica dei risultati di studi indipendenti, che ha generalmente come obiettivo quello di produrre una singola stima numerica (ad esempio una singola stima di rischio relativo) dell'effetto di un trattamento, di un intervento.

Es. di metanalisi: impatto del trattamento sulla mortalità espresso come odds ratio. I diversi studi hanno trovato odds ratio diversi, la metanalisi consente di mettere numericamente insieme tutti i valori di odds ratio, tenendo in considerazione anche le dimensioni dei campioni dei singoli studi, trovando un risultato di odds ratio che li sintetizza.

Ci sono dei documenti che dicono esattamente quali sono gli step per fare una revisione sistematica o una metanalisi.

[I passi di una revisione sistematica li guardate da soli o saranno affrontati nella prossima lezione]

[Nelle tesi di laurea una revisione sistematica è considerata una ricerca sperimentale e una metanalisi si può fare anche senza dati, dato che spesso non sono disponibili, ma se avete un buon quesito di ricerca potete fare una metanalisi ed è considerata uno studio sperimentale.]

5 Raccomandazioni o Linee Guida

La funzione della ricerca scientifica e in particolare della ricerca epidemiologica è il beneficio del paziente e il beneficio della comunità (sanità pubblica).

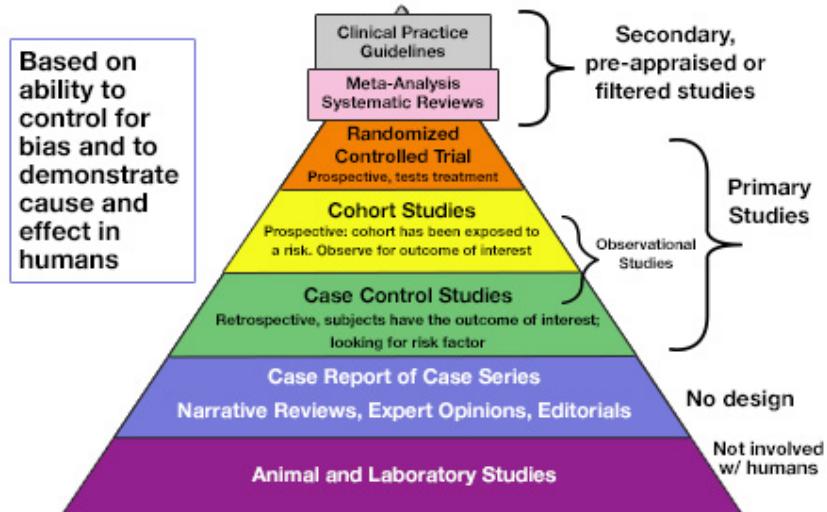
Sono già state trattate a lezione la ricerca scientifica, i disegni di studio, la letteratura primaria e secondaria, le revisione sistematica e metanalisi.

Manca il concetto delle **RACCOMANDAZIONI**.

I ricercatori fanno ricerca, pubblicano il risultato di tali ricerche nelle revisioni sistematiche e tutto questo serve per sviluppare delle **RACCOMANDAZIONI O LINEE GUIDA**. Le linee guida o protocolli vengono stilati da panels di esperti che si basano sulle **evidenze** della letteratura.



Heirarchy of Research Designs & Levels of Scientific Evidence



La **piramide delle evidenze** mostra i vari metodi di studio e di indagine e li va a suddividere a seconda della loro importanza. All'apice della piramide abbiamo le linee guida sulla clinical practice, poi metanalisi e revisioni sistematiche, studi clinici randomizzati e così via.

L'OMS si occupa di stilare le linee guida (che valgono a livello nazionale) attinenti ai vari argomenti clinici e verranno poi implementate a livello degli stati membri.

Arrivare ad una linea guida è un processo molto lungo e che richiede l'azione di più esperti.

5.1 Medicina basata sulle Evidenze

La MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE è l'integrazione della migliore ricerca scientifica, con l'aggiunta dell'esperienza clinica del medico e i valori del paziente. (Sackett)

EVIDENCE BASED MEDICINE (EBM)

Fattori alla base dell' ascesa dell' EBM

- L'approccio quantitativo
- La trasparenza delle decisioni
- Gli standard professionali accreditati (certificazione e valutazione)
- La centralità del paziente/cittadino
- L'etica

Pratica dell'EBM:

- Convertire il bisogno di informazione in una domanda cui si possa dare una risposta utile.
- Ricercare le migliori evidenze scientifiche attraverso le quali rispondere alla domanda.
- Analizzare criticamente l'evidenza in termini di validità ed applicabilità clinica.
- Integrare la valutazione critica con la competenza clinica e le coordinate cliniche , personali ed ambientali del paziente.
- Valutare gli effetti della propria performance

Università degli Studi di Parma

Tenendo in considerazione ciò che ha detto Sackett, quindi, l'EMB è il risultato di una triangolazione tra:

- applicazione delle evidenze delle ricerche scientifiche
- esperienza clinica da parte del medico
- bisogni clinici e sociali dei pazienti

La EMB nasce dalla necessità di sostenere le attività cliniche attraverso principi condivisi di interpretazione dei risultati della ricerca clinica. E' l'uso coscienzioso, esplicito e giudizioso della miglior attuale evidenza scientifica, per prendere decisioni, in relazione all'assistenza sanitaria dei pazienti.

La ricerca scientifica serve ad avere una buona clinica. Qualunque branca della medicina agisce grazie alle evidenze che vengono pubblicate sulle ricerche scientifiche.

QUIZ (esempi)

Nelle sperimentazioni cliniche controllate, la randomizzazione, è una procedura in grado di assicurare che:

- a) L'assegnazione ad uno dei gruppi di trattamento avvenga per effetto del caso
- b) L'assegnazione ad uno dei gruppi di trattamento tenga conto dell'opinione dello sperimentatore sul trattamento più adatto per quel paziente
- c) L'effetto placebo di un farmaco venga eliminato
- d) Non vi siano bias dovuti al diverso atteggiamento degli intervistatori nei confronti degli appartenenti ai diversi gruppi di trattamento
- e) Sia effettuato uno studio in doppio cieco

Università degli Studi di Parma

La risposta corretta è la A.

La risposta corretta è la C.

Lo studio caso-controllo è quello che prende i malati e i non malati e *valuta l'ESPOSIZIONE*. Con questo approccio possiamo **indagare più fattori di rischio** sui malati, mentre se partiamo dai fattori di rischio degli esposti e non esposti, sarà più difficile prendere in considerazione più esposizioni.

QUIZ (esempi)

Sono generalmente indicati tra i vantaggi degli studi caso-controllo:

- (1) La possibilità di vagliare ipotesi recentemente emerse
 - (2) La possibilità di prendere in esame contemporaneamente più fattori di rischio sospetti
 - (3) La possibilità di utilizzarlo anche per malattie molto rare
-
- a) 1
 - b) 1, 2
 - c) 1, 2, 3
 - d) 1, 3
 - e) 2

Università degli Studi di Parma

QUIZ (esempi)

Lo studio caso-controllo:

- (1) Può essere effettuato in tempi brevi
 - (2) Si usa per stimare il rischio relativo riferito a uno o più possibili fattori di rischio
 - (3) Permette il calcolo dell'incidenza della malattia considerata
-
- a) 1
 - b) 1, 2
 - c) 1, 2, 3
 - d) 1, 3
 - e) 2

Università degli Studi di Parma

La risposta corretta è la B.

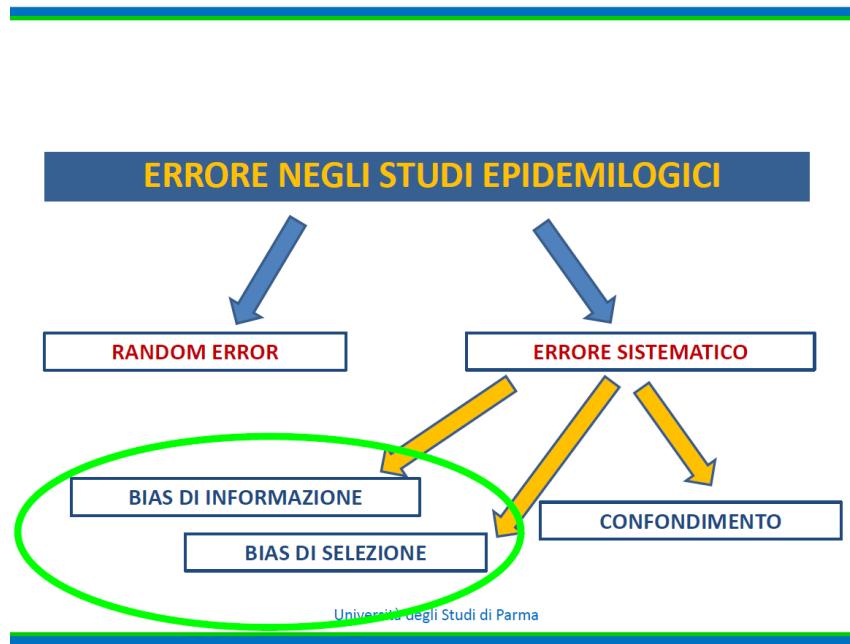
Lo studio caso-controllo **non permette assolutamente il calcolo dell'incidenza della malattia** considerata. Si calcola in tempi brevi, diversamente da quello che succede con gli studi prospettici.

Non si calcola il rischio relativo degli studi caso-controllo, bensì l'**ODDS RATIO** (che è una stima del rischio relativo, che si avvicina al rischio relativo tanto più la patologia è rara).

6 Errori in epidemiologia: BIAS e CONFONDIMENTO

L'obiettivo degli studi epidemiologici di tipo analitico è quello di **stimare l'associazione tra un'esposizione e un outcome**, cioè **determinare l'associazione di un fattore di rischio**, determinante una causa e una patologia di interesse. Gli studi epidemiologici però possono avere degli errori, che possono far sì che la stima che si va a calcolare sia errata. Quando si può instaurare l'errore? Può instaurarsi in ciascuno dei passaggi attinenti agli studi epidemiologici, ossia: disegno di studio, raccolta dei dati, analisi e interpretazione dei dati.

Tutti gli studi epidemiologici sono potenzialmente a rischio di errore.



Che tipi di errori ci sono? **ERRORE RANDOM e ERRORE SISTEMATICO**

6.1 Errore Sistematico

Esso è costituito da due diverse categorie: **BIAS** e **CONFONDIMENTO**.

Il BIAS è una deviazione dei risultati dal vero; è qualsiasi trend nella raccolta, interpretazione, analisi e review dei dati, che può portare a conclusioni sistematicamente differenti dalla realtà.

Quindi:

- il bias è una forma di distorsione introdotta nei risultati
- i bias possono essere prevenuti attraverso un adeguato disegno sperimentale e una corretta esecuzione dello studio
- i bias non si possono evitare attraverso l'ampliamento della casistica (non dipendono dal numero del campione).

I bias sono errori che si instaurano nelle fasi di disegno di studio e nella raccolta dei dati.

Non si può fare molto per minimizzare i bias a livello di analisi dei dati (una volta che i dati sono stati raccolti). Questo è il motivo per cui è necessario spendere adeguate risorse per evitare i bias durante la fase di pianificazione dello studio. I BIAS si suddividono a loro volta in varie categorie:

Bias di Selezione Fa riferimento a come gli individui vengono selezionati per prendere parte ad uno studio:

Gli individui selezionati sono rappresentativi della popolazione che si vuole studiare?

- **negli studi CASO-CONTROLLO:** il problema più importante è la selezione dei controlli. Esempi? L'esposizione che si vuole studiare è associata alla probabilità di essere selezionata come controllo. In questo caso i controlli NON sono rappresentativi della popolazione che si vuole studiare.

Il bias di selezione fa riferimento ad un *errore* non nella selezione dei casi che vengono selezionati in base all'outcome, bensì *nella selezione dei controlli*.

La selezione dei controlli è in qualche modo associata all'esposizione che si vuole studiare. Ad esempio, vogliamo studiare l'associazione tra fumatori e malati di tumore al polmone. La ricerca dei casi non è difficile: basta prendere i malati di tumore al polmone, dopodiché bisogna valutare una popolazione di controllo sulla quale andare a valutare l'esposizione al fumo per calcolare l'odds ratio quale stima del rischio relativo (odds ratio: valutazione dell'esposizione nei casi e valutazione di esposizione nei controlli, poi si fa il rapporto e

tal rapporto rappresenta l'odds ratio, che è uguale, a livello interpretativo, al rischio relativo. Se il risultato è > 1 diciamo che l'esposizione di interesse è un fattore di rischio, se invece il rischio relativo risulta < 1 , l'esposizione di interesse sarà un fattore protettivo).

Possiamo prendere 100 controlli in via Farini, ad esempio, o 100 controlli in un reparto di ospedale (non in un reparto di oncologia, bensì in un qualsiasi altro reparto). Con questi due tipi di controlli si va a calcolare il rischio relativo. Il calcolo dell'odds ratio come sarà? Si avrà un rischio di neoplasia maggiore nei controlli ospedalieri: è possibile infatti, che i controlli selezionati in ospedale siano più malati rispetto a quelli di via Farini. Il modo in cui noi andiamo a selezionare i controlli influisce sull'odds ratio!

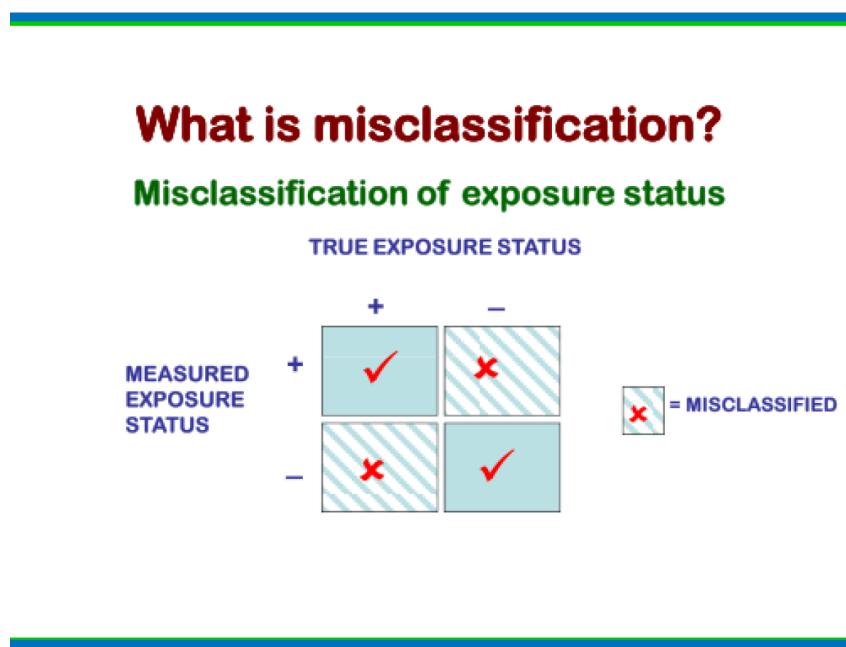
Ripetendo: non abbiamo nessun problema a selezionare i casi, in questo caso (malati di tumore oppure non malati). La selezione dei controlli (persone sane) è invece difficoltosa! Dobbiamo **prendere la popolazione più generale possibile**, che sia cioè **il più lontano possibile dall'essere un caso**.

Di solito negli studi caso-controllo, i controlli vengono scelti in ambito ospedaliero, perché è più semplice, rapido e meno dispendioso in termini economici, ma questo introduce un BIAS DI SELEZIONE. Se invece i controlli venissero selezionati in modo random nella popolazione generale, questo si avvicinerebbe di più ad uno studio di tipo sperimentale. I controlli presi in ambito ospedaliero, infatti, inficiano la stima relativa dell'odds ratio, perché sono persone caratteristicamente diverse dalla popolazione generale, solitamente con più patologie e morbilità associate. Il fatto di essere in ospedale può anche condizionare determinate caratteristiche dei pazienti.

- **negli studi A COORTE:** è minore in quanto l'inclusione di esposti e non esposti precede l'insorgenza nell'outcome. *Si selezionano i pazienti in base all'esposizione (esposti e non esposti) e si studia l'insorgenza dell'outcome.*

Nel trials, che è la situazione sperimentale per eccellenza, il rischio di bias è minimo, tranne nei casi in cui ci sia una perdita di follow up maggiore tra le persone sottoposte all'intervento e le persone presenti nel gruppo di controllo.

Bias di Informazione Fa riferimento alla **MISCLASSIFICAZIONE** tra *esposizione/non esposizione e/o outcome/non outcome*. Si deve considerare il fatto che, in questo tipo di studi, i soggetti malati hanno la tendenza a ricordare l'esposizione maggiore rispetto ai non malati. Quindi risulta una non veritiera maggiore esposizione che porta ad una **sovraffigura del rischio relativo**.



Guardando l'immagine, lungo la colonna si vede la *vera esposizione*. Ad esempio: fumatori sì, fumatori no.

Lungo le righe: *esposizione riportata*. Esempio: dicono di essere fumatori, non dicono di essere fumatori (è difficile non ricordarsi se si è fumatori oppure no, ma questo è solo un esempio per far capire).

Se l'incrocio tra righe e colonne porta ad un risultato diverso, si tratta di MISCLASSIFICAZIONE.

Vera esposizione, riportare l'esposizione in maniera corretta; vera non esposizione, riportare la non esposizione in maniera corretta: queste sono delle classificazioni corrette. Non lo sono se ad esempio l'esposizione non c'è ma viene erroneamente riportata.

Questo non si fa per gli studi a coorte perchè, in quel caso, al tempo 0, non c'è nessun malato (persone tutte sane che vanno divise per diversa esposizione).

Il bias di informazione è perciò un erroneo riportare l'esposizione. Esso può essere:

- **CASUALE**
- **NON CASUALE**

Se è casuale (indipendente dall'outcome o indipendente dall'esposizione), è semplicemente un errore di misurazione.

Se invece l'errore non è random e se è influenzato dall'outcome e dall'esposizione, si dice **DIFFERENZIALE**.

Es: stiamo studiando un farmaco che si pensa riesca a curare macchie cutanee. Vengono presi due gruppi per lo studio: gruppo di malati (con le macchie cutanee) a cui diamo il farmaco e gruppo di malati a cui non lo diamo. Dopo un po' di giorni andiamo a vedere l'outcome. Si vede che le macchie sono diminuite nei pazienti che hanno preso il farmaco. Si valuta il rapporto della diminuzione delle macchie nei pazienti che hanno preso il farmaco e il rapporto della diminuzione nei pazienti che non hanno preso il farmaco. In questo modo si vede l'efficacia del farmaco.

A volte però l'outcome di interesse non è così oggettivabile: ad esempio nel caso dei trattamenti con farmaci antidepressivi. Ad un gruppo di depressi si somministra il farmaco, all'altro gruppo si somministra il placebo. In questo caso, se io so quale sia il gruppo a cui è stato somministrato il placebo e quale a cui sia stato somministrato il farmaco, in una situazione non oggettivabile come questa (lo stato d'animo dei pazienti), ne potrei essere influenzato e potrei alterare lo studio.

Bias di informazione di tipo differenziale: tendo a considerare come più guarito il paziente che è stato sottoposto al trattamento. Questo porta ad una sovrastima dell'effetto del farmaco.

Se invece fossi ignaro riguardo alla suddivisione dei due gruppi, questo non andrebbe a inficiare sulla valutazione.

Gli effetti della misclassificazione possono quindi essere differenziali o non differenziali. Se **non differenziali, cioè random**, la stima dell'associazione tra esposizione e outcome è "biased towards unity": **l'effetto dell'esposizione è cioè sottostimato**.

Se invece l'effetto della misclassificazione è **differenziale**, la stima di associazione tra esposizione e outcome può essere **sia sovra che sottostimato**, in base alle circostanze.



Il **RECALL BIAS** è quello del ricordo dell'esposizione; è un sottotipo di bias di informazione.

E' tipico degli studi caso-controllo; l'accuratezza e l'attendibilità dell'informazione riportata (e ricordata) dai CASI è superiore a quella dei CONTROLLI.

COME SI PUO' MINIMIZZARE questo bias?

- facendo interviste standard ai casi ed ai controlli
- usando fonti di dati oggettivi (cartelle cliniche)
- validando il campione delle risposte

Ricapitolando: il bias differenziale è in base all'outcome e all'esposizione. E' un bias che non dipende da errori di misurazione random, ma è associato al fatto di essere un caso o un controllo: la misclasificazione è legata allo status di caso, al fatto di essere un caso o un controllo.

Errore DIFFERENZIALE : la selezione o l'info è sbagliata in maniera direttamente legata al fatto di essere un caso, un controllo; un esposto-non esposto.

Errore NON DIFFERENZIALE: l'errore è indifferentemente, in maniera random, distribuito tra le categorie studiate.

Un esempio classico di information bias, che misclassifica l'esposizione in base al fatto di essere casi o controlli, è proprio un caso di errore differenziale, che porta i casi, in maniera differenziale, a sovrastimare l'esposizione.

Non si tratta di errori di analisi, bensì di errori che avvengono durante l'attuazione dello studio. L'analisi è un processo in cui non si verrà più a contatto con i pazienti, ma si studieranno i dati già ricavati e già opportunatamente trascritti in tabelle excell. Se in fase di implementazione dello studio sono stati raccolti dei dati sbagliati, in fase di analisi, ormai, non avrò più la possibilità di minimizzare i bias.

L' **OBSERVER BIAS** è un altro tipo di bias d'informazione in cui l'errore sistematico è dell'osservatore che classifica in base al fatto che sa a quale gruppi sono stati assegnati i vari soggetti:

- il ricercatore raccoglie dati sull'esposizione in maniera diversa tra casi e controlli
- il ricercatore fa diagnosi di outcome in maniera diversa tra esposti/non esposti

IL RICERCATORE è INFLUENZATO DALL'IPOTESI DI RICERCA.

Come minimizzarlo?

- rendere il ricercatore cieco sullo status di caso/controllo dei soggetti (difficile nel caso visto prima, ad esempio, sulle macchie cutanee)
- mascherare nei questionari l'ipotesi di ricerca
- utilizzo di misure oggettive e protocolli standard
- training degli operatori

Riassumendo...

- Gli errori negli studi epidemiologici possono essere **RANDOM** o **SISTEMATICI**
- Gli errori sistematici possono essere **DIFFERENZIALI** o **NON-DIFFERENZIALI**
- Il bias di selezione è un problema in particolare nella scelta de controlli negli studi C-C ma anche negli studi prospettici (perdita al follow-up) e «healthy worker effect»
- I bias di informazione possono essere **RECALL BIAS** O **OBSERVER BIAS**

Università degli Studi di Parma

BIAS DI SELEZIONE, BIAS DI INFORMAZIONE (RECALL BIAS E OBSERVER BIAS, errore sistematico dell'osservatore che classifica in base al fatto che sa l'appartenenza dei soggetti ai vari gruppi).

6.2 Confondimento

E' un fattore associato sia all'esposizione sia all'outcome.

Se è presente un fattore associato sia all'esposizione che all'outcome e noi non lo prendiamo in considerazione, sbagliamo.

Es. Vogliamo studiare l'associazione tra colore dei capelli grigi e presenza di patologia cronica degenerativa. Si prende un gruppo di persone con i capelli grigi e un gruppo di persone con i capelli di altri colori e si studia l'insorgenza di patologie cronico-degenerative. Si scopre che l'incidenza di questo tipo di patologie è proprio più alta in chi ha i capelli grigi. Quindi, l'avere i capelli grigi è un fattore di rischio? Assolutamente no! C'è un confondimento, sia legato all'esposizione, sia all'outcome. Tale confondimento potrebbe essere l'età. Se tenessi conto dell'età, troverei un rischio relativo attorno all'uno e che quindi mi indicherebbe che il fatto di avere i capelli grigi di per sè, non è un fattore di rischio.

Il confondimento può essere eliminato in fase di analisi. Si può eliminare con delle tecniche statistiche multivariabili che riescono a valutare il rischio relativo tra capelli grigi e patologia tenendo conto dell'età, oppure stratificando in vari gruppi di età diverse. Facendo ciò si va a minimizzare il confondimento.

Non sempre è così facile andare a valutare quale sia il fattore di confondimento. Ci possono essere molteplici fattori che influenzano i miei dati, oltre all'età: ad esempio: lo stato socio-economico, l'istruzione, il peso, varie comorbidità. In fase di analisi, gli studi migliori sono quelli che tengono in considerazione questi vari possibili fattori di confondimento e che riescono a denaturare l'analisi, minimizzandola all'effetto dell'esposizione di interesse e all'outcome.

L'epidemiologia cerca di stimare i determinanti, le varie cause, tenendo sempre in considerazione tutti i possibili fattori di confondimento.

6.3 Errore Random

Noi vogliamo studiare quello che avviene a livello di popolazione, ma quello che in realtà facciamo è *studiare un piccolo campione di popolazione (errore campionario)*. Per questo motivo, un errore in questi studi c'è sempre, ed è un errore affidato al caso. In fase di disegno di studio questo errore non si può eliminare: è INELIMINABILE. È stimabile con tecniche statistiche in fase di analisi.

L'errore casuale è tanto più grande quanto più piccolo è il campione.

L'errore sistematico di selezione è un errore che viene fatto in fase di disegno e conduzione dello studio. Lo si può minimizzare con degli accorgimenti, in fase di analisi, ma non eliminare del tutto.

7 Lo sviluppo di un farmaco

Le fasi per lo sviluppo di un farmaco sono tre:

- studi clinici
- studi pre-clinici
- fase registrativa

Gli studi pre-clinici sono quelli che vengono fatti sugli animali, terminati i quali sarà possibile richiedere l'autorizzazione per la sperimentazione, dando così inizio alla fase successiva.

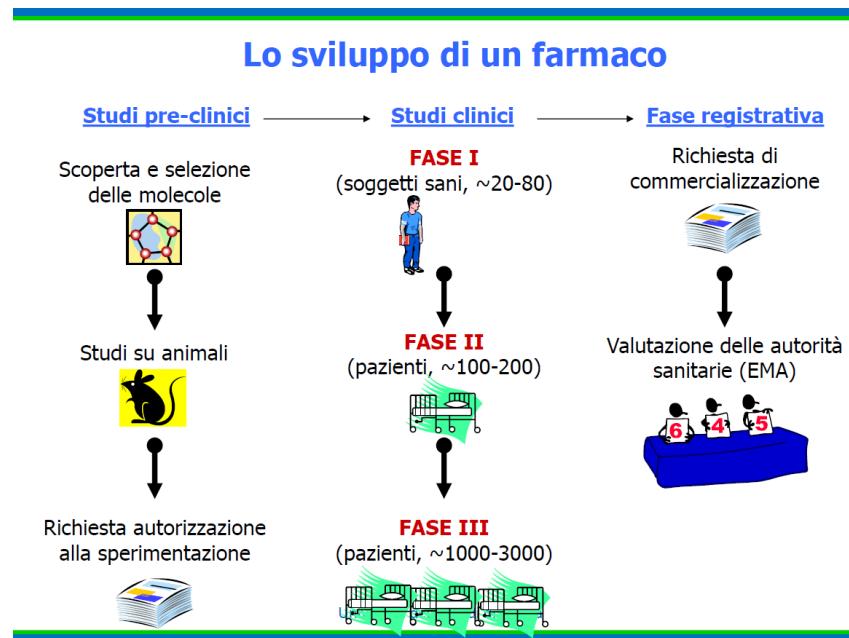
Gli studi clinici si dividono in: fase 1, fase 2, fase 3, tra le quali varierà il numero di soggetti sottoposti allo studio.

Nella fase di registrazione abbiamo la richiesta di commercializzazione di un farmaco, che verrà valutata dalle autorità nazionali, tra le quali, a livello Europeo, abbiamo l'EMA (European Medicine Authority), mentre in Italia abbiamo l'AIFA (agenzia Italiana del farmaco).

Per alcuni farmaci è richiesta l'autorizzazione a livello Europeo, per altri, a livello Nazionale.

Gli studi clinici di **fase 1** hanno una durata di un anno o due, vengono fatti su soggetti di età compresa tra i 20 e 80 anni, volontari sani. Vanno a studiare:

- la tollerabilità e sicurezza di un farmaco
- i dati di farmaco-cinetica



- i dosaggi ottimali da impiegare durante la fase 2

Anche gli studi di **fase 2** hanno una durata di 1 o 2 anni. Vengono svolti su di un numero maggiore di soggetti (centinaia). Valutano:

- l'efficacia e la tollerabilità del farmaco nei PAZIENTI (cioè in soggetti malati)
- l'individuazione del rapporto dose-effetto

Gli studi di **fase 3** sono studi più lunghi (3-4 anni), vengono fatti su più pazienti (1000-3000), per:

- la valutazione di efficacia e tollerabilità su di un campione AMPIO
- definizione finale tra dose ed effetto
- confronto tra trattamenti diversi

Gli studi di **fase 4** sono quelli di post-marketing e sono i più lunghi in assoluto: durano per sempre. I soggetti interessati sono tutti coloro che vengono sottoposti ad un determinato trattamento. Gli obiettivi sono:

- rilevazione di risposte rare/eventi avversi
- effetto dell'interazione con altri farmaci

Quando sono nati i trials clinici? Il primo trial è stato effettuato nel 1948, per il trattamento della tubercolosi, con la STREPTOMICINA. I soggetti sottoposti allo studio avevano un'età compresa tra i 15 e i 25 anni ed erano randomizzati. Si fece l'analisi dei risultati dopo 6 mesi di trattamento.

7.1 Criteri per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

1. Presenza di un gruppo di controllo

Per gli studi epidemiologici è fondamentale la presenza di un **gruppo di controllo**. Questi gruppi di controllo possono essere di tipi diversi:

Gruppi paralleli: gruppo A che fa un trattamento, gruppo B che assume un altro farmaco o placebo, seguiti nel tempo

Disegno cross-over: ciascun gruppo riceve lo stesso trattamento in fasi successive del trials. E' questo un disegno di studio più complicato. I suoi:

- **vantaggi** sono: minor variabilità, miglior utilizzo del campione.
- **svantaggi:** si può applicare solo in determinati trattamenti (soprattutto cronici) e la difficoltà di studio è maggiore rispetto a quella dei gruppi paralleli.

L'evoluzione nel tempo delle sperimentazioni cliniche

Fino agli anni 30 → Trials non controllati

Anni 30-50 → Trials controllati non randomizzati

Anni 50-80 → Trials controllati randomizzati

Anni 80- → Mega trials, Meta-analisi, Review sistematiche → Evidence Based Medicine

Università degli Studi di Parma

Criteri per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci (I)

- Presenza di un gruppo di controllo
- Cecità
- Rappresentatività del campione
 - definizione dei criteri di inclusione ed esclusione
dei pazienti
 - randomizzazione dei pazienti
- Dimensione del campione

Università degli Studi di Parma

2. BLINDNESS, CECITÀ

Ci può essere a due livelli: a livello del paziente, che non sa a che gruppo è stato assegnato (**singolo cieco**) e anche a livello dello sperimentatore (**doppio cieco**). Questo impedisce di essere influenzati dalle aspettative che si hanno da un determinato trattamento. Altrettanto importante è essere ciechi sulla analisi e valutazione degli studi.

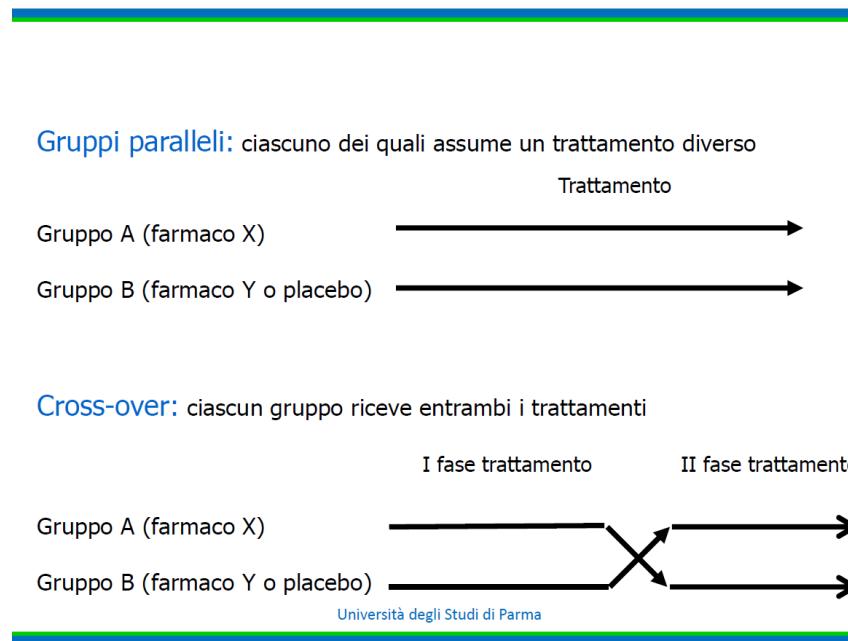
3. RAPPRESENTATIVITÀ del campione

Il campione sul quale noi facciamo ricerca è assimilabile alla popolazione a cui vogliamo assegnare le conclusioni del nostro studio:

3A. CRITERI DI INCLUSIÓN ED ESCLUSIÓN DEI PAZIENTI

A partire dalla popolazione generale noi applichiamo dei criteri di eleggibilità e otteniamo la popolazione oggetto di studio. Reclutiamo attivamente dei pazienti e abbiamo il campione. Facciamo degli studi sul campione, ma vogliamo che i risultati dello studio si riferiscano alla popolazione generale. Questo concetto si definisce **INFERENZA STATISTICA**. Ossia: *la popolazione è la collettività di soggetti oggetto di studio. Il campione è invece il gruppo di soggetti estratti dalla popolazione.*

La casualità del campione permette di utilizzare le procedure dell'inferenza statistica trasferendo i risultati alla popolazione.



Il problema dei trials è la definizione della popolazione (criteri di inclusione ed esclusione) e l'estrapolazione dei risultati ad una popolazione più generale rispetto a quella oggetto di studio.

3B. La randomizzazione dei pazienti

E' una caratteristica fondamentale dei trials clinici. I pazienti, reclutati sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione statistici, vengono assegnati al gruppo di trattamento o di controllo mediante una forma più o meno sofisticata di sorteggio o randomizzazione (il pc genera sequenze numeriche casuali).

La randomizzazione deve rendere imprevedibile a quale trattamento verrà assegnato il paziente successivo. In questo modo si riescono ad ottenere dei *gruppi omogenei* tra di loro per tutte le caratteristiche note ed ignote, *ad esclusione del trattamento*: i due gruppi saranno omogenei, eccezion fatta per il trattamento testato.

L'omogeneità sarà maggiore in relazione alla numerosità del campione.

Insieme alla randomizzazione viene spesso applicata la **STRATIFICAZIONE DEL CAMPIONE**



Se ci interessa sapere se i risultati dello studio sono validi in maniera stratificata, cioè se il trattamento ha lo stesso effetto, ad esempio, sui maschi e sulle femmine, prima di randomizzare i pazienti li stratifichiamo per età, per genere, per sesso (in pratica per la stratificazione che ci interessa valutare).

I risultati di uno studio sono estrapolabili solo ai soggetti con le stesse caratteristiche dei reclutati. Se facciamo uno studio riferendoci ad una particolare etnia, lo studio può essere estrapolabile anche ad una etnia diversa da quella studiata? No!

E' quindi opportuno scegliere criteri di inclusione non troppo rigidi, perchè altrimenti non si avrebbe la certezza che i dati ottenuti potrebbero andare bene anche su altre popolazioni.

Molto spesso vengono esclusi dalla ricerca donne in gravidanza, anziani, bambini.... che sono comunque pazienti che spesso usano proprio quei farmaci in corso di studio!

4. DIMENSIONE DEL CAMPIONE

La numerosità del campione deve essere tale da rispondere all'obiettività dello studio. Non dovrebbero mai essere arruolate più persone di quelle necessarie. Ci sono degli studi statistici che mi permettono di calcolare quanto grande dovrebbe essere il mio campione: **CALCOLI SUL POTERE STATISTICO DELLO STUDIO.**

7.2 Outcome o End Points

Ci sono altri criteri per la valutazione della sperimentazione: è importante la scelta degli **outcome (o end points)** sui quali noi andiamo a valutare il nostro risultato dello studio (esempio, l'efficacia di un farmaco). Tali outcome devono essere classificati a priori, prima dello svolgimento dello studio.

Ci sono degli outcome DIRETTI, cioè direttamente misurabili (come ad esempio, la mortalità totale, la causa di mortalità, eventi non fatali come per esempio la causa di una frattura di femore).

Ci sono degli outcome INDIRETTI: esempio, le variazioni dei parametri di laboratorio.

HARD: di sicura determinazione, per la verifica dei quali l'errore è minimo (la mortalità per esempio).

SOFT: possono essere influenzati da imprecisioni o soggettività (miglioramento di un quadro sintomatologico, qualità di vita). Sono più difficili da oggettivare.

Dobbiamo valutar anche gli **ASPETTI ETICI e il CONSENSO INFORMATO.**

Validità scientifica e valore vanno di pari passo: "bad science, bad ethics", anche se "good science not always good ethics".

La validità scientifica non comporta il fatto di venir meno ai concetti di etica.

7.3 Megatrials

MEGATRIALS

Sempre più frequenti

- Dimensione del campione > 1.000 - > 10.000
- Multicentrici (>100 - > 1.000)
- Criteri di inclusione larghi
- Disegno semplice, registrati solo dati essenziali
- End points non equivocabili (es: mortalità)
- Grande potenza statistica: possono evidenziare differenze di efficacia minime fra i trattamenti a confronto.

Topol EJ & Califf RM. Br Heart J 1992; 68: 348

Si stanno sempre di più facendo i cosiddetti **MEGATRIALS**, al giorno d'oggi. Sono trials che hanno dimensioni del campione molto più elevate, sono di solito multicentrici, i criteri di inclusione sono larghi, di disegno semplice e vengono registrati solo i dati essenziali clinical trials dot com (gli studi clinici vengono registrati in fase di protocollo, devono essere registrati per legge, e sul protocollo di registrazione sono indicati i siti, gli ends points, le metodologie con cui viene fatto lo studio). Gli end points sono non equivocabili e ci sarà una grande potenza statistica: quanto più sarà grande il campione, tanto più sarà efficace e preciso lo studio.

MAGNESIO NELL'INFARTO MIOCARDICO: MEGATRIAL Per studiare l'efficacia del magnesio su end points di tipo cardiaco sono stati fatti dei grossi studi clinici randomizzati, dei veri e propri megatrials.

Razionale: variazione nell'andamento di patologie cardiache in funzione della quantità di magnesio nell'acqua.

Studi su animali hanno mostrato l'attività antiaritmica, antiaggregante e coronarodilatatrice del magnesio. Piccoli trials positivi sull'uso del magnesio nell'infarto. Una review informale dei risultati ha mostrato una riduzione della mortalità da IMA (infarto miocardico acuto). Una meta-analisi formale su 1300 pazienti con un totale di 78 decessi ha mostrato una riduzione del 55% nel rischio di morte ($p= 0,001$).

Studio chiamato LIMIT-1 su 100 paz : diminuzione aritmie (1986)

Studio LIMIT-2 su 2300 paz: diminuzione incidenza di insuff. ventricolare sx (1994)

QUIZ (esempi)

Il bias in uno studio epidemiologico:

- a) E' una distorsione dei risultati dovuta alla non rispondenza ai questionari
- b) E' una distorsione dei risultati dovuta al rifiuto di essere sottoposto a domande tratte dai questionari
- c) E' una distorsione dei risultati dovuta ad errori strumentali
- d) E' una distorsione dei risultati dovuta ad un qualsiasi elemento che produca risultati non corrispondenti alla realtà
- e) La fase nella quale si standardizzano le metodiche di misurazione

Università degli Studi di Parma

Risposta: D.

La C è errata perchè errori strumentali non necessariamente determinano una distorsione dei risultati.

QUIZ (esempi)

Sono generalmente indicati tra gli svantaggi degli studi ecologici:

- (1) La scarsa attendibilità del dato
- (2) L'impossibilità di vagliare ipotesi etiologiche specifiche
- (3) L'alto costo dello studio

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 1, 2
- e) Nessuna di quelle indicate

Università degli Studi di Parma

Risposta: D.

Gli studi ecologici danno un dato molto generico, perché utilizzano dati amministrativi raccolti in precedenza non a fini di ricerca e quindi possono riportare dati poco specifici o poco attendibili per il dato che si sta ricercando.

QUIZ (esempi)

In epidemiologia i bias di selezione sono dovuti ad errata modalità di(1).... mentre quelli di informazione ad errata modalità di2)....:

- a) (1) reclutamento del campione; (2) classificazione di esposizioni e malattie
- b) (1) classificazione di esposizioni e malattie; (2) reclutamento del campione
- c) (1) classificazione di esposizioni e malattie; (2) considerazione dei fattori di confondimento
- d) (1) considerazione dei fattori di confondimento; (2) reclutamento del campione
- e) Nessuna delle precedenti risposte

Università degli Studi di Parma

Risposta esatta: A.

8 Epidemiologia, patogenesi e prevenzione di alcune malattie infettive: difterite, tetano e pertosse

Oggetto di questa lezione saranno le malattie infettive e nello specifico la difterite, il tetano e la pertosse. Ci soffermeremo soprattutto sull'epidemiologia di queste infezioni ovvero l'impatto di queste nella popolazione generale e in questo caso nella popolazione Italia. Sarà approfondito anche l'aspetto inerente la possibilità di prevenzione di queste malattie.

Perché parlare ancora di malattie infettive oggi?

La lotta contro questo gruppo di malattie è iniziata alla fine dell'800 e nonostante siano stati ottenuti importanti risultati, restano ancora un problema di sanità pubblica perché:

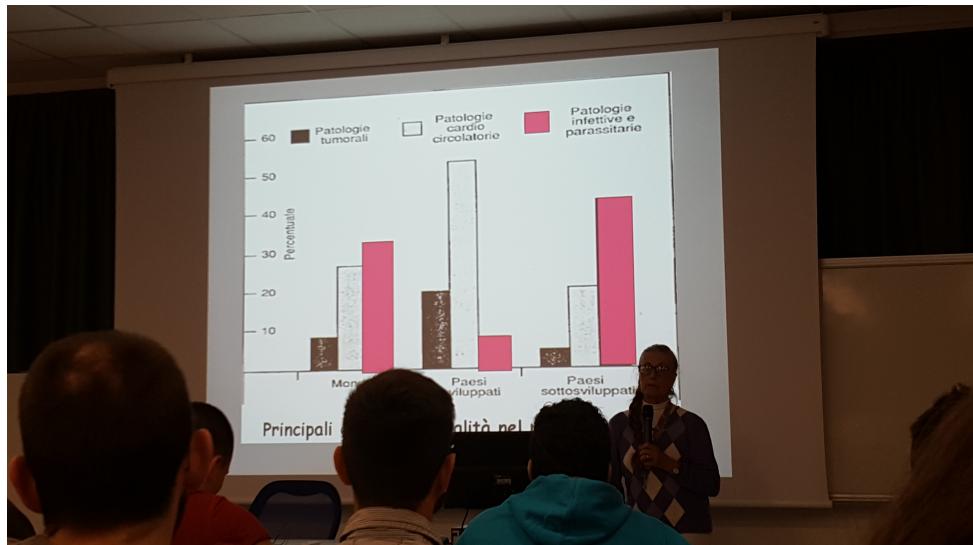
- Molte ancora tra le malattie "antiche" presentano elevata morbosità però per molte di queste c'è stata una drastica riduzione della mortalità. I due apparati più frequentemente colpiti da malattie infettive sono quello gastroenterico e respiratorio. Le infezioni a carico di questi due apparati ancora oggi una causa importante di mortalità nella popolazione. A tal proposito viene mostrato un grafico relativo alle principali cause di mortalità nella popolazione mondiale.

Ne risulta che:

- Nei paesi industrializzati le malattie infettive sono una causa minoritaria di morte
- In alcune realtà come i paesi sottosviluppati sono ancora la prima causa di morte in bambini e adulti.
- Comparsa di "nuove" malattie e ricomparsa di malattie ritenute sotto controllo (TBC, ecc.). A tal proposito viene mostrato

Già quanto riportato circa i nuovi patogeni spiega perché l'interesse verso le malattie infettive è ancora attuale e l'attenzione non può venire meno

- Comparsa / aumento di farmaco resistenza che dà problemi sul piano terapeutico e preventivo perché allunga i termini di diffusione del patogeno. L'Italia è al primo posto per quanto riguarda la farmaco-resistenza di alcuni importanti patogeni



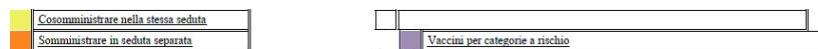
Anno scoperta	Agente patogeno	Malattia
1960-1989	Virus epatotropi (A, B, C, D, E)	Epatiti virali
1973	Rota virus	Gastroenteriti virali
1976	Crystosporidium parvum	Gastroenteriti virali
1977	Ebola virus	Febbre emorragica
1977	Legionella pneumophila	Legionellosi
1977	Campilobacter jejuni	Enterite
1980	HTLV-1	Leucemia-linfoma
1981	Tossina Staf. Aureus	Sindrome shock tossico
1982	E. Coli O157:H7	Colite emorragica
1983	Helicobacter pylori	Ulcera peptidica
1983	Hiv	AIDS
1985	Prioni	vCJD
	Coronavirus mutati	SARS
	Virus aviario	Influenza

- Carenza di farmaci specifici per il trattamento di molte malattie virali
- Aumento nella popolazione di soggetti con immunodepressione legata a:
 - Interventi terapeutici
 - Patologie tumorali
 - Fattori genetici
 - Incremento della vita media (è “anziano” anche il sistema immunitario)
- Problemi economici: quanto detto fin ora ha una ricaduta considerevole in termini economici:
 - Richieste di visite mediche
 - Ospedalizzazione
 - Richieste di farmaci
 - Richieste di nuovi farmaci a causa della farmaco resistenza
 - Cure a domicilio
 - Perdita di giornate di lavoro

In termini di prevenzione delle malattie infettive abbiamo a disposizione tutta una serie di preparati utili e altamente specifici che sono i vaccini. Oggi ce ne sono molti per contrastare diverse patologie però ci sono malattie per le quali ad oggi ancora non disponiamo di vaccini efficaci e per le quali dovremmo ricorrere alle norme di prevenzione generale. Il piano di programmazione vaccinale è il documento di riferimento contenente le linee di indirizzo per la scelta delle strategie vaccinali e per l'inserimento di nuovi preparati nei gruppi di individui a maggior interesse. Si tratta di un piano triennale che nasce come strumento tecnico di supporto all'accordo stato-regione. Da ricordare infatti che dal 2001 c'è l'autonomia sanitaria delle regioni dallo stato però non deve esserci un contrasto netto con quella che è l'idea generale dello stato bensì la maggiore omogeneità possibile ed è ciò che questo programma vuol garantire.

Viene di seguito proposto il calendario vaccinale del piano nazionale prevenzione vaccinale che è in forza ora.

Vaccino	0 gg-30 gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV					3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B							
Hib		Hib		Hib			Hib							
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	PCV^		PCV/PPV23 (vedi note)			PCV	
MPRV							MPRV			MPRV				
MPR							MPR			oppure + V	MPR + V	2 dosi MPR***** + V^ (0-4/5 settimane)		
Varicella							V							
Meningococco C							Men C o MenACW Y conjugato	Men C o MenACWY conjugato						
Meningococco B*^		Men B	Men B	Men B			Men B	Men B						
HPV										HPV^: 2-3 dosi (in fascio di età e età massima in scheda tecica)				
Influenza							Influenza^o			Influenza^o		1 dose all'anno		
Herpes Zoster													1 dose#	
Rotavirus							Rotavirus##							
Epatite A									EpA###		EpA###	2 dosi (0-6-12 mesi)		



IPV = vaccino antipolio inattivato
 Ep B = vaccino contro il virus dell'epatite B
 Hib = Vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b
 DTPa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare
 dTpa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti
 dTpa-IPV = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti
 MPRV = Vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella
 MPR = Vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia
 V = Vaccino contro la varicella
 PCV = Vaccino pneumococcico conjugato
 PPV23 = Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente
 MenACWY = Vaccino contro il meningococco C conjugato
 MenB = Vaccino contro il meningococco B
 HPV = Vaccino contro i papillomavirus
 Influenza = Vaccino contro l'influenza stagionale
 Rotavirus = Vaccino contro i rotavirus
 Ep A = vaccino contro il virus dell'epatite A

E' interessante notare che:

- Il calendario vaccinale è inteso come calendario della vita (le vaccinazioni non sono limitate solo all'infanzia) perché in ogni momento della vita possono esserci dei momenti di fragilità, dei fattori di rischio, particolari situazioni in cui quel vaccino può trovare una sua applicazione ottimale.
- La maggior parte delle applicazioni è riservata all'infanzia quando il bambino per la prima volta incontra i patogeni rispetto ai quali è quasi completamente suscettibile

Per comodità didattica dividiamo per gruppi di popolazione i vaccini a disposizione. Da ricordare che è una suddivisione per nulla rigida tanto è vero che alcuni dei vaccini tipicamente "dell'infanzia" possono trovare applicazione anche negli adulti e viceversa

- Vaccinazioni da attuare nell'infanzia: nella prima e seconda infanzia.** Queste sono suddivise in obbligatorie (una legge dello stato prevede queste vaccinazioni a partire dal terzo mese di vita) e non. Queste vaccinazioni rientrano nei calendari secondo il peso loro attributo e sulla base della necessità di effettuarle per preservare il singolo e la comunità:

- Difterite
- Pertosse
- Tetano
- Poliomielite
- Epatite da HBV
- Morbillo
- Parotite
- Rosolia
- Varicella
- Meningite da *Haemophilus influenzae* di tipo B
- Meningite meningococcica

- Meningite pneumococcica
- Rotavirus (nuova e fortemente consigliata a livello internazionale nella prima infanzia)
- HPV (per le ragazze in età pre-pubere)

N.B. Quelle obbligatorie dalla riduzione perché la tendenza attuale è verso una maggiore liberalizzazione favorita da una migliore conoscenza.

2. Vaccinazioni da attuare nell'età adulta o negli anziani:

- Influenza
- Infezione pneumococcica
- Tubercolosi
- Epatite A
- Febbre tifoide
- Colera
- Rabbia
- Tetano
- Meningite meningococcica (l'infezione meningococcica ha un classico andamento bimodale quindi un primo picco nell'infezione e uno successivo in età più avanzata)
- Epatite B (in caso non sia stata effettuata nella prima infanzia)

Alcune di queste (Epatite A, Febbre tifoide, Colera e Rabbia) sono consigliate a seconda delle condizioni di vita

Infine ricordiamo che ci sono vaccini anche per le patologie tumorali:

- Vaccino per l'epatite B: prevenendo l'infezione virale, preveniamo una delle più severe conseguenze dell'infezione che è il carcinoma epatico
- Vaccino per HPV

8.1 Difterite

Si tratta di una malattia infettiva e contagiosa di cui l'agente eziologico è il batterio *Corynebacterium Diphtheriae*. Il contagio avviene per lo più per via aerea per aerosol o con oggetti contaminati quindi il malato di difterite è altamente contagioso e la trasmissione avviene per contagio interumano.

8.1.1 Epidemiologia

Gli ultimi casi in Italia risalgono al periodo 1991-1996 e si è trattato di 4 casi di bambini non vaccinati mentre nella regione OMS Europa nel 1995 c'è stato un focolaio epidemico importante che ha reso questa regione responsabile de 90% dei casi di difterite registrati in quell'anno. Questi casi in Europa furono concentrati nel territori della vecchia URSS in fase di rinnovamento economico e sanitario: la situazione sul piano sanitario era ottima, ma si è venuta a determinare una disorganizzazione dei servizi sanitari a seguito dei cambiamenti politici con interruzione della pratica vaccinale da cui questi focolai epidemici. La prevalenza nella popolazione mondiale è diversa se consideriamo paesi industrializzati e paesi in via di sviluppo. Nei paesi industrializzati è stata debellata pressoché, ma non eradicata: il patogeno è ancora presente nella popolazione quindi non c'è la malattia, ma la possibilità che la malattia si ripresenti.

L'epidemiologia risultante deriva dal bilancio tra portatori sani e soggetti suscettibili che possono favorire la propagazione del patogeno. I portatori sani sono stati fortemente ridotti dall'intervento preventivo vaccinale ampiamente diffuso e attivo dagli anni 30. Tuttavia questi portatori sani se pur ridotti, sono ancora presenti nella popolazione. I soggetti suscettibili sono invece aumentati nei paesi industrializzati a causa della riduzione dell'immunità anticorpale perché l'immunità si concretizza nell'infanzia grazie al vaccino e poi tende a perdere se non ci sono nuovi stimoli artificiali ovvero vaccini o naturali ovvero il patogeno che non c'è perché circola poco come patogeno. Questi ospiti suscettibili sono diffusi per lo più tra gli adulti e gli anziani ovviamente.

- L'altro aspetto da considerare è quello legato alle massicce emigrazioni di soggetti che provengono da aree endemiche e sono portatori sani e quindi possono potenzialmente reintrodurre il patogeno.

- Infine in molti dei paesi in via di sviluppo dove l'infezione non è pressoché debellata, ci sono delle condizioni politiche fragili per cui la pratica vaccinale (se pur abbastanza diffusa sul pianeta) si riduce o diviene saltuaria creando una condizione di non immunità.

Quanto detto rende ragione del fatto che nella nostra realtà la difterite è un evento sporadico, eccezionale e quando si presenta lo fa sotto forma di piccoli focolai in piccole comunità chiuse in cui sono presenti ospiti suscettibili. Più grave è la ricomparsa di focolai epidemici come accadde nel 1995. Nonostante la bassa morbosità è una malattia gravata ancora da elevata mortalità.

Nei paesi in via di sviluppo invece è una malattia dell'infanzia, ad andamento endemico e gravata da elevata mortalità e ancora da elevata morbosità. Queste realtà sono quelle da cui il patogeno può diffondersi ad altre realtà attraverso la figura del portatore sano (ad esempio a seguito di viaggi oltre che flussi migratori).

8.1.2 Modalità di trasmissione

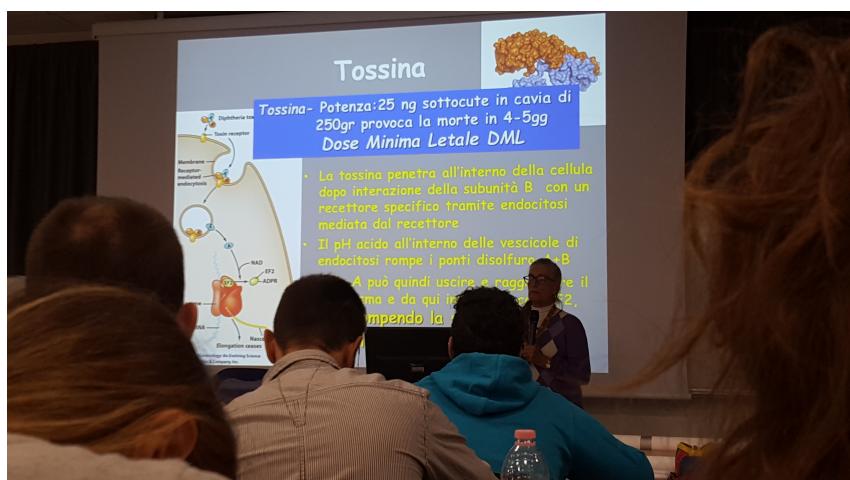
Il caso della difterite è emblematico del problema delle malattie infettive oggi: molte sono le malattie poste sotto controllo da decenni però se esiste ancora il patogeno in qualche punto del pianeta, in qualche popolazione allora c'è la possibilità che la malattia si ripresenti. E' importante ricordare che questo è possibile se nella popolazione rimangono soggetti suscettibili all'infezione: se c'è la possibilità che il patogeno rientri e questi trova un soggetto (ospite) non immune, questo fa da volano per l'ingresso del patogeno nella comunità dove potrà trovare altri ospiti suscettibili. La certezza di non avere più determinate malattie infettive deriva solo dall'eradicazione che ad oggi è stata ottenuta solo per il vaiolo mentre si è probabilmente molto vicini a raggiungerla per la poliomielite invece è in atto per morbillo, rosolia e parotide.

8.1.3 Modalità di trasmissione e contagio

Il contagio avviene per via aerea per aerosol o con oggetti contaminati. Il batterio non è invasivo, si localizza nella sede d'ingresso e moltiplica negli epitelii dove si è localizzato. L'azione patogena è legata prevalentemente all'esotossina infatti la difterite è considerata una tossiemia. La tossina difterica è una delle tre grandi esotossine che temiamo insieme alla tetanica e botulinica.

La tossina è dimerica (A+B) e ha un'azione necrotizzante a livello locale mentre diffonde per via ematica agendo a distanza su organi e tessuti da cui tutta la sintomatologia indotta dalla difterite. La tossina penetra all'interno della cellula dopo interazione della subunità B con un recettore specifico e successiva endocitosi mediata dal recettore. Il legame della subunità B al recettore è irreversibile. Il pH acido delle vescicole di endocitosi rompe i punti disolfuro A+B. A questo punto il monomero A può uscire e raggiungere il citoplasma e interagire con il fattore di allungamento EF2 interrompendo la sintesi proteica e causando la morte della cellula in poche ore. Questa è una caratteristica non di tutti i ceppi, ma solo di quelli che hanno integrato nel proprio genoma il fago *beta* come profago col gene *tox+*.

Per quanto riguarda la potenza: 25 ng sottocute in una cavia di 250 gr provocano la morte in 4-5 gg e questa è dunque la dose minima letale.



8.1.4 Clinica

La malattia ha un periodo di incubazione di circa 8 giorni e le sedi classicamente coinvolte sono quelle dell'apparato respiratorio:

- Faringe
- Laringe
- Naso

C'è la possibilità di un coinvolgimento anche di altre sedi però il coinvolgimento classico e più impegnativo è proprio quello delle vie aeree.

La forma più comune è quella faringea perché la ricca vascolarizzazione facilita la diffusione della tossina. Dopo il periodo di incubazione si ha la caratteristica comparsa di pseudo-membrane bianco-grigiastre fortemente aderenti ai tessuti sottostanti, edema che dà anche un coinvolgimento di tipo meccanico nell'atto respiratorio e adenopatia.

La forma laringea spesso segue la faringea però più raramente è indipendente. In questo caso la dinamica meccanica è molto impegnativa perché portando all'ostruzione del lume, avremo difficoltà respiratoria fino all'insufficienza respiratoria vera e propria.

La rinite non ha un gran peso tanto è vero che a volte passa addirittura inosservata però è importante perché anche in questa fase il soggetto è contagioso ed è quindi problematica proprio in relazione all'elevata contagiosità. In passato era tipica dei bambini.

A sintomi locali (edema, restringimento del lume, ecc.) si affianca la componente più grave della malattia che è la tossiemia generalizzata che causa:

- Alterazione cardiocircolatorie che portano a sofferenza cardiaca. La miocardite si presenta in una quota non trascurabile di casi (circa 1/4) e porta inevitabilmente a morte. La miocardite determina danno miocellulare diretto e si verifica nel 10-25% dei casi. Si manifesta entro 3-7 giorni dall'esordio dei sintomi. Quando si verifica è solitamente ed inevitabilmente fatale
- Alterazioni renali che evolvono vero la necrosi tubulare
- Paralisi a carico delle sedi muscolari coinvolte quindi muscoli faringei, laringei e oculari. Le complicanze respiratorie hanno una letalità nel 5-10% dei casi
- Coinvolgimento del sistema nervoso centrale. La letalità è legata alla tossicità neurologica nel 20% dei casi

8.1.5 Prevenzione e profilassi

L'accertamento diagnostico è importante per riconoscere i soggetti infettanti infatti nella difterite abbiamo due figure: malato e portatore sano (precoce, convalescente e cronico quindi anche a guarigione avvenuta). In passato si stimava che per ogni malato ci fossero 20 portatori sani e questo giustifica l'elevata diffusione e contagiosità della malattia. La legge prevede sul piano della prevenzione:

- Notifica obbligatoria di classe 1: nella nostra realtà sanitaria un caso di difterite è un caso sentinella
- Isolamento del malato fino a 3 giorni per la gravità e il rischio di contagio
- Tamponi faringei: controllo post-malattia del malato per verificare che non sia un eliminatore o portatore cronico mediante l'esame di 3 tamponi faringei a distanza di 2 giorni che devono risultare negativi. Questo consente il re-inserimento in società (pensate in passato quando ancora esistevano focolai epidemici e i bambini soprattutto dovevano essere reinseriti in società e contesti molto affollati tipo scuole, colonie ecc.)
- Controllo dei contatti per verificare eventuali contagi e altri casi di malattia
- Inchiesta epidemiologica che è parte integrante del programma di sorveglianza sanitaria e si pone l'obiettivo di individuare i portatori sani e suscettibili attorno al malato. Tale indagine si avvale di opportuni accertamenti e indagini diagnostiche

E' discretamente resistente come batterio e quindi richiede molta attenzione nella disinfezione di ambiente, suppellettili e mani, disinfezione continua a letto del malato. Disponiamo di un efficace vaccino che è l'anatossina ovvero la tossina privata del potere tossico (vecchia tecnica di Ramon degli anni 20 che è stata ammodernata solo dal punto di vista metodologico).

Un vaccino singolo non esiste anzi non è mai esistito perché fin da subito è stato associato alla vaccinazione anti-tetanica dal momento che la tossina è abbastanza simili e i preparati facili da maneggiare insieme. Ad oggi disponiamo di:

- Vaccino a dose completa (indicato con la lettera maiuscola)

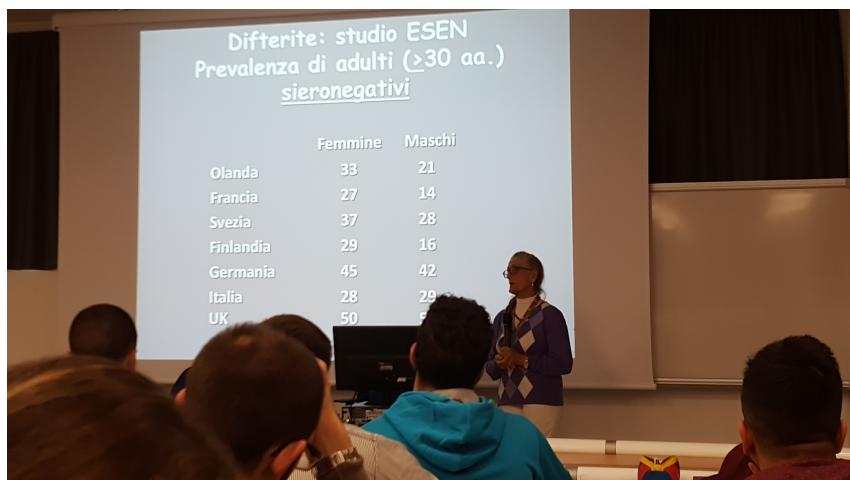
- Vaccino a dose ridotta per l'adulto perché più reattogena e può dare problemi di sensibilità.

La vaccinazione è obbligatoria dagli anni 30 e abbiamo a disposizione vaccini penta e esavalenti tutti contenenti sia l'anatossina difterica che tetanica.

Più recente è invece il trivalente (tetano, difterite, pertosse) che è indicato per giovani adulti e adulti e che prevede una dose ridotta di difterite. La motivazione che ha portato all'introduzione di questo nuovo vaccino è proprio il fatto che nella popolazione adulta c'è una quota rilevante di siero positivo o comunque di suscettibili per riduzione dell'immunità acquisita durante l'infanzia. Si sfrutta in questo caso l'effetto trainante del tetano e si aggiunge anche il vaccino per la difterite e la pertosse. C'è a disposizione un preparato contente oltre i tre anche il vaccino per la poliomielite però questo è destinato a soggetti potenzialmente a rischio per questa infezione.

Scheda vaccinale: terzo, quinto e undicesimo mese (tre dosi nel primo anno di vita) e un primo richiamo che completa il ciclo all'ingresso nella scuola (intorno ai 6 anni) e a cui si è aggiunto negli ultimi anni un ulteriore richiamo più o meno alla fine dell'obbligo scolastico circa intorno ai 12 anni.

Il trivalente invece serve per rinnovare l'immunità negli adulti. La strategia attuale in Italia è quella di vaccinare gli adulti per mantenere il titolo anticorpale il più alto possibile sfruttando tutte le occasioni in cui c'è vaccinazione per il tetano che è più diffusa anche in relazione a particolari figure professionali. Viene a tal proposito presentato lo studio ESEN che si poneva come obiettivo quello di valutare la prevalenza di sieronegativi nella popolazione di adulti di età superiore ai 30 anni.



La percentuale di sieronegativi nella popolazione al di sopra dei 30 anni è del 50% in certe realtà sanitarie mentre è intorno al 30% da noi quindi poco meglio e giustifica questa nuova strategia

Una vaccinazione estesa al di sopra del 90% della popolazione ci garantisce che il patogeno non arrivi agli ospiti suscettibili: secondo l'OMS il rischio di difterite viene abbattuto se abbiamo una immunizzazione della popolazione infantile oltre il 90% (95%) e negli adulti oltre il 75%. L'Obiettivo internazionale è l'eradicazione nei paesi industrializzata e la sporadicità in quelli in via di sviluppo.

Si tratta di una vaccinazione di efficacia molto elevata. Gli effetti collaterali sono di tipo locale e sono inevitabili dal momento che è un vaccino adiuvato quindi il potenziatore dell'immunità, che in questo caso è l'idrossido di alluminio, crea un deposito in sede di somministrazione che da infiammazione assolutamente trascurabile e solo raramente abbiamo delle reazioni generali (febbre sopra i 38). Va considerata la possibilità di reazioni di tipo allergico se viene data la dose totale sopra i 6 anni. Chi non va vaccinato? Quasi nessuno in realtà ad eccezione di:

- Chi ha delle reazioni allergiche alla prima dose e quindi non riceverà la seconda
- Le persone malate perché si vaccinano solo i sani

La vaccinazione è una tecnica di prevenzione nel tempo, rivolta al futuro qualora il soggetto incontrasse il patogeno mentre l'immunoprofilassi è progettata nell'immediato nel caso in cui vi sia una condizione di rischio chiaro o comunque quasi certo. Inizialmente studiate per la terapia e oggi utilizzate nella prevenzione, le IgG sono i preparati utilizzati nell'immunoprofilassi. Oggi si utilizzano IgG umane e non più di origine animale. Ricordando che l'aggancio alla cellula è irreversibile, la somministrazione delle immunoglobuline deve essere tempestiva così che queste possano agire prima del legame della tossina al recettore. L'effetto delle immunoglobuline è a breve termine perché nell'arco di 3-4 settimane la concentrazione ematica rientra perché eliminate in quanto qualcosa di estraneo

8.2 Tetano

Malattia infettiva acuta non contagiosa (a differenza della difterite che è a contagio interumano) di cui è agente eziologico Clostridium tetani. Il malato di tetano non è contagioso e la diffusione della malattia è legata alla persistenza del patogeno nell'ambiente sotto forma di spora ed è quindi dall'ambiente che noi acquisiamo l'infezione. Per quanto riguarda le modalità di trasmissione è necessaria una precisazione perché siamo di fronte a un tipo di infezione in cui serbatoio e sorgente non coincidono:

- Il serbatoio è l'habitat di sopravvivenza del patogeno
- La sorgente è l'habitat di sopravvivenza del patogeno da cui può anche uscire autonomamente

Il serbatoio sono tutti gli erbivori che albergano Clostridium tetani nell'intestino. Il batterio viene eliminato nell'ambiente sotto forma di spora e noi ci infettiamo perché penetra materiale ambientale in ferite, lesione quindi la sorgente è l'ambiente. L'uomo è semplicemente un ospite occasionale, un incontro fortuito legato per lo più a traumi (almeno in Italia) però ci sono dei fattori che favoriscono l'infezione:

- Il tipo di lesione: più è profonda, più è contaminata
- L'eventuale sovrainfezione da parte di altri patogeni

Tali condizioni possono determinare o meno condizioni favorevoli alla germinazione. Se non ci sono le condizioni di germinazione, non ho il tetano. Più pericolose sono le ferite penetranti, profonde e non sanguinanti perché se c'è sangue, c'è pulizia della ferita.

E' una malattia estremamente rara, ma altrettanto grave e per la quale non esiste un'immunità naturale: sono pochissimi i malati che sopravvivono all'infezione e se lo fanno, non producono anticorpi protettivi utili a proteggersi nel tempo e paradossalmente potrebbero infettarsi nuovamente. La sola protezione efficace è quella conferita dall'immunità artificiale ovvero dalla vaccinazione. E' un vaccino utile per tutta la vita perché il rischio di contrarre il clostridio permane per tutta la vita infatti sono previsti degli step organizzati di vaccinazione e richiamo della vaccinazione.

8.2.1 Epidemiologia

E' un'infezione diffusa in tutto il mondo, non c'è un'età prevalente mentre c'è un sesso prevalente che è quello femminile. E' presente in tutto il mondo però:

- Nei paesi industrializzati abbiamo prevalentemente la forma adulta che è quella traumatica
- Nei paesi in via di sviluppo abbiamo anche il tetano puerperale e neonatale e abbiamo la massima letalità

Parliamo di distribuzione temporale perché pur non essendoci propriamente una stagionalità, è un'infezione che acquisiamo dall'ambiente quindi più tempo trascorriamo all'aperto e maggiore è la probabilità di contrarla perciò i periodi in cui trascorriamo più tempo all'aperto, sono anche quelli in cui siamo più a rischio. Inoltre ci sono categorie professionali che sono più a rischio: metalmeccanici, muratori o che hanno rapporti con il terreno. Ricordando che il serbatoio del batterio sono tutti gli erbivori, possiamo facilmente capire perché prima questa infezione fosse dilagante: questi animali erano molto più diffusi e la conseguente fecalizzazione dell'ambiente esponeva a rischio soprattutto gli uomini a causa delle loro attività professionali. E' cambiata in maniera netta l'incidenza con le vaccinazioni: c'è stata una progressiva riduzione e un'inversione di tendenza perché oggi nei paesi industrializzati sono più colpite le donne rispetto a gli uomini

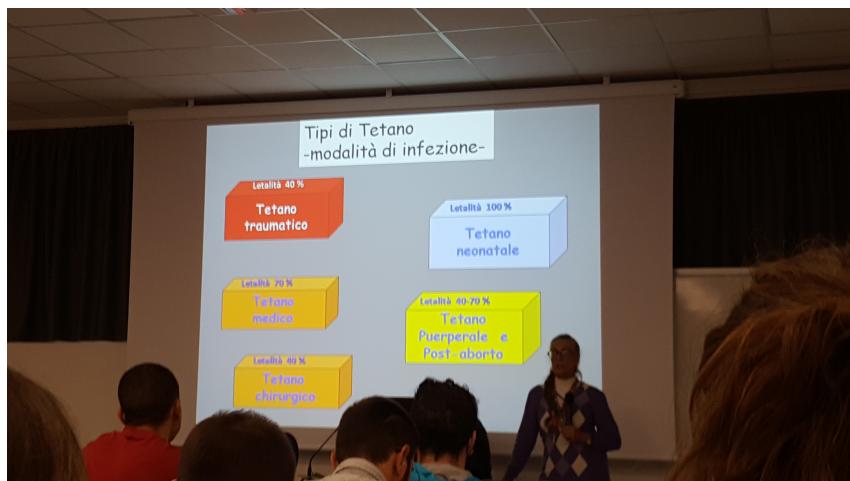
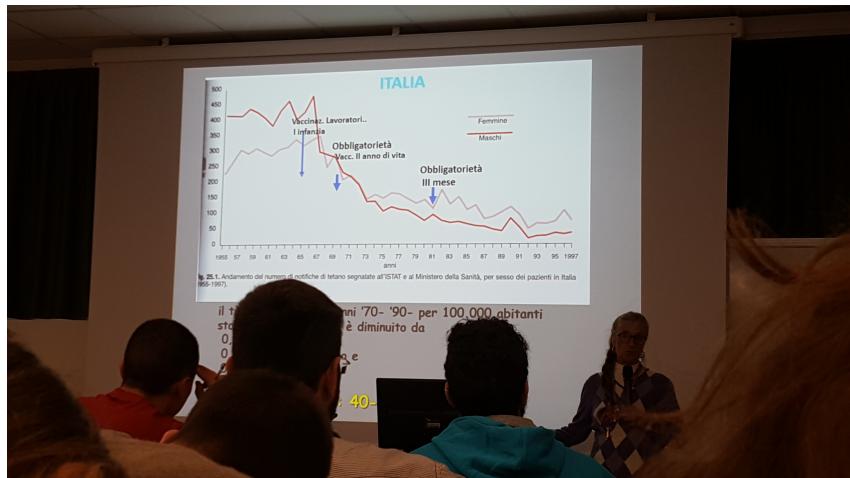
Come si spiega questa inversione di tendenza? La vaccinazione del maschio è sempre stata più consolidata rispetto a quella delle donne sia per la leva militare obbligatoria prima e poi per via delle attività lavorative mentre per le donne non sono mai esistiti degli step di rivaccinazione per cui sono più esposte al rischio.

Oggi quindi in Italia il tetano è maggiormente diffuso nelle donne però nella popolazione anziana:

- Il fattore età si spiega con la riduzione dell'immunità acquisita con le vaccinazioni nell'infanzia. Si tratta di un qualcosa di inevitabile soprattutto se non vengono effettuati i richiami ogni 10 anni
- La maggior prevalenza nel sesso femminile invece dipende come già detto dal fatto che si immunizzano meno dei maschi e hanno maggiore probabilità di svolgere attività all'aria aperta che sono potenzialmente pericolose (attività di giardinaggio, ma anche pulendo certe verdure contenenti spine).

Oggi si registrano circa 60 casi su 60 milioni di abitanti: sono pochi però è un problema perché abbiamo a disposizione una vaccinazione efficace che potrebbe benissimo evitare queste morti.

Le tipologie di tetano in base al tipo d'infezione sono: tetano traumatico, tetano medico, tetano chirurgico, tetano neonatale, tetano puerperale e tetano post-aborto



Da noi è prevalente se non esclusiva la forma traumatica mentre in altre realtà come i paesi in via di sviluppo sono ancora importanti le forme neonatali, puerperali e post-aborto. Qualunque trauma, ferita, puntura è potenzialmente a rischio di infezione tetanica.

Dal 1995 quando i casi di tetano neonatale erano ancora presenti in 52 paesi, c'è stata un progressiva riduzione e a oggi sono 24 i paesi in cui questa forma di tetano neonatale è ancora presente ed è legata ad una cattiva pratica ostetrica che causa generalmente contaminazione ambientale del cordone ombelicale e che da una forma con letalità del 100%.

8.2.2 Modalità di contagio e clinica

E' un batterio sporigeno e anaerobio e queste due caratteristiche lo rendono assolutamente pericoloso per noi.

- Sporigeno significa che sopravvive nell'ambiente e in questo caso potremmo dire all'infinito perché i tempi di sopravvivenza della spora sono veramente lunghi e sopravvive nel suolo, polvere, scarti e sulle superfici arrugginite
- E' un batterio che teme l'ossigeno infatti è anaerobio e sopravvive nell'ambiente esterno solo grazie alla produzione di spore

E' tipicamente un batterio non invasivo, si localizza nel punto di penetrazione e lì se trova le condizioni di anaerobiosi germina e dà luogo alla tossina che è la tetanospasmina che è una tossina potentissima e responsabile della sintomatologia neurologica. La dose letale stimata per Kg è 2,5 ng: una quota talmente bassa da non rappresentare uno stimolo adeguato per il sistema immunitario perciò a seguito dell'infezione non abbiamo l'immunità che invece stimoliamo con una dose adeguata che è quella presente nel vaccino. Ha uno spiccato tropismo per il sistema nervoso e in particolare per le corna anteriori del midollo spinale, si fissa in modo irreversibile e non può essere neutralizzato da anticorpi in questa fase. La tossina blocca la conduzione dell'impulso nervoso inibitorio e in particolare blocca il rilascio di Ach così che ad ogni contrazione

si contraggano anche i muscoli antagonisti e si ha una contrattura spastica che può anche portare a morte a seconda della muscolatura coinvolta. Penetra prevalentemente attraverso lesioni cutanee e se nell'ambiente in cui penetra c'è una ridotta tensione parziale di ossigeno germina. La tossina va in circolo per via neuronale e linfo-ematica. Il periodo di incubazione è molto lungo: da qualche giorno a 1 mese. Ci sono varie forme di tetano, ma la più importante è la generalizzata con sintomi che si propagano in direzione ascendente: spasmi e rigidità muscolare che porta a morte nel 40-60% dei casi quindi 4-6 casi su 10 vanno incontro a morte.

8.2.3 Prevenzione e profilassi

È una malattia soggetta a notifica obbligatoria. Non richiede particolari accertamenti diagnostici perché è piuttosto caratteristica nella forma in cui si presenta. Tali accertamenti sono condotti solo in caso ci siano problemi medico-legali o per necessità di studio epidemiologico. Importante la disinfezione intesa come quella della ferita perché non c'è rischio di trasmissione inter-umana. Quindi toilette della ferita e immunoprofilassi attiva e passiva ovvero immunoglobuline specifiche per la tossina tetanica.

Il vaccino è disponibile dagli anni 20-30. È sempre costituito da un'anatossina potenziata con un adiuvante che stimoli il sistema immunitario. Ci sono tanti vaccini che hanno la componente tetanica proprio per la sua persistenza come problema nella società. Per i bambini abbiamo:

- Il vecchio bivalente
- Trivalente: difterite, tetano e pertosse
- Più recenti invece sono il penta e esavalente gli stessi vantaggi dei singoli vaccini in termini di immunità e in più il vantaggio di una singola somministrazione

Per gli adulti invece abbiamo:

- Il monovalente che vorremmo non esistesse più perché è meglio promuovere altre soluzioni.
- Il bivalente: tetano + dose ridotte per la difterite
- Trivalente: tetano + dose ridotta per difterite + pertosse
- Tetravalente: tetano + difterite + pertosse + poliomielite per situazioni particolari

La vaccinazione è stata introdotta negli anni 20-30 e all'inizio solo per i militari poi dagli anni 60 è stata estesa anche ai bambini nel secondo anno di vita e ai lavoratori agricoli. Dal 1968 è stata anticipata al primo anno di vita associata a quella per la difterite e la pertosse. Inoltre la vaccinazione è:

- Obbligatoria per tutti gli iscritti al CONI
- Obbligatoria per alcune categorie professionali: allevatori di bestiame, asfaltatori, cantonieri, conciatori, fantini, fornaciari, lavoratori agricoli, lavoratori del legno, metalmeccanici e lavoratori edili
- Fortemente consigliata per tutti gli adulti perché se manteniamo sufficientemente elevato il titolo anticorpale, riduciamo il rischio di contrarre l'infezione

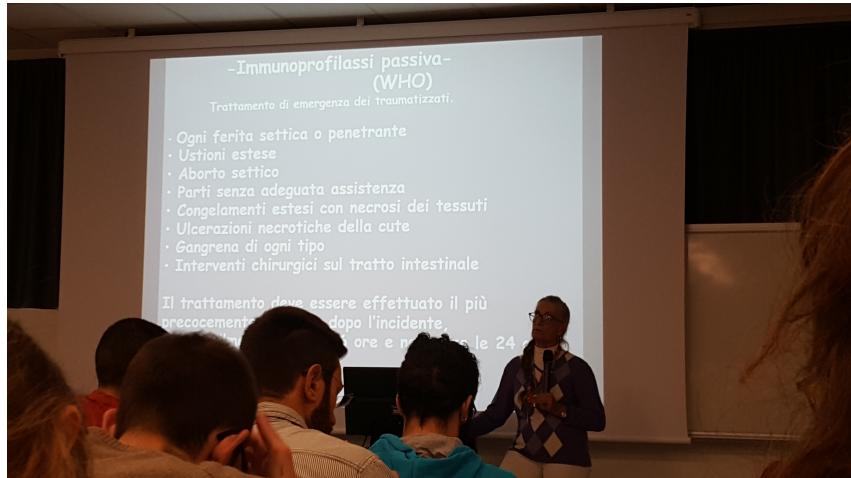
La scheda dell'infanzia prevede 4 somministrazioni e l'ultima intorno ai 12 anni perché la protezione minima del vaccino è di 10 anni: in realtà non è così perché in alcuni dura molto di più però in altri anche di meno perciò si è scelto il limite temporale inferiore. Facendo una vaccinazione tra i 12-13 anni ho una protezione fino ai 22-23 anni e da lì in poi entra in gioco la coscienza individuale o l'obbligatorietà per certe categorie professionali.

Per l'adulto sono previste di base tre dosi di cui la prima al tempo 0, la seconda dopo 3 mesi e la terza dopo 6 e anche qui è previsto un richiamo ogni 10 anni.

Gli effetti collaterali sono sovrapponibili a quelli della difterite però un po' meno perché è meno reattogeno il preparato.

L'Immunoprofilassi è sempre un intervento di emergenza, ha effetto protettivo nell'immediato però non è duraturo come effetto.

Non confondiamo l'immunizzazione passiva con la vaccinazione: non sono la stessa cosa! Con l'immunizzazione passiva il soggetto è protetto nell'immediato, ma poi ritorna nella stessa condizione di suscettibilità precedente la somministrazione di IgG. Si tratta di IgG ad alto titolo quindi preparati altamente specifici per il tetano. Vi sono delle condizioni legate soprattutto al tipo di lesione che delineano una condizione di necessità per quanto riguarda la somministrazione delle immunoglobuline. Tanto più è precoce la somministrazione più le IgG sono efficace: ideale entro le sei massimo entro le 24 ore. Su qualunque ferita deve essere eseguita una toilette ben fatta: lavaggio e rimozione di detriti, schegge, tessuti quindi pulizia e eventualmente rimozione di tessuto necrotico. A questo punto si procede con la disinfezione e l'acqua ossigenata è ottima perché ruba ossigeno e protegge anche da altre infezioni. Dopodiché immunoglobuline e/o vaccino. Le indicazioni per



l'adulto devono tenere conto dello stato vaccinale quindi immunitario e della tipologia di ferite (lieve quindi a basso rischio o significativa quindi ad alto rischio). Prendiamo come riferimento lo stato vaccinale perché non abbiamo tempo di andare a valutare il titolo anticorpale quindi è più pratico e più veloce andare a controllare la scheda vaccinale

- Se non c'è modo di controllare la scheda vaccinale o non c'è certezza, quel soggetto viene considerato a rischio e a prescindere dalla ferita si procede con la vaccinazione (tre dosi: prima, dopo 3 mesi e dopo 6)
- Se è lieve basta la vaccinazione
- Se è grave anche le immunoglobuline
- Se l'ultima somministrazione vaccinale risale a più di dieci anni fa allora si somministra il vaccino e le immunoglobuline
- Se l'ultima somministrazione vaccinale risale a un periodo compresa tra 5 e 10 anni fa allora viene somministrata la dose di richiamo e le immunoglobuline
- Se l'ultima somministrazione risale a meno di 5 anni fa viene somministrata una sola dose solo se c'è elevato rischio di infezione altrimenti non si somministra nulla.

8.3 Pertosse

La pertosse è una malattia altamente contagiosa il cui agente eziologico è la *Bordetella Pertussis*. E' nota da sempre ed è stata introdotta ormai da molti anni la vaccinazione, ma nonostante questo abbiamo ancora 40 milioni di casi l'anno al mondo e di questi circa 350 mila muoiono. E' quindi una malattia a diffusione mondiale con andamento epidemico. Il passo tradizionale prima della vaccinazione erano le epidemie ogni 3/5 anni a inizio primavera e inverno. È ancora una malattia molto presente e pericolosa seppure in determinate fasce d'età. Un altro dato importante è quello riguardante l'immunità:

- Quella naturale che comincia a ridursi dai 4 anni e poi questa riduzione è progressiva fino ai 20 anni quando sostanzialmente si perde
- Quella artificiale cioè indotta dal vaccino è duratura, ma meno di quella naturale infatti comincia a decadere a partire dai 4 anni e mediamente si annulla intorno ai 12 anni

E' bene ricordarlo per meglio comprendere le basi delle strategie vaccinali odierne.

E' un bacillo molto labile nell'ambiente e viene rapidamente inattivato da particolari condizioni ambientali e climatiche (troppo caldo, troppo freddo, ecc.). E' la classica malattia infettiva altamente contagiosa e a trasmissione interumana.

Sono necessari alcuni cenni sulla struttura del patogeno che servono per comprendere meglio la logica dei vaccini. Gli antigeni importanti per la patogenesi del danno e che dobbiamo/possiamo utilizzare per l'immunizzazione passiva sono:

- La tossina pertussica che è un fattore promuovente la linfocitosi. E' un esotossina termolabile con molte attività biologiche e certamente è il perno del danno biologico
- Pertactina che è sempre presente in tutti i ceppi virulenti e favorisce l'adesione alle cellule bersaglio che sono le cellule epiteliali (favorisce però non è determinante)

- Agglutinasi varie
- Emoagglutinina filamentosa che ha un componente di parete che è la chiave per l'aggancio della Bordetella alle cellule dell'apparato ciliato delle vie aeree

La tossina pertussica, la pertactina e l'emoagglutinina filamentosa sono antigeni perché immunogeni e aiutano nella difesa/protezione dall'infezione.

E' classicamente un'infezione dell'età pediatrica. Il patogeno penetra per via aerea, aderisce alle cellule dell'epitelio respiratorio bronchiale dove si localizza. In questa sede provoca flogosi catarrale dell'epitelio e necrosi a livello della zona basale probabilmente per azione della tossina. Ne deriva irritazione della mucosa, accesso parossistico e dopo di ciò c'è la diffusione della tossina con le conseguenti manifestazioni sistemiche.

8.3.1 Clinica

Ha un periodo di incubazione discreto ovvero 7-10 giorni mediamente. Di base è una flogosi delle alte vie respiratorie che si presenta con:

- Tosse aspecifica e stizzosa
- Spasmi parossistici con accessi non intervallati da atti respiratori e conseguente sibilo caratteristico
- Spesso vomito dopo la tosse
- Febbre modica (mediamente)

Ha un lungo decorso e prevede diverse fasi:

- Stadio catarrale (1-2 settimane)
- Stadio ascessuale (1-6 settimane)
- Convalescenza (settimane o mesi)

Sono possibili le così dette forme fruste (asintomatiche o pauci-sintomatiche) che sono molto importanti perché:

- Non sono evidenti, ma creano problemi perché sono soggetti contagiosi
- Sono forme dell'adulto che possono così infettare i bambini

La letalità della malattia è infatti elevata nel lattante a causa di complicanze:

- Respiratorie: crisi d'apnea nel 50% dei casi e broncopolmoniti nel 20% dei casi
- Neurologiche nei bambini entro il primo anno di vita come conseguenza dei parossismi e sono molto gravi soprattutto se le apnee sono prolungate. Si tratta per lo più di convulsioni nel 1 % dei casi e encefalopatia nello 0.3%
- Decessi nell'1% dei casi

La gravità è stimata inversamente proporzionale all'età quindi sarà particolarmente severa nei lattanti e nella maggior parte dei casi richiede l'ospedalizzazione. Dobbiamo temere la pertosse per il lattante.

8.3.2 Modalità di trasmissione e contagio

Sorgente d'infezione è l'uomo come:

- Malato palese
- Portatore sano o asintomatico (forme fruste) che è un forte diffusore
- Portatore precoce che è un eliminatore importante

E' un problema di tutti i paesi industrializzati quello dell'infezione dell'adulto ed è problematico per i bambini. I dati riportano 25 mila casi con due picchi: bambini al di sotto dell'anno di vita e bambini di 12-14 anni. Queste sono le fasce d'età più importanti. Continua quindi a serpeggiare con casi isolati di pertosse e piccoli focolai e se li rapportiamo allo stato vaccinale, sono bambini non vaccinati o vaccinati in ritardo perché anche la sequenza delle vaccinazioni è importante nella prevenzione del danno quindi a volte le vaccinazioni non seguono l'iter corretto oltre a non essere effettuate. La contagiosità è molto elevata e molto persistente nel tempo però se un bambino è trattato con eritromicina si abbatterà la contagiosità. Nell'adulto la malattia è lieve o non presente clinicamente. Abbiamo a disposizione pochi dati in riferimento a gli adulti proprio perché si presenta in forma lieve. I pochi dati a disposizione ci dicono che circa il 7% degli adulti è andato incontro a

infezione e non è un dato da poco se si considera che gli adulti sono la fonte di infezione più importante per i bambini. La contagiosità è molto importante in termini di durata: dal periodo catarrale fino a 3 settimane dopo la comparsa dei sintomi quindi c'è un lungo periodo di eliminazione del patogeno nel malato e presumiamo avvenga anche nel sano però ovviamente non abbiamo gli step di malattia visti. Il malato lo possiamo però controllare anche se sono molto alti i costi di gestione.

8.3.3 Prevenzione e profilassi

E' prevista la denuncia, ma non l'isolamento nel senso che non è previsto per legge però è bene tenere il bambino malato lontano da altri bambini soprattutto lattanti. Se viene riconosciuto come malattia conclamata sappiamo sarà infettante per i prossimi 7 giorni dopo trattamento farmacologico quindi è bene limitare i contatti in questa fase. L'inchiesta epidemiologica serve per attuare la chemioprofilassi per contatti e conviventi. La disinfezione è una pratica comune, ma dal momento che il batterio è molto fragile una blanda disinfezione è già sufficiente.

Per quanto riguarda il vaccino si tratta di un vaccino inattivato quindi Bordetella uccise con una massa molto elevata nel preparato. Con i preparati inizialmente adoperati si registrarono rari casi di encefalopatia per cui c'è stata una riduzione della pratica vaccinale con il ritorno di epidemie. Questo però ha anche intensificato la ricerca e oggi abbiamo a disposizione due preparati (degli anni 80): uno europeo e uno giapponese. Sono entrambi vaccini contenenti componenti antigeniche in grado di conferire immunità quindi si tratta di un vaccino purificato, a componenti e molto efficace con effetti collaterali molto modesti. L'europeo è dei ricercatori italiani e la differenza è che l'inattivazione della tossina pertussica è ottenuta mediante tecniche di ingegneria genetica e non chimicamente con il formolo come nella variante giapponese. Tutti i vaccini contengono sempre almeno due componenti: la tossina pertussica e almeno uno degli altri due antigeni. I vaccini che usiamo per i bambini sono:

- Il trivalente
- Il penta-esavalente per bambini

Per gli adulti invece si usa il trivalente.

La scheda vaccinale è la solita: 3 somministrazioni di cui la prima nel secondo mese del primo anno di vita e richiami al sesto e dodicesimo mese. Gli effetti collaterali sono piuttosto blandi e locali. Oggi l'obiettivo è la vaccinazione dei nuovi nati e poi dei giovani adulti e adulti per mantenere elevati standard di protezione, ridurre la circolazione del batterio e ridurre la probabilità per i soggetti a rischio (neonati) di essere infettati. Nell'adulto quindi non sarebbe importante vaccinare per la pertosse, ma lo si fa per proteggere i soggetti a rischio e sarebbe ideale vaccinare genitori, parenti, medici, adolescenti a contatto con bambini e neonati.

9 Morbillo

Importanza del problema oggi:

- È ancora presente come malattia
- È ancora una causa importante di morte per i bambini, prevalentemente nei paesi in via di sviluppo, nonostante la disponibilità di un vaccino dagli anni '60
- Le campagne di vaccinazione che sono state portate avanti almeno dagli anni 2000, hanno ottenuto una riduzione delle morti (dati del 2008) del 70%. Nel 2014 sono stati segnalati ancora circa 120000 morti e di questi il 95% è nei paesi con condizioni igienico-sanitarie non ottimali.

9.1 Caratteristiche e Cenni clinici

Il morbillo è una malattia ad eziologia virale, altamente contagiosa, specie specifica (colpisce solo l'uomo), tipicamente endemio-epidemica.

In epoca prevaccinale era la classica malattia dell'infanzia. È molto diffusa in tutto il mondo e molto grave nei paesi in via di sviluppo.

L'agente eziologico è un virus ad RNA (Paramyxovirus), dotato di un pericapside con un antigene di superficie, che protrude dal peplus, e che rappresenta il recettore del virus per le cellule sensibili e che è anche l'antigene immunogeno protettivo.

È noto un solo tipo di antigene anche se oggi con le moderne tecnologie sono identificati numerosi genotipi.

È un virus molto fragile, facilmente aggredibile da agenti esterni (calore, luce, disinfettanti).

È un virus a trasmissione aerea. Penetra per via aerea e si replica nelle cellule naso-faringee e nei linfonodi regionali; parte la prima viremia dopo 2-3 giorni dall'esposizione, seguita successivamente da una seconda fase viremica, nella quale il virus diffonde a livello cutaneo (fase esantematica).

9.2 Andamento della malattia

Ha un periodo lunghissimo di incubazione, circa 1-2 settimane.

Fase prodromica con febbre elevata, macchie di Koplik, tosse, rinite, congiuntivite.

Compare quindi il rash cutaneo che dura 5-6 giorni, ha una diffusione cranio-caudale con scomparsa nello stesso ordine di giorni.

Ha una prognosi benigna nel bambino sano, ma può presentare delle complicanze:

- Di tipo respiratorio età-specifiche (nel bambino < 5 anni) e sono: tracheobronchiti, broncopolmoniti, polmoniti da virus (1-7%) e otite media (7-9%)
- Di tipo neurologico che si presentano tipicamente nella seconda infanzia (dopo i 9 anni):
 - Encefalite post morbillosa, abbastanza rara con incidenza di 1-2 casi ogni 1000 malati
 - Panencefalite sclerosante subacuta (SSPE) con letalità totale (100%) ma molto rara 0,5-3 casi/milione/anno nel mondo. Si tratta di una forma degenerativa del SNC (patologia demielinizzante), correlata ad un'infezione da morbillo acquisita precocemente (nel primo anno di vita o addirittura quando è lattante). La causa è la persistenza del virus modificato a livello dell'encefalo. Tramite studi degli anticorpi nel liquor è stata dimostrata l'assenza di una componente anticorpale verso una delle proteine del virus (proteina M), che gioca un ruolo importante nella replicazione rendendolo più lento e quindi consentendogli questa resistenza. I primi segni (cambio di personalità, degenerazione cognitiva) si osservano a distanza di 8 anni dalla malattia morbillosa (età del soggetto: 8-10 anni). La sopravvivenza è molto modesta, 1-2 anni.

9.3 Epidemiologia e Profilassi

Nel morbillo possiamo considerare tre fasi:

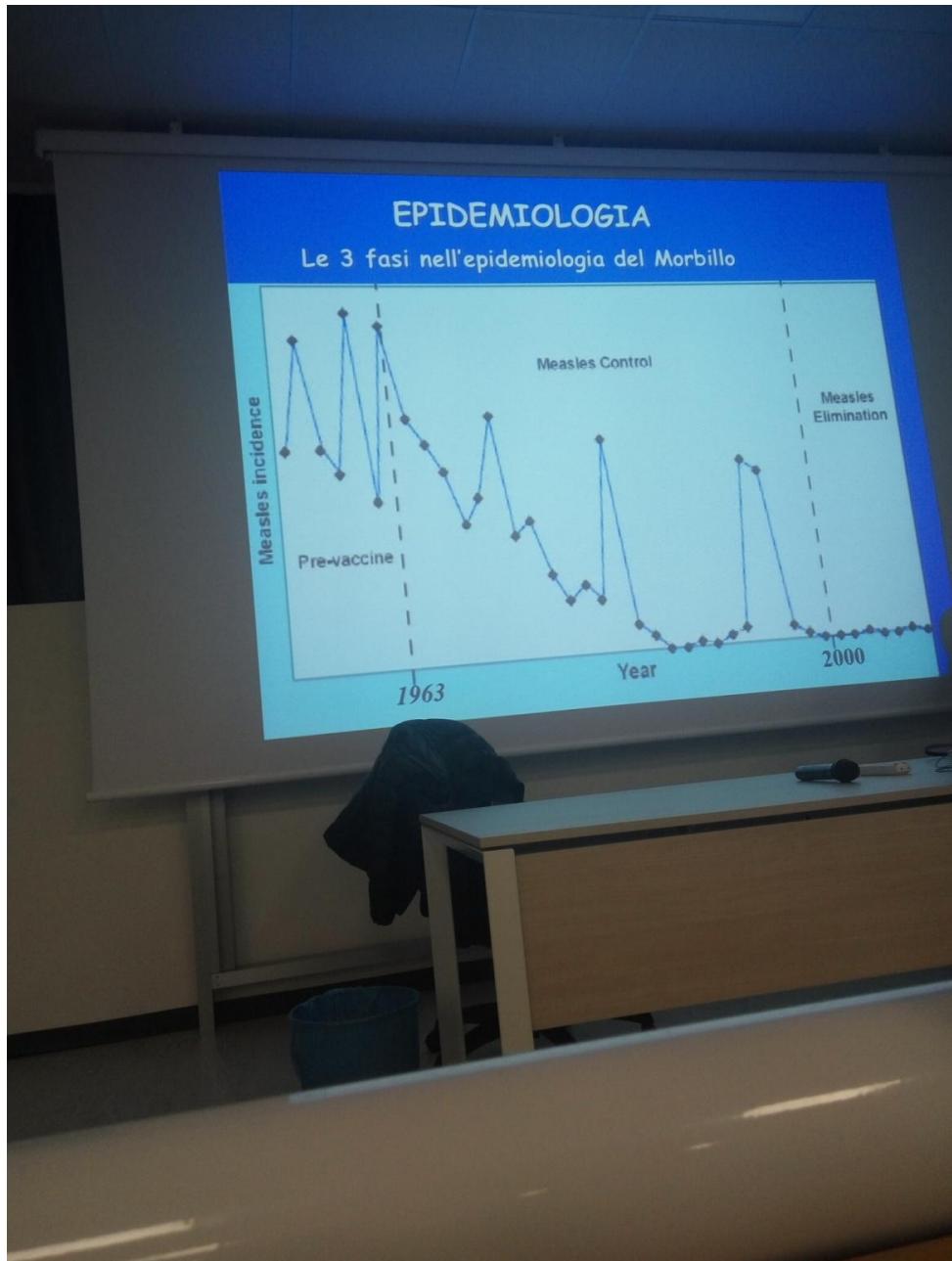
1. EPOCA PREVACCINALE: prima degli anni '60 quando non c'era un vaccino, caratterizzata da andamento epidemico ogni 2-3 anni: la nuova ondata di nuovi nati forniva il materiale perché il virus potesse esprimersi.
2. VACCINAZIONE AL FINE DI CONTROLLARE LA MALATTIA MORBILLOSA: a partire dagli anni '60-'70. Caratterizzata da incidenza minore, focolai epidemici contenuti, ma vi è tendenza a esprimersi nella seconda infanzia e nel giovane adulto.
3. VACCINAZIONE AL FINE DI ERADICARE LA MALATTIA: a partire dal 2000

Nei PAESI SOTTOSVILUPPATI: a causa di famiglie molto numerose, ambienti affollati, condizioni igieniche precarie, condizioni di malnutrizione, la patologia ha ancora una grande diffusione, con frequenti complicanze e elevata letalità.

Nei PAESI INDUSTRIALIZZATI la situazione è diversa: le campagne di vaccinazione estese hanno portato certamente ad una riduzione della patologia, ma non ad un'eradicazione. Quindi di fatto si ha uno spostamento della malattia verso un'età più avanzata, non più un problema della prima infanzia ma problema possibile per la seconda infanzia o per l'adulto. È un fenomeno paradosso perché, se il bambino non ha la possibilità di contrarre il virus nell'epoca classica dell'infanzia, è possibile che lo incontri in adolescenza o anche in età adulta, dove la malattia è molto più pericolosa.

In ITALIA si partiva negli anni '90 con oltre 30000 casi, poi ci sono state due grandi epidemie recenti come quella del 2002 (circa 18000 casi) per infine ridursi a circa 200-300 casi/anno.

Nel 2007 ci fu un focolaio in Piemonte, causato da una ragazza di 17 anni al ritorno di una vacanza studio in Inghilterra; ha infettato compagni e amici che come lei erano suscettibili.



Nel 2013-2014 c'è stato un ritorno del morbillo in tutta l'Europa causata da casi di importazione.

Una malattia infettiva finché non avviene l'eradicazione è un problema anche dove da molto tempo non si verifica più un caso se esistono dei suscettibili.

9.4 Sorgente d'infezione

È un virus esclusivamente umano quindi la sorgente d'infezione è l'uomo. Il periodo di contagiosità va dai 4-5 giorni prima della comparsa del rash, fino a 4-5 giorni dopo.

Il lungo periodo di incubazione permette eliminazione del virus ben prima che esprima una condizione di malattia. Perciò se il bambino incontra individui suscettibili può essere causa di una piccola epidemia. Non esistono portatori sani.

La trasmissione è aerea con contatto stretto con il malato o con trasmissione semindiretta. La forza del virus è di poter resistere nei nuclei essiccati delle goccioline di flugge nell'aria.

La stagionalità, come per tutte le malattie dell'albero respiratorio, è legata alla fine dell'inverno e inizio

primavera.

9.5 Prevenzione

- *Denuncia Obbligatoria* [Classe II]
- Accertamento Diagnostico (poco importante, anche perché dal punto di vista clinico è molto caratteristica)
- Isolamento: è importante per motivi terapeutici nel caso si tratti di situazioni critiche, per la tutela del paziente. È in genere un isolamento in casa per separare il malato dalla comunità.
- *Disinfezione Continua* associata a ventilazione degli ambienti
- *Profilassi Immunitaria Specifica*: caratterizzante la prevenzione, che comprende Vaccino Profilassi (Attiva) e Siero Profilassi (Passiva).

9.6 Immunoprofilassi Attiva

La sua storia parte da lontano; virus isolato negli anni: nel 1968 I vaccino vivo attenuato (Edmonson-Enders-Strain), nel 1971 Diventa un vaccino associato, con 3 componenti Ag importanti, Morbillo Rosolia Parotite (MRP trivalente) e nel 1989 Modifica della scheda vaccinale da 1 singola dose a 2 dosi volte alla eradicazione (che si può ottenere con la copertura vaccinale di oltre il 92% della popolazione mondiale).

Efficacia e elevatissima, sovrapponibile quella del monovalente con quella del trivale.

Efficacia 95% (Range 90-98%)

Durata : Duratura, si ritiene duri tutta la vita (come avviene nelle infezioni naturali) Schedula 1 + 1 (la vaccinazione di base richiede 1 sola dose/somministrazione, la seconda è stata aggiunta per motivi epidemiologici e di strategia vaccinale).

Negli ultimi anni si è resa disponibile anche la vaccinazione tetravalente (comprende anche la Varicella).

Come si vorrebbe ottenere l'eradicazione a livello mondiale secondo l'OMS - PNEMORC = piano nazionale per l'eliminazione di morbillo e rosolia congenita.

- Aumentando la sorveglianza epidemiologica.
- Vaccinazioni supplementari nei paesi sottosviluppati che spesso e laddove e più grave per diffusione e letalità.
- Migliorando il trattamento dei casi di malattia, nel III mondo è una gravissima malattia dell'infanzia
- è tra le prime cause di morte infantile.
- Migliorando le campagne vaccinali, difficile per i vaccini vivi, serve coordinazione e non è sempre facile portare il vaccino dove serve senza che questo si denaturi
- co-somministrazione di vitamina A che migliora lo stimolo antigenico (malnutrizione peggiora la gravità della malattia).

9.7 Indicazioni alla vaccinazione

1. Tutti i bambini tra il 12° e il 15° mese (Gli Ab materni che passano all'atto della nascita al neonato sono i più duraturi come immunità passiva naturale e quindi neutralizzerebbero il vaccino se questo venisse fatto prima del tempo stabilito)
- Adulti e adolescenti suscettibili

9.8 La strategia vaccinale in Italia

Si ottiene con:

- Vaccinazione di MASSA di tutti i nuovi nati tra 12° e 15° mese.

- Ulteriore dose vaccinale tra 6º e 12º anno. E' una fascia larga. Ogni USL decide esattamente in quale momento di questo intervallo attuare la vaccinazione sul suo territorio; questa seconda dose serve per:
 - Indurre immunità nei non responders (in cui ha fallito la I dose, sono 2-5%) a causa di:
 - Cattiva conservazione del vaccino
 - Soggetto è di per sé non responder (in genere alla seconda somministrazione rispondono)
 - Quelli non vaccinati al I step, perché non è obbligatoria, vengono qui "catturati"

Il vaccino è da sempre su base volontaria, non sono stati ottenuti i risultati sperati; vi erano zone ed USL che lavoravano bene e altre che lavoravano un po' meno bene, creando sul territorio nazionale una situazione a "macchia di leopardo" tale da non poter garantire l'interruzione della circolazione del virus e addirittura creando un effetto paradossale, ovvero far sì che l'incontro con il virus avvenisse più tardi nella vita del soggetto, quando cioè le manifestazioni cliniche sono più gravi (II, III infanzia). Nel 2000 ci si è allineati con l'intento dell'OMS di eradicare la malattia, attraverso una spinta molto forte verso la vaccinazione. Rimane volontaria ma è intensificato l'invito ad esegirla.

Negli adulti il vaccino è lo stesso, consigliato nei soggetti a rischio, per la vita di comunità:

- Studenti di College
- Viaggiatori internazionali
- Personale sanitario
- Personale scolastico

L'immunità antimorbillosa è accertabile tramite:

- Il dato anamnestico che è sovrapponibile al dato sierologico per il morbillo; quando la madre o il medico dicono che l'ha avuto, allora l'ha avuto per davvero.
- Si può verificare comunque anche sierologicamente.
- tener buona nel 99% dei casi la scheda vaccinale.

9.9 Effetti Collaterali

- Febbre modica 5-10%
- Rash 5%
- Atralgie 25%
- Trombocitopenia
- Parotite
- Difetti dell'udito (legati a ceppo parotitico)
- Encefalopatia rara

9.10 Precauzioni e Controindicazioni

- Immunodepressione (è un vaccino vivo)
- Gravidanza
- Reazioni allergiche preesistenti a componenti del vaccino o sviluppate dopo I somministrazione (dovute alla preparazione da uovo o embrione, perché morbillo e parotide si coltivano nelle uova embrionali di pollo). In alcuni preparati possono esserci tracce di antibiotici (penicillina), per le piastre di coltivazione, quindi soggetti allergici a queste molecole, possono avere reazioni.
- Malattia acuta in atto
- Somministrazione recente di IgG (possono bloccare il vaccino e viceversa)

Molti dei vaccini, al momento dell'immissione sul mercato hanno avuto dei contrasti, infatti in alcuni casi sono stati ritirati dal mercato. Uno dei principali problemi per il vaccino del morbillo è l'associazione con alcune patologie, in particolare con l'**Autismo**.

Pubblicazione sul "Lancet" da parte di un gastroenterologo inglese negli anni '90. Associava lo sviluppo di Autismo alla vaccinazione contro il Morbillo. Sono partiti molti studi a riguardo, sponsorizzati dall'OMS. Hanno dimostrato di come **non** sussista tale correlazione. Nel 2008 esce la fase finale con studi caso controllo

in cui si dimostra la non associazione. Nel 2010 la sentenza di tribunale che sanciva che l'autore e la rivista avessero pubblicato un articolo scientificamente non affidabile.

9.11 Immunoprofilassi Passiva

Ig: Indicazione (A seconda della tempistica di somministrazione)

Normali

Specifiche

Non c'è differenza di efficacia tra Normali e Specifiche.

Nelle Normali la quota di Ab è consistente, può essere usato per la protezione eccezionale: si usano come misura di emergenza nel caso che il contagio si sia già realizzato o è molto probabile e bisognerebbe darle entro 96 ore dal contatto.

A volte si sceglie di attenuare la malattia, non impedendo l'infezione o la malattia stessa, di modo da far immunizzare il paziente con una malattia più blanda che aumenta comunque il suo titolo di Ab.

Si possono fare in quei casi in cui il rischio di avere una forma grave è elevato a causa di condizioni predisponenti, come, ad esempio, nel lattante che ha un fratello che va a scuola. Si decide, quindi, di difendere il lattante preventivamente con le immunoglobuline. È una protezione limitata nel tempo (4-5 settimane) dopo il soggetto torna ad essere nelle stesse condizioni di partenza.

10 Rosolia

Malattia infettivo contagiosa nella quale riconosciamo due destinatari: uno è l'adulto e l'altro è il prodotto del concepimento o il neonato.

Forma Post-Natale: benigna, ma bimodale perché colpisce sia bambini piccoli che giovani adulti.

Forma connatale: prima infezione contratta in gravidanza da una donna suscettibile.

10.1 Caratteristiche del patogeno

Il virus fa parte della famiglia Togaviridae, genere Rubivirus, è un virus di medie dimensioni dotato di pericapside; è presente un solo tipo antigenico; il pericapside rende il virus particolarmente fragile e passibile di distruzione ad opera di agenti fisici e chimici quali i raggi UV, basso pH, solventi, calore.

La trasmissione avviene tipicamente per via aerea, il virus replica a livello del nasofaringe e nei linfonodi regionali, entra in circolo dando luogo ad una viremia persistente, che inizia 5-7 giorni dopo l'esposizione, ovvero prima della manifestazione della malattia, successivamente il virus diffonde agli organi e ai tessuti. Durante il periodo di viremia, le particelle virali possono attraversare la placenta e infettare il feto.

Incubazione di 14-23 giorni.

Può essere paucisintomatica e non essere riconosciuta. I segni più evidenti sono la comparsa di una linfadenopatia, rash fugace (simile al morbillo) e nel 50% dei casi è asintomatica.

Le complicanze principali sono: artralgia (donne adulte 25%) e molto rare l'encefalite, trombocitopenia, porpora, neurite e orchite.

10.2 Storia naturale dell'infezione

È presente un lungo periodo d'incubazione, così che al momento dell'eventuale comparsa di sintomi abbiamo già un periodo viremico alle spalle rilevante, che dura comunque ancora 5-7 giorni. Ancora più lungo è il periodo d'eliminazione dall'orofaringe. La concentrazione del virus è massima nel periodo che va da 5 giorni prima a 7 giorni dopo l'esordio.

L'immunità è duratura. La madre conferisce un'immunità passiva al neonato per una durata di circa 4-6 mesi, tramite IgG, capaci di passare la barriera placentare.

Quando la prima infezione avviene **in corso di gravidanza** in una donna non immune il feto è esposto al virus: le conseguenze possono essere molto serie e vanno dal danno fetale all'aborto; mentre quando la rosolia è contratta all'atto della nascita si manifesta con cataratta congenita, segno classico di infezione da rosolia in corso di gravidanza.

Non è sempre detto che virus passi la placenta e in questo caso neonato è sano.

Il danno è causato dal fatto che il virus penetra per via placentare, replica, provoca necrosi dei vasi sanguigni, le cellule infettate arrivano al feto che va incontro a infezione: si verifica interferenza con la mitosi. Le cellule possedute dal neonato alla nascita risultano in numero minore del normale. Quanto più è precoce l'infezione, tanto più amplificato è il danno:

- 1º mese: danni attribuibili all'infezione = 50-70% , + 8% relativo agli aborti
- 2º mese: 30% dei danni
- 3º mese: 8-15%,
- 4º mese: 0,1-3%. (trascurabile)

Il bambino può inoltre essere sano alla nascita ma sviluppare complicanze tardive.

10.3 Principali malformazioni e danni

- Affezioni oculari 71%
- Sordità 69%: difetti a carico del nervo
- Malformazioni cardiache 49%: difetti settali, pervietà del dotto di Botallo
- SNC 45%: ritardo psicomotorio, microcefalia, encefalite

Raramente si ha la presentazione di una singola malformazione, ricordiamo la correlazione del danno col primo mese di gestazione e progressivamente la caduta del danno.

10.4 Criteri per correlare alla rosolia un'infezione congenita o una sindrome congenita

- Aborto spontaneo
- Difetti cardiaci molteplici (pervietà del dotto di Botallo,difetti interatriali e interventricolari, a carico dei grossi vasi)
- SNC (ritardo mentale, microcefalia,encefalite)
- Sordità (correlata al danno al SNC)
- Endocrinopatie
- Difetti dell'occhio (cataratta, glaucoma, macroftalmia, retinopatie)
- Alterazioni dell'apparato genito-urinario
- Alterazioni di carattere ematologico (anemia, trombocitopenia)
- Epatiti (si esprimono più tardi)
- Disordini psichiatrici

10.5 Accertamento diagnostico

Materiali di scelta sono il tampone faringeo e le urine.

Il tampone faringeo permette sia accertamento diretto con ricerca del virus, che accertamento indiretto con la ricerca degli anticorpi (2 campioni per IgG, uno solo per IgM).

Accertamento Diagnostico è importante per verificare se le donne in età fertile sono suscettibili o protette (Rubeotest - ricerca IgG specifiche).

10.6 Epidemiologia

Si tratta di un'infezione presente in tutto il mondo, ampia è la quota di soggetti infetti non malati; l'andamento è endemo-epidemico, con epidemie cicliche ogni 6-9 anni, soprattutto tra la fine dell'inverno e la primavera (tipica fragilità della mucosa, maggior probabilità di attecchimento del virus, condivisione da parte dei soggetti di spazi chiusi e talvolta poco aerati).

L'età di comparsa vede due picchi: tra i 5 e i 15 anni e nel giovane adulto (> 20 anni).

10.7 Serbatoi di infezione

È un virus specie-specifico, pertanto l'uomo è l'unico serbatoio d'infezione.

- malato: infettante e contagiatore da circa 5-7 giorni prima a circa 5-7 giorni dopo l'esantema
- portatore precoce
- portatore asintomatico
- neonato infetto: eliminazione virale abbondantissima e lunghissima, rilevabile anche 18 mesi dopo la nascita, con potenziale acquisizione da parte degli altri bambini e di chi li accudisce

10.8 Modalità di trasmissione

- diretta per rapporti affettuosi madre-bambino o fra adulti
- semidiretta attraverso liquidi biologici quali le urine

Nonostante la vaccinazione sia molto sentita, ci sono ancora molti suscettibili (almeno 5% di donne suscettibili in età fertile). La riduzione dei casi è partita dagli anni '90 con l'introduzione del vaccino.

Dal 2000 le Americhe sono state giudicate Rosolia free (non ci sono più casi autoctoni), ci sono casi seppur non numerosi dovuti all'ingresso di persone infette.

10.9 Profilassi

In Italia è una patologia soggetta all'obbligo di denuncia di classe II (segnalazione entro due giorni all'autorità sanitaria). Dal 2004 si ha l'obbligo di notifica per rosolia congenita: abbiamo dati reali della diffusione della patologia. Disinfezione è utile, ma una buona igienizzazione è sufficiente in quanto il virus è fragile nell'ambiente.

10.10 Vaccino

Il virus è stato molto studiato in virtù del danno connatale provocato; alla fine degli anni '60 sono stati preparati 4 ceppi vaccinali da cui sono derivati 4 vaccini. I primi erano rigorosamente monovalenti, differivano tra loro per la tipologia di coltivazione, il tipo di cellule, il numero di passaggi; si trattava di cellule animali di cercopiteco, di embrione;

1. HPV 77
2. HPV 77 DET5
3. CENDEHILL
4. RA-27/3, attenuazione ottenuta con 25 passaggi in cellule fibroblastiche umane, ceppo vaccinale scelto per essere inserito nel vaccino trivalente (morbillo- parotite- rosolia).

Oggi si effettua il vaccino MRP (Morbillo Parotite Rosolia), attenuato.

Tale vaccino mantiene i tassi anticorpali plasmatici alti (curva di decrescita simile all'infezione naturale), anche a distanza di anni dalla vaccinazione (14 anni).

10.11 Strategia vaccinale (dal 1972)

- *Eliminazione della rosolia congenita*, ovvero della forma grave della malattia:vaccinazione delle donne sieronegative in età feconda e delle ragazzine in età prepubere (12 anni)
- *Eradicazione dell'infezione*: evitare che il virus circoli nella popolazione umana tramite vaccinazione di massa, di tutti i nuovi nati (1 anno), maschi e femmine

L'attuale strategia consta di vaccinazione volontaria ma caldamente consigliata + seconda dose tra i 6 e i 12 anni d'età.

10.12 Controindicazioni

- Gravidanza (anche se rischio di rosolia congenita è molto basso) [per OMS non bisogna intraprendere una gravidanza nei 28 giorni successivi al vaccino]
- Generiche: deficit immunitari, somministrazione IgG recente

10.13 Effetti collaterali

Sono gli stessi dell'infezione naturale e si ha prevalentemente Artropatia che è più frequente nelle giovani donne.

È importante anche vaccinare le donne adulte suscettibili nel post partum in modo da prevenire l'infezione in caso di future gravidanze.

11 Parotite

Malattia virale infettiva ad alta contagiosità che si esprime con aumento di volume delle ghiandole salivari (in particolare delle parotidi).

Può avere decorso asintomatico o interessare vari organi extrasalivari.

Nel 1934 Goodpasture e Johnson dimostrano la natura virale e la presenza del virus nella saliva.

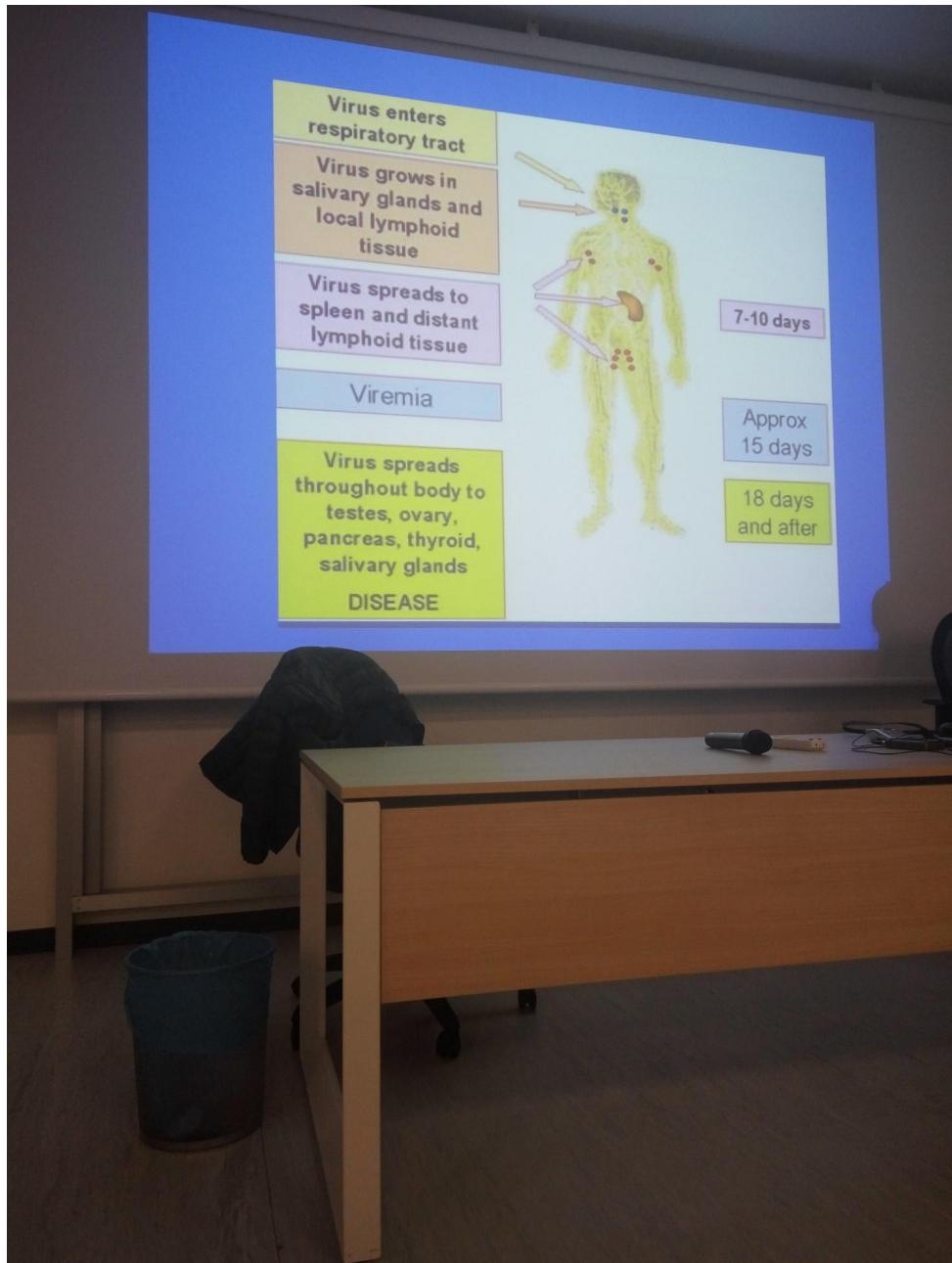
In epoca pre vaccinale era causa frequente di epidemie in ambiente militare.

11.1 Agente eziologico

Virus a RNA con pericapside, quindi fragile e inattivato rapidamente dal calore, raggi UV, formalina, etere, cloroformio.

Sono noti diversi ceppi e due di questi sono stati usati per produrre il vaccino.

Sono presenti 2 glicoproteine di superficie responsabili dell'adsorbimento e fusione alla membrana della cellula ospite e gli anticorpi verso queste glicoproteine neutralizzano l'infettività del virus.



11.2 Patogenesi

Trasmissione aerea e si replicazione nel naso-faringe e nei linfonodi regionali.

Periodo di incubazione 12-24 giorni e successivamente c'è una diffusione viremica che consente arrivo a numerosi tessuti incluse le meninge, ghiandole salivari, tiroide, pancreas, ovaio e testicolo.

11.3 Definizione di caso

Infiammazione acuta mono o bilaterale delle parotidi o delle ghiandole salivari da almeno 2 giorni senza altre cause apparenti.

Incubazione 12-24 giorni (media 14-18).

Infezione asintomatica nel 20% dei casi;

nel 40-50% può presentarsi in forma aspecifica e nel 30-40% dei casi come parotite mono o bilaterale. Risoluzione in modo benigno in 7-10 giorni (soprattutto nel bambino piccolo).

11.4 Localizzazioni extrasalivari

Tropismo del virus per tessuto nervoso e parenchimi ghiandolari.

Possono comparire in ogni fase della malattia e in concomitanza con queste si osserva ripresa della febbre o persistenza oltre il normale periodo.

11.5 Complicanze

- Meningite asettica 5-15%
- Orchite 25% età postpuberale (che può portare alla sterilità)
- Ovarite 5% età post puberale
- Pancreatite 2-5%
- Sordità (1^a causa di sordità acquisita nel bambino) 1:20.000
- Mortalità 1-3 milione
- Incremento di aborti spontanei in primo trimestre di gravidanza (non teratogeno)

11.6 Diagnosi di laboratorio

Isolamento del virus: saliva, sangue, urine, liquor (anche se non è via di eliminazione).

Ricerca di anticorpi specifici.

11.7 Epidemiologia

È presente in tutto il mondo

In America in età pre-vaccinale erano stimati oltre 200.000 casi/anno, mentre sono scesi a 3000 casi/anno in epoca post-vaccinale e ora si attestano a circa 352 casi/anno.

La situazione è simile anche se con numeri diversi in tutti i paesi industrializzati.

In Europa nel 2011 c'è stata un'epidemia in Bosnia di circa 5000 casi di cui 41% complicati.

Andamento nel tempo: endemo-epidemica (3-4 anni).

Stagionalità: fine inverno inizio primavera.

Età in epoca pre vaccinale 90% casi <15 anni, mentre in epoca post vaccinale 50-80% dei casi 5-19 anni (complicanze più gravi).

È virus specie-specifico per cui le sorgenti di infezione sono: uomo malato, portatore precoce e portatore sano.

In Italia a partire dagli anni '90 i casi si sono molto ridotti, ma non sono ancora arrivati a zero. ('96 oltre 60000 casi, '99 oltre 40000, 2009 circa 1000 casi)

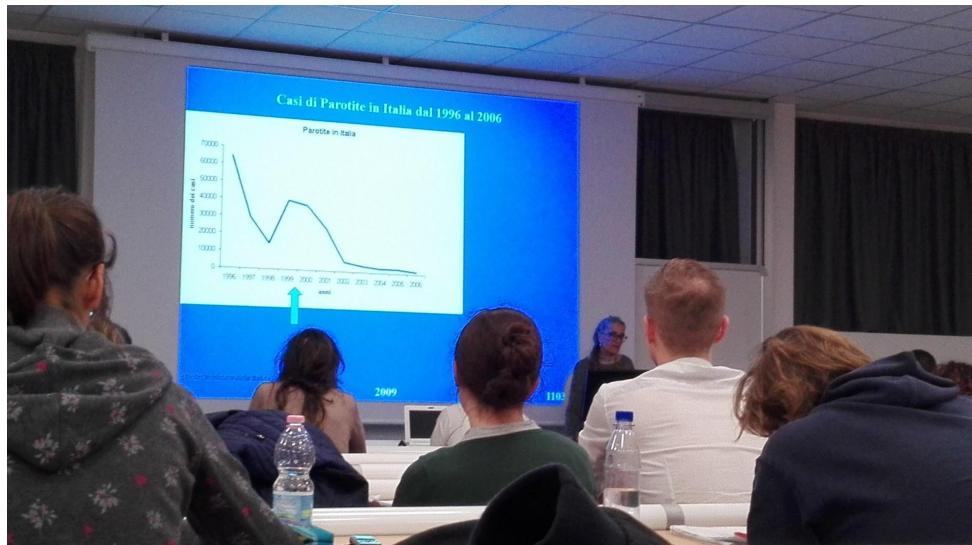
Periodo di contagiosità: da 7 giorni prima e 9 giorni dopo la comparsa di tumefazione parotidea.

Modalità di trasmissione aerea semidiretta o diretta mediante goccioline di fludge, saliva.

Immunità persistente.

11.8 Prevenzione

- Denuncia obbligatoria notifica di classe 2.



- Isolamento respiratorio per 9 giorni dall'inizio della malattia (se non è complicata è isolamento domiciliare).
- Disinfezione e igienizzazione dell'ambiente.
- Inchiesta epidemiologica indagine sui contatti e sulla fonte di infezione.
- Vaccinazione: vaccino trivalente MMR (il vaccino per la parotite è sempre un vaccino vivo attenuato coltivato in uova embrionate di pollo)

11.9 Controindicazioni e precauzioni al vaccino

- Reazioni allergiche alle proteine dell'uovo
- Gravidanza
- Immunodepressione
- Malattia acuta in atto
- Recente somministrazione di IgG

12 Virus Varicella Zoster

Malattia virale altamente contagiosa.

Herpes virus a DNA che fa parte degli herpesvirus insieme a HSV1 e HSV2.

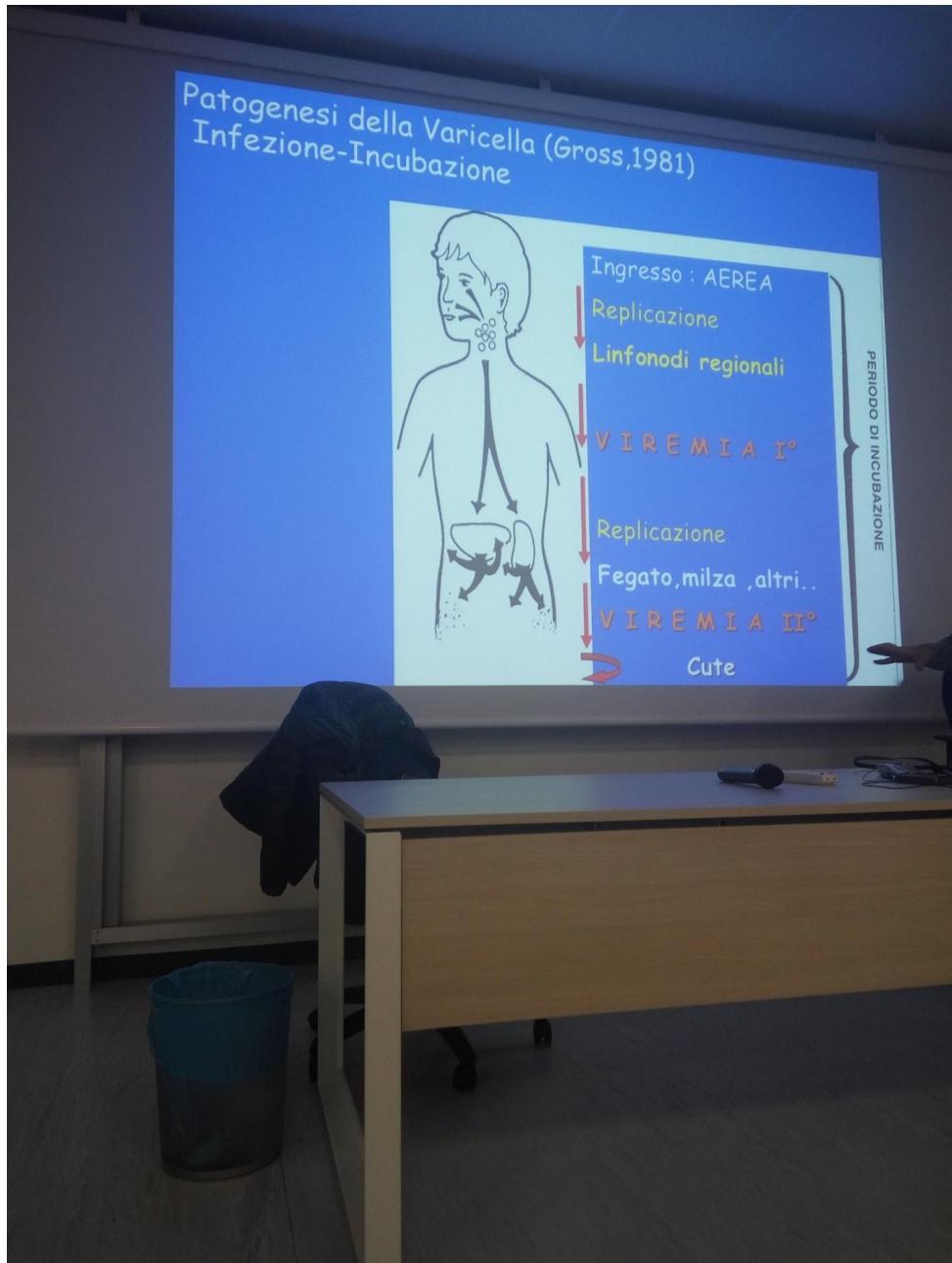
Come tutti gli Herpes virus ha la possibilità di mantenersi nell'organismo.

L'infezione primaria dà luogo alla Varicella. Le reinfezioni possono dar luogo allo Zoster.

Il virus sopravvive per breve tempo nell'ambiente.

È una malattia dell'infanzia generalmente benigna, ma può avere un decorso più aggressivo in particolari condizioni: come quando colpisce adolescenti e adulti, immunocompromessi e quando c'è infezione della lesione varicellosa da parte dello Streptococcus beta emolitico di tipo invasivo (fascite necrotizzante) e in bambini in trattamento con acido acetilsalicilico (perché predispone allo sviluppo della sindrome di Reye)

(Wikipedia Sindrome di Reye: malattia acuta, dall'esito potenzialmente letale, che colpisce quasi esclusivamente i bambini. È caratterizzata da manifestazioni patologiche che riguardano prevalentemente il cervello e il fegato, con encefalopatia acuta e steatosi epatica, che insorgono rapidamente nel corso di un'infezione virale, spesso dopo l'assunzione di farmaci a base di acido acetilsalicilico).



12.1 Cenni clinici

Incubazione di 10-21 giorni

Ha 2 fasi viremiche: 1° diffusione agli organi e attiva replicazione (fegato, milza) e la 2° diffusione alla cute.

Esantema pruriginoso, tipicamente al viso e al tronco, ad ondate successive.

Le papule evolvono in vesicole poi in pustole quindi in croste.

Si calcolano mediamente circa 300 lesioni (da poche a >1000).

In giovani adulti spesso più lesioni e più frequenti e più gravi le complicanze.

Durante l'esantema, VZV può infettare le terminazioni nervose cutanee stabilendo una infezione latente nei gangli delle radici nervose spinali che persiste per decenni (probabilmente per tutta la vita).

Nel 15-20% dei casi si risveglia dopo decenni (in genere dopo 50 anni) dando luogo allo Zoster (fuoco di Sant'Antonio). Non sempre lo Zoster è legato a una riattivazione del VZV.

Complicanze rare nei bambini sani. Decorso più aggressivo nel giovane e adulto.

12.2 Gruppi a rischio aumentato di VZV

- Immunodepressi
- Adulti sani
- Neonati da madri con rash da 5 giorni prima a 48 ore dopo il parto.

12.3 Complicanze

- Infezione batterica delle lesioni
- Manifestazioni a carico del SNC (ataxia cerebellare 1/40.000, encefalite 1/100.000)
- Polmonite (rara in età infantile)
- Epatite subclinica, linfopenia
- Ospedalizzazione circa 3/1000 casi (dati americani)
- Mortalità circa 1/60.000 casi (dati americani)

12.4 Accertamento diagnostico

- Isolamento del virus della varicella da campioni clinici
- Tecniche biomolecolari
- Ricerca degli anticorpi

L'infezione conferisce immunità permanente in soggetti immunocompetenti. Raramente una persona può sviluppare 2 volte la malattia.

12.5 Epidemiologia

Specie specifica. Sorgente di infezione è l'uomo che può essere malato o portatore precoce.

Età 5-10 anni (vaccino è disponibile da poco e perciò non c'è slittamento dell'età).

Trasmissione: aerea (diretta o semidiretta), per contatto con le lesioni (personale sanitario a rischio) o verticale transplacentare (come rosolia può dare problemi al feto).

Contagiosità da 1-2 giorni prima a 4-5 giorni dopo la comparsa del rash.

Eliminazione è molto più lunga negli immunodepressi.

Stagionalità: inverno-inizio primavera.

12.6 Epidemiologia

In Italia l'andamento non è modificato presentandosi con plateau consistente: 100000 casi/ anno.

Gruppi ad alto rischio:

- immunodepressi
- bambini HIV+ (10% di incidenza se i bambini si infettano con Varicella quando i CD4 sono ridotti del 15%).

Sono dimostrate forme sub cliniche in pazienti trapiantati (midollo osseo) con dimostrazione di viremia mediante PCR e riattivazione senza eruzione cutanea ma con dolore.

Neonati da madre infetta presentano varicella grave disseminata nel bambino se l'infezione avviene nei giorni attorno al parto (5 prima- 2 dopo).

Forma congenita se contratta tra l'ottava e la 20^a settimana; sindrome da varicella congenita caratterizzata da: difetti a carico del SNC, cute, occhi, arti; basso peso alla nascita.

Rischio stimato: 2% dei nati da donne infettate in questo periodo.

12.7 Profilassi

- Denuncia obbligatoria classe2
- Isolamento (ospedaliero solo per forme complicate)
- Disinfezione e igienizzazione degli ambienti
- Immunoprofilassi Passiva IgG specifiche (anche preparato per endovenosa)
- Vaccino vivo ed attenuato

12.8 Vaccino

- Composizione: virus attenuato (ceppo Oka)
- Efficacia 95% (range, 95%-100%)
- Durata immunità >7 anni
- Schedula 1 dose (<13 anni)
- Può essere somministrato simultaneamente al trivalente ma in zone diverse (MMR VZ) oppure come tetravalente (MMRVZ)

È prevista la vaccinazione per:

- Bambini sani entro i 2 anni di età
- Bambini ad alto rischio di gravità
- Adulti suscettibili offerta attiva adolescenti e giovani (11-18 anni)
- Adulti a rischio per attività professionale e soggetti con patologie quali: IRC, malattie linfoproliferative, candidati a trapianto epatico, renale, midollare

Avvertenze particolari in applicazione del vaccino in bambini leucemici: remissione da almeno 2 mesi, sospensione della chemioterapia da 1 settimana prima a 1 settimana dopo la vaccinazione e con trasformazione blastica normale.

12.9 PNPV 2016-2018

Raggiungimento e mantenimento di copertura vaccinali per 1 dose di vaccinazione antivaricella che deve raggiungere almeno il 95% entro i 2 anni di età a partire dalla coorte 2014

Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali con 2 dosi di vaccinazione antivaricella in almeno il 95% dei bambini di 5-6 anni a partire dalla coorte 2014.

12.10 Reazioni avversei

- Locali 30%
- Rash 5%
- Febbre (>37,5 °C) 10%

12.11 Controindicazioni alla vaccinazione

- Malattia acuta con o senza febbre (controindicazione temporanea)
- Ipersensibilità alla neomicina (per tracce all'interno del preparato)
- Leucopenia <1200 /mm³
- Terapia immunosoppressiva
- Gravidanza (evitare per almeno 3 mesi)

- Somministrazione di immunoglobuline iperimmuni antiVZV nei 3 mesi precedenti
- Tubercolosi non trattata

12.12 Profilassi post esposizione con immunoglobuline (VZIG)

Efficaci nel prevenire o ridurre la gravità della malattia solo se somministrate entro le 96 ore.

Indicazioni:

- Bambino suscettibile e immunocompromesso
- Donna in gravidanza e suscettibile
- Neonato la cui madre ha presentato la varicella da 5 giorni prima a 48 ore dopo il parto
- Nato da parto prematuro ricoverato con madre suscettibile

13 Lo Zooster

E' un' infezione da riattivazione.

Il virus è lo stesso della varicella, infatti si chiama **VIRUS VARICELLA ZOSTER**.

E' un' infezione secondaria di una varicella acquisita in genere in età infantile.

Colpisce prevalentemente gli adulti, vi è anzi un incremento progressivo a partire dai 50 anni per decennio come possibilità di espressione di questa infezione latente.

La relazione tra varicella e zoster è stata ampiamente documentata.

Le esperienze di vaccinazione hanno utilizzato il liquido di vescicola di pazienti con zoster su bambini a cui è comparsa la varicella, l' identificazione di DNA virus nei gangli spinali di soggetti con anamnesi di varicella e la possibilità di verificare con le tecniche moderne il virus in corso di riattivazione.

I requisiti affinchè si slatentizzi il virus presente nell'organismo sono legati:

1. ad una pregressa infezione da varicella nell' età infantile
2. alla bassa risposta cellulo-mediata.

L' espressione è a livello cutaneo con vescicole localizzate lungo un dermatomero, sempre dolorose spesso, accompagnate da febbre. La febbre non è costante, il dolore sì.

Nella riattivazione da Zooster sono importanti:

- l' età (dopo i 50 anni)
- l' immunodepressione
- l' esposizione intrauterina (fattore di rischio e saranno gruppi a rischio)
- l' aver acquisito la varicella al di sotto dei 2 anni

Il percorso del VZV ha come destinatarie le fibre sensitive, cioè le radici posteriori, quindi una volta acquisita l' infezione da varicella resta latente anziché liberarsi, resta nei gangli spinali e nei nervi cranici e poi si esprime a livello del dermatomero che è innervato da uno specifico nervo sensitivo, dove compare un arrossamento (area eritematoso) con vescicole, che possono essere precedute da dolore ancor prima dell' espressione cutanea oppure il dolore può essere tardivo, successivo a queste. Il dolore è molto forte, tanto da dare il nome popolare di "Fuoco di Sant' Antonio".

13.1 Aspetti clinici

Alcuni importanti in termini di gravità.

Decoro variabile in base ai deficit immunitari: i soggetti con problemi di risposta immunitaria specialmente cellulo-mediata sono a rischio di **disseminazione e viremia** (10-40%) dello Zoster, il quale si riattiva.

Una sede importante e pericolosa è data dallo **Zoster oftalmico** con il coinvolgimento del trigemino, presente circa nel 20% dei casi di Zoster.

Possono esserci ulteriori complicazioni in circa il 50% dei soggetti con Zoster oftalmico, in cui si presenta una **cheratite neurotrofica**.

Può coinvolgere il SNC con **deficit motori di origine trasversa, paralisi del facciale, neuriti acute**.

Altro aspetto importante è rappresentato dalla **nevralgia post-erpetica**, sindrome neuropatica dolorosa che si sviluppa in un 18- 30% dei casi dopo la guarigione dal rash cutaneo: dolore estremamente forte di difficile controllo.

Tarda almeno un mese a comparire rispetto ai sintomi dello Zoster e aumenta come incidenza dopo i 60 anni e più aumenta l' età, più forte è il dolore. E' difficile da trattare e può persistere per oltre un anno. Quindi **il DOLORE è l' elemento che caratterizza l' infezione da Herpes Zoster**.

13.2 Accertamento diagnostico

Virus coltivati e tecniche di biologia molecolare moderne che accelerano i tempi, così come è possibile la sierologia dell' avvenuta infezione.

Esistono una serie di farmaci anti Herpes che sono **inibitori della sintesi del DNA** attraverso vari meccanismi, documentati in termini d' efficacia nelle varie infezioni erpetiche nell' adulto, mentre nel bambino non ci sono molti dati.

13.3 Epidemiologia

E' presente in tutti i territori, forse un po' di più nelle zone temperate; non c'è una differenza stagionale, mentre c'è una forte differenza in base all'età (la più colpita è intorno ai 50 anni, con la probabilità che aumenta all'aumentare di ogni decennio).

La sede più frequente è il torace (dove si esprime nel 50% dei casi), diversamente può colpire il viso e le aree lombo-sacrali e anche la zona dell'occhio.

Negli Stati Uniti, dati molto recenti segnalano un milione di casi l' anno (incidenza estremamente elevata); in Europa si stima che circa 3-4/1000 persone l' anno esprimono lo Zoster, con un rischio che aumenta con l' età e la probabilità che una persona abbia un episodio nella vita è del 20%; se calcoliamo solo la popolazione oltre i 50 anni, la probabilità diventa di 1:2, cioè il 50% (quindi è molto frequente).

13.4 Modalità di trasmissione

E' molto contagiosa, sebbene un po' meno della varicella. Un problema nuovo è il rischio d' infezione uomo-uomo del personale d'assistenza.

La trasmissione principe è certamente il **contatto diretto** tra lesioni cutanee ricche di virus ad elevata concentrazione e un soggetto suscettibile, cioè che non ha mai avuto un' infezione da varicella. L'infettività permane finché il soggetto non ha cicatrizzato tutte le lesioni, cioè nel momento della cicatrizzazione, che avviene dopo circa una decina di giorni, la lesione non è più infettante e finché non sono cicatrizzate tutte le lesioni il soggetto resta infettante.

L' espressione clinica del contagio è varicella, non Zooster: quindi il VZV per contagio diretto o per via aerea provoca varicella.

Via aerea: stanno documentando sempre più questa possibilità di trasmissione, cioè la liberazione nell'aria dal liquido della vescicola che è fortemente ricco di virus e che permette il contagio di persone suscettibili.

13.5 Prevenzione

Possibilità di prevenzione:

- prevenzione generale ed educazione sanitaria

- prevenzione mirata con il VACCINO: da pochi anni esiste un vaccino specifico contro il virus varicella zoster che si chiama **HZ** (sigla), somministrato in un' unica dose sopra i 50 anni (nei bambini invece utilizziamo il virus per la varicella) s.c. (sottocutanea). È un vaccino vivo e attenuato (ceppo oka).

Il VACCINO presenta come **CONTROINDICAZIONI**:

- **ipersensibilità** ai principi attivi
- essendo un virus vivo attenuato, trova tutte le esclusioni di questo tipo di vaccini: per esempio la **gravidanza** (anche se considerando l'età in cui una donna è fertile il rischio di sviluppare lo zoster è più basso - rischio dopo i 50 anni- ma comunque non è trascurabile)
- qualunque **deficit immunitario**, in particolare cellulo - mediato , così come le infezioni sintomatiche da **HIV** e la presenza di **malattie gravi**.

Le **REAZIONI AVVERSE** sono reazioni globali dovute alla somministrazione e si possono anche esprimere con una moderata malattia (una varicella lieve).

L' efficacia è dimostrata dai dati che disponiamo: i tempi sono abbastanza brevi dal momento della vaccinazione e c'è una **riduzione dello Zoster nel 50% dei casi, una riduzione della nevralgia post- erpetica nel 67% dei casi e una riduzione forte della gravità della malattia.**

Per quanto riguarda la durata dell'immunità abbiamo pochi dati, solo di qualche anno: dopo un anno vi è una caduta del titolo anticorpale, che però si assesta e rimane stabile per 3 anni (si vedrà poi nel tempo quanto dura la protezione).

Il vaccino contro lo Zoster non si può dare ai bambini (la scheda tecnica prevede la vaccinazione solo dell'adulto), a differenza del vaccino per la varicella. Uno dei motivi è che è molto più forte (non confondere i due percorsi): nell'infanzia c'è il vaccino della varicella, nell' anziano e nell'adulto suscettibile il vaccino per l' Herpes.

14 Citomegalovirus

14.1 Eziologia

E' un herpes virus a DNA, rivestito da pericapside, fragile, parzialmente eliminabile dall' ambiente dai disinfettanti, specie-specifico.

Conosciamo solo un antigene con varianti intratipiche. Dà luogo ad un' immunità sia umorale che cellulo-mediata, virus coltivabile seppure con un ciclo replicativo lento; anch'esso da vita ad un' infezione latente e quindi prevede la possibilità di una riattivazione.

L' infezione può essere dovuta sia ad un Citomegalovirus esogeno che infetta un soggetto suscettibile, quindi diventa sieropositivo e abbiamo l' infezione primaria ma possiamo anche avere una reinfezione del sieropositivo a distanza di tempo oppure una riattivazione di virus latente.

La **CAPACITA' DI LATENZA** successiva all'infezione primaria è legata al fatto che il virus è in grado di permanere nell'ospite nelle cellule mononucleate del sangue, nei tubuli renali, nelle ghiandole salivari e qui rimane silente o latente nel senso di ferma o di lentamente replicativa, ma può essere slatentizzata in varie circostanze. Il virus latente è comunque infettante.

L' impatto sull'immunità: i meccanismi della latenza non sono noti, però si sa che il virus è in grado di deprimere l' espressione degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità e questo probabilmente contribuisce alla persistenza del virus nell'organismo.

La riattivazione è legata principalmente a condizioni di immunodepressione, ma anche in corso di altre malattie come quelle virali oppure in caso di trattamento con chemioterapici che rendono più fragile l'ospite e facilitano la slatentizzazione.

14.2 Aspetti clinici

Le conseguenze dell'infezione citomegalica sono diverse a seconda che colpiscono l' adulto, il nuovo nato (perinatale) oppure il prodotto del concepimento.

Nell'adulto, se immunocompetente, l' infezione è normalmente asintomatica o lieve; il problema insorge quando ci sono deficit immunitari, dove si esprime in forma grave (specialmente in caso di deficit cellulo-mediati).

Nei giorni attorno all'evento nascita può dar luogo ad una malattia neonatale, ma spesso è asintomatico.
Se viene colpita la madre con una prima infusione in gravidanza si hanno vari casi:

- può esserci un **danno fetale**,
- può essere un bambino sano, ma che presenterà **manifestazioni nel corso degli anni**,
- in molti casi è **asintomatico**.

L'**AZIONE PATOGENA** del virus deriva da alcune caratteristiche specifiche:

- è in grado di **evadere la neutralizzazione** perché passa da cellula a cellula senza uscire e quindi senza poter essere aggredito dalle difese dell'ospite. Ha una breve fase viremica.
- Spesso è **rivestito e protetto da microglobuline**.
- In più abbiamo delle piccole, ma importanti differenze antigeniche tra i ceppi che offrono un escamotage per impiantarsi. **Induce i recettori per il frammento Fc delle Ig**, quindi bloccando in parte l'azione di difesa. **Provoca l' immunosoppressione, deprimendo e sopprimendo i linfociti T e bloccandone l'attività**.
- E' in grado di innescare fenomeni di **autoimmunità**
- infine **favorisce le sovra infezioni batteriche** perché in grado di esporre dei recettori generici, che legano una molteplicità di batteri e quindi le sovra infezioni sono facili e frequenti.

Entra per **via aerea**, si diffonde attraverso il sangue con una **breve fase viremica** e questo gli consente di arrivare nelle varie sedi prioritarie (oltre alle ghiandole salivari anche nelle cellule renali dove si realizza una lunga replicazione).

La **CLINICA** è in funzione dell'età e dello stato immunitario, del fatto che si tratta di prima infusione e reinfezione e ovviamente della carica infettante.

Nell'adulto quando non è asintomatica, è lieve e c'è una **forma simil-mononucleosica** ed eccezionalmente ci possono essere anche **danni a carico della retina o polivicerali**.

Importante invece se colpisce un ospite con deficit immunitari, specie cellulo-mediati, dove la più frequente in assoluto è la POLMONITE da Citomegalovirus che è estremamente grave, poi c'è **epatite, retinite ed encefalite**.

Per quanto riguarda la sindrome mononucleosica si ritiene che circa un quarto dei casi di sindromi siano legate all'infezione citomegalica. Ovviamente l'espressione è diversa dal punto di vista clinico dalla forma classica (da Epstein-Barr) perché l'angina è scarsa ed è minore l'interessamento linfonodale.

L'apparato respiratorio è più fragile e coinvolto nel paziente immunodepresso, specie se ha subito un **trapianto d'organo** e può andare incontro ad una **polmonite estremamente grave e anche letale** e può anche comportare il **rigetto**.

Nell'**HIV positivo** è frequente soprattutto la **retinite**.

Molti studi sembrerebbero indicare un **tropismo endoteliale** per il Citomegalovirus e quindi correlato a **vasculopatie post trapianti e ad arterosclerosi**.

Un gruppo a rischio è rappresentato dai **trasfusi** che possono presentare una **sindrome mononucleosica virale e la polmonite**.

Si calcola un **2-3% di rischio per unità di sangue trasfuso** (c'è un attento controllo delle unità di sangue, quindi è un rischio molto generico).

Un altro gruppo a rischio è rappresentato dai **prematuti che richiedono trasfusione** per la loro prematurità; abbiamo un **tasso di mortalità del 20%**.

Il peso dell'**infezione congenita** è relativamente basso: l'infusione si realizza nello **0,5-2% di tutti i nati (dato mondiale)**. All'interno di questo 0,5-2% la **probabilità che sia sintomatica è del 10% e un 10% di questi sintomatici rischiano la morte**. La prevalenza vede quindi un 90% senza alcun segno, però possiamo avere **sequele tardive** in una parte di questi asintomatici alla nascita, che presenteranno problematiche in corso di sviluppo. Anche l'**infezione perinatale** è prevalentemente asintomatica, solo un **5% dei casi presenta una sintomatologia**.

Nell'infezione congenita il danno, quando non è asintomatico, si esprime con **microencefalica, retinite, encefalite e sequele neurologiche, sordità (sempre più documentata) e manifestazioni tardive a carico dell'occhio, dell'udito, ritardo mentale (QI ridotto) e disturbi comportamentali**.

Interessante è la differenza tra casi reali documentati a livello internazionale (dati americani) di principali cause di danno nel neonato e la percezione del rischio nella popolazione nei confronti delle stesse: in effetti si vede la frequenza di danno tra i primi da citomegalovirus, mentre il danno da HIV è contenuto. La percezione del rischio non vede il Citomegalovirus, mentre sente molto il rischio dell'HIV. C'è un'inversione di conoscenza e quindi anche di tentativi di controllo.

Sempre più si documenta il peso della sordità a seguito dell' infezione congenita da Citomegalovirus (è il **20% di tutte le cause di sordità**).

14.3 Trasmissione

Presenza nelle **vie aeree, urina, saliva, sangue ed eventualmente organi qualora ci fosse un accertamento post-mortem**. Tra le infezioni virali è certamente la più diffusa sul pianeta, dimostrata da studi siero epidemiologici, cioè la presenza di Ab in varie fasce di età o popolazioni documentano come **nei paesi industrializzati oltre il 50% degli adulti presentano anticorpi anti Citomegalovirus**, il che significa che c'è stata infezione. In alcuni paesi arriva anche al 100%.

Fattori che favoriscono questa circolazione sono legati a:

- latenza,
- al numero elevato di portatori sani
- alla lunga eliminazione che è presente in molti di questi soggetti d' infezione.

In uno studio che ha coinvolto molti paesi sulle condizioni di siero positività, per quanto riguarda l' **Italia** due città nord sud, si vede che **la sieropositività si attesta intorno al 92%**, quindi è un' infezione estremamente diffusa. Nei paesi in via di sviluppo arriva anche al 100%.

La probabilità di incontrare il virus cresce progressivamente con l' età. Le riserve di infezione sono rappresentate dall'uomo perché è specie specifico, come malato, ma è importante anche il portatore sano (colui che si infetta senza esprimere come nel caso dell'adulto immunocompetente). Molto importante come sorgente d' infezione è il neonato infetto.

Le modalità di trasmissione sono legate ai liquidi biologici in cui il virus è presente: urina (documentata nel 5% delle donne gravide), saliva, sperma, secrezioni cervicali, latte (via importante nella trasmissione perinatale), organi trapiantati, leucociti e sangue.

L' escrezione è particolarmente lunga sia negli immunodepressi che nei bambini che nascano infetti, perché si è riscontrata la positività anche a 5 anni dalla nascita.

Fortissimo fattore è la socializzazione per quanto riguarda l' età infantile e gli adulti che li gestiscono.

La trasmissione può avvenire sia per via diretta per contatto mucoso (bacio), sia per via sessuale, sia per via verticale. Ci sono anche la **trasmissione semidiretta e indiretta**. In realtà il virus è fragile, però ci sono degli escamotage per far sì che ciò possa avvenire in quanto la permanenza nella via aerea è breve (via indiretta). Poi abbiamo la **via parenterale**, prevalentemente leucociti, **attraverso un trapianto d' organo e attraverso le urine (via indiretta)**, a causa delle quali la contaminazione dell'ambiente favorisce la persistenza del virus. Da qui deriva che i neonati sono a rischio di infezione citomegalica , sia per modalità verticale (placentare o perinatale), sia tramite il latte e sia per rapporti interpersonali.

I bambini per contatto delle secrezioni con altri bambini e/o genitori, adulti e parenti e naturalmente gli adulti prevalentemente per rapporti sessuali e in seconda istanza per trasfusioni (contagio inter umano).

14.4 Profilassi

purtroppo non abbiamo una profilassi mirata, quindi dobbiamo avvalerci delle **manovre di prevenzione di tipo generale**, cioè contenimento del contagio e comportamentale (molto importante è l' educazione sanitaria, quindi sapere quali sono i modi di trasmissione e le sorgenti d' infezione).

Quindi per l' adulto educazione sanitaria.

Nello specifico **nella DONNA GRAVIDA bisogna conoscere lo stato immunitario**, perché se, com'è probabile, gli anticorpi sono presenti, la donna è tranquilla (perché non è mai stata dimostrata una seconda infezione con danni al prodotto del concepimento) (la verifica è un elemento chiave come nella Rosolia), fare educazione sanitaria e nel caso in cui continui a lavorare, allontanare le attività a rischio.

Per trapianti e trasfusioni: controllo degli interessati previsto per legge, controllo del donatore e prevenzione farmacologica.

Abbiamo però le **immunoglobuline**, quindi **profilassi immunitaria passiva che vede la sua logica applicazione nei candidati a trapianto d' organo**.

14.5 Vaccino

Molti sono stati i vaccini preparati, studiati e provati, ma **non c'è ancora un vaccino in uso**, quindi siamo ancora in attesa (perché essendo un herpes virus deve essere non solo efficace, ma anche sicuro).

14.6 Correlazioni importanti

Nel trapiantato è possibile la comparsa sia nell'organo che nel soggetto ricevente di gravi complicazioni, mediamente nei primi 100-120 giorni dal trapianto.

Correlazione Citomegalovirus e AIDS per organi interessati con lesioni importanti quali l' ottico, tratto gastroenterico, SNC e polmone. Qui a differenza della condizione normale la viremia è prolungata, (nell' ospite normale invece è breve)

Per questo ed altri virus (HIV, enterovirus, polio) c'è una facilitazione alla slatentizzazione reciproca.

La correlazione con l' arterosclerosi è documentata su popolazioni animali.

Correlazione con il diabete insulino dipendente.

15 Toxoplasmosi

La Toxoplasmosi è un' **antropozoonosi**, una malattia parassitaria tipica del mondo animale che non ha mai colpito l' uomo se non a partire dagli anni '40 quando è stata correlata ad un neonato che presentava malformazioni. Alcuni anni dopo, proprio in Italia, non solo ci sono stati altri casi, ma si è presentata anche la toxoplasmosi acquisita dell'adulto: quindi non solo infezione e possibilità di danno fetale, ma anche nell'adulto.

Dal punto di vista eziologico dobbiamo considerare tre forme del parassita:

- **Tachizoita** quando in forma vegetativa intracellulare (sangue o cellule);
- **Trofozoita** (forma vegetativa libera);
- **cisti tissutale** (o pseudocisti), prima forma di resistenza tissutale
- **oocisti**, forma di resistenza ambientale

Si tratta di un parassita endocellulare obbligato che mantiene la sua vita attraverso due cicli vitali: uno sessuato che si realizza solo nei felidi (il prototipo è il gatto, serbatoio importantissimo) e un ciclo asessuato che si svolge negli ospiti intermedi (moltissimi nel mondo animale).

Due sono le forme che colpiscono l' uomo: l' acquisita e la connatale.

Immagine microscopica con la forma tipica a spicchio di mandarino, la cisti tissutale, l' oocisti, il trofozoita e il tachizoita.

Le due forme di resistenza modica e prolungata nel tempo sono la cisti tissutale, che contiene fino a mille bradizoi, cioè piccoli protozoi a lenta replicazione (bradi) più o meno fermi in termini di replicazione e l' oocisti dove sono presenti due sporocisti e quattro sporozoiti.

La probabilità d' incontro di questi dipende anche dalla loro capacità di resistere nell' ambiente: sia trofozoita che tachizoita sono fragili, resistono poco nell' ambiente e anche ai succhi gastrici. La cisti tissutale invece è quella di latenza nel periodo d' infezione dell' uomo ed ha una resistenza maggiore rispetto alle precedenti sia all' ambiente che ai succhi gastrici). Poi abbiamo l' oocisti che viene eliminata solo dal gatto nell'ambiente dove può rimanere per

tempi estremamente lunghi: è molto resistente anche agli agenti disinfettanti.

15.1 Ciclo Biologico

Nel ciclo biologico fondamentale del *Toxoplasma gondii* il gatto la fa da padrone perché si può infettare da animali intermedi oppure da altre oocisti emesse da altri gatti (per esempio sappiamo che il gatto si purifica mangiando l' erba e qui possono trovare le oocisti ed infettarsi). Nel gatto avviene il ciclo sessuato e una volta terminata la replicazione, lo zigote cade nel tratto intestinale, si forma l' oocisti immatura che viene eliminata

con le feci per oltre due settimane. Per diventare infettante la cisti deve maturare e questo dipende dalle condizioni ambientali in tempi diversi: è molto veloce se la temperatura è medio alta (pochi giorni) oppure rallenta e può diventare di quasi un mese a temperature basse intorno ai 10 gradi.

Tra gli ospiti intermedi interviene anche la specie umana; quindi il Toxoplasma ha una vasta varietà di possibilità per sopravvivere nell'ambiente: attraverso infezioni di uccelli, ratti ed animali vari e anche trasportato passivamente da vettori. Può infettare animali vertebrati come ovini, suini (importante), equini, caprini e può arrivare all'uomo con varie modalità, sia con i vegetali per contaminazione dell'ambiente, sia animali e la donna, se infettata nel periodo gravidico, può infettare il prodotto del concepimento con danni particolarmente seri.

L'uomo si può infettare dall'ambiente per attività di giardinaggio, agricoltura ecc..

Il parassita è presente in tutto il pianeta e la sua sopravvivenza è garantita da più di una serie di fattori: non uccide l'ospite, infetta moltissime specie (mammiferi, uccelli, rettili, molluschi), resta silente nell'ospite anche per anni finché un predatore non acquisisce l'infezione (sopravvivenza negli animali intermedi finché a loro volta non vengono predati).

L'ospite naturale o definitivo che per noi è il gatto produce un numero molto elevato di oocisti per un tempo discretamente lungo.

Può essere trasmesso per via trans-placentare, quindi un ulteriore vantaggio, e per ultimo non necessita di un ciclo sessuato per vivere, ma gli basta quello asessuato (ha tutte le forme di sicurezza per mantenere la specie).

15.2 Aspetti clinici

Nell'uomo la forma acquisita di toxoplasmosi nell'adulto è per lo più asintomatica nell'80% dei casi ed è documentata dalla comparsa di anticorpi specifici.

Quando si presenta clinicamente, segue tre stadi:

1. **FASE ACUTA:** dura una decina di giorni con replicazione e diffusione ad ondate successive via linfo-ematica, quindi parassitemia e potenziale arrivo alla placenta e al feto;
2. **FASE INTERMEDIA:** legata alla risposta dell'ospite con la produzione di anticorpi e quindi il parassita si ritira in organi privi o con poche cellule immunocompetenti;
3. **FASE DI CRONICIZZAZIONE TISSUTALE:** si esprime negli organi suddetti con la formazione delle pseudo cisti o cisti tissutali e qui può permanere a lungo, ma può anche slatentizzarsi, rompersi e dare vita ad un'ulteriore infezione.

L'espressione clinica più frequente nel giovane (che rappresenta il 15% delle forme) è quella linfondiale, la meno grave, ma può dare anche forme più gravi, generalizzate, curabili ma sicuramente impegnative simil rickettiosica, parenchimatosa, oculare (corioretiniti).

Per quanto riguarda il PRODOTTO DEL CONCEPIMENTO: se la donna non immune viene infettata in gravidanza si può esprimere con **aborto o morte neonatale, neonato con toxoplasmosi alla nascita, neonato con malformazioni, neonato apparentemente sano alla nascita perché può esprimere altri problemi tardivamente o neonato sano (la quota maggiore).**

La gravità della toxoplasmosi connatale è in rapporto:

- Alla virulenza del ceppo
- All'immunità della madre (quindi se è la prima infezione oppure no)
- Al periodo dell'infezione (1°, 2° o 3° trimestre della gravidanza)

La frequenza di trasmissione della toxoplasmosi primaria nella gestante è inversamente proporzionale al periodo: è più probabile che ci sia passaggio parassitario nell'ultimo periodo, però la gravità è all'opposto. Quindi nel primo periodo è meno probabile che ci sia passaggio, ma se passa è più grave (1° trimestre), seguito dal 2° e poco nel 3°. Frequenza e gravità sono inversamente proporzionali: minima frequenza nel primo periodo, ma massima gravità; massima frequenza nell'ultimo periodo, ma minima gravità (diversamente dalla Rosolia).

Il danno fetale si esprime:

- O con **tettrade classica:** microcefalia, calcificazioni cerebrali, idrocefalia e corioretinite pigmentaria, danni a carico dell'occhio e ritardo psicomotorio, anche tardivo;
- nel 2° trimestre può, seppur eccezionalmente, ancora esprimersi come tettrade classica oppure manifestazioni neurologiche, espressioni quindi che si rendono evidenti dopo la nascita nell'età scolare; nell'ultimo trimestre o c'è una toxoplasmosi alla nascita oppure non c'è nulla o ci sono lesioni epatiche o altre espressioni di minore impatto, ma non gravi malformazioni.

15.3 Epidemiologia

E' una parassitosi diffusa in tutto il pianeta, documentata dal presenza di anticorpi che risultano in alcune popolazioni rasentare il 100%, legata ad aspetti culturali.

Molto frequente è l' infezione negli immunodepressi (tant'è che all'inizio era considerata una delle cause della malattia) e nel trapiantato.

La frequenza è condizionata da una serie di fattori:

- Dall'**ambiente climatico**: il clima caldo-umido favorisce il protozoo e la sua sopravvivenza e ne accelera la maturazione
- Le **condizioni igieniche**
- Le **abitudini alimentari**

Per quanto riguarda la suscettibilità della popolazione femminile adulta in Italia, si calcola che un 60% circa della popolazione in età fertile non presenti anticorpi nei confronti del Toxoplasma.

La diffusione è favorita:

- dalla **zona geografica** ed in particolare quella **rurale**, che espone più facilmente al contagio (contatto con la terra, veterinari)
- dallo **stretto rapporto con gli animali** (gatti, passeri e altri ospiti intermedi) a vita semilibera o libera, che può incrementare la possibilità di contagio ma anche la persistenza del parassita
- dalle **abitudini alimentari**

Il Toxoplasma è presente anche negli equini, nei suini (fino ad un 70%) che come gli ovini e i bovini rientrano nella nostra alimentazione (carni a rischio).

Le **sorgenti d' infezione** sono:

- il **gatto** (serbatoio)
- l' **ambiente** (presenza delle oocisti)

La modalità di trasmissione:

- **DIRETTA** (quella verticale, transplacentare)
- **INDIRETTA** (la più importante in assoluto) è l' ingestione di carni crude o poco cotte infettate da pseudocisti (quindi sono importanti le abitudini culinarie: popolazioni che mangiano tipicamente carni crude come la tartare e il carpaccio o salsicce crude, sono molto esposte al contagio), ingestione di oocisti presenti nel terreno (durante attività di giardinaggio o attività agricola), ingestione di verdure contaminate, fonti di origine animale per contatto stretto e rischio sanitario come trapianti d'organo o trasfusione infetti (perché c'è una fase parassitemica), incidenti di laboratorio ecc...)

La frequenza della toxoplasmosi sintomatica connatale a livello mondiale è dello 0,1-0,8%.

In Italia siamo nel mezzo, quindi allineati con i dati internazionali. Sullo 0,4% può esserci un problema nel 10-30% dei casi.

15.4 La diagnosi

Oggi ci si basa prevalentemente sulla **sierologia**, ma c'è la possibilità di fare anche un accertamento più approfondito, mediante la biologia molecolare e ricerche microscopiche.

Le indagini sierologiche sono molto utili perché ci danno un quadro dell'immunità del soggetto ed andrebbero applicate in modo molto più esteso, in particolare sulla popolazione in attività fertile.

15.5 La prevenzione

Per la toxoplasmosi acquisita:

- controllo delle carni e della cottura (carni crude o poco cotte rappresentano il 41% dei casi documentati di toxoplasmosi)

- attenzioni alle mani contaminate dopo aver toccato carni crude: importante il lavaggio delle mani e delle suppellettili utilizzate per l' allestimento culinario (tra le carni crude: maiale ed agnello)
- anche le carni congelate sono infette perché il congelamento non incide sulle pseudo cisti: l' unico momento in cui possiamo sperare che si riducano un po' è lo scongelamento. Questo se il congelamento non è stato fatto correttamente poiché se non viene fatto alla giusta velocità si formano grossi cristalli di ghiaccio nelle cellule che al momento dello scongelamento ne causano la rottura massiccia e quindi la fuoriuscita del protozoo. In ogni caso la carne congelata è da ritenersi infetta.
- lavaggio accurato di frutta e verdura perché si raccoglie sul terreno (esempio della fragola, che si trova in basso); i parassiti sono più noiosi dei batteri da allontanare, quindi l' acqua deve essere disinsettata
- evitare stretti contatti con i gatti
- disinsettare accuratamente gli utensili usati con prodotti chimici (ipocloriti, iodio)
- evitare i contatti stretti con tutti gli animali, sia domestici che selvatici

Tutte queste norme valgono anche nella prevenzione della connatale a cui aggiungiamo il controllo dello stato immunitario della donna gravida, sperando in una conferma dell'immunità (in realtà sarebbe molto utile avere questo dato anche prima, nelle donne in età fertile, perché sapere di avere anticorpi anti toxoplasma consente di avere la tranquillità in assoluto). Nel caso del Toxoplasma peraltro esistono dei farmaci utilizzabili nella donna gravida.

Come SCHEMA DI CONTROLLO:

- se in una DONNA ADULTA non gravida troviamo anticorpi, sappiamo che è protetta;
- se è gravida e non abbiamo dati precedenti, attuiamo la ricerca degli anticorpi e se risultano negativi si continua a controllare (follow-up durante tutto il periodo gravidico) e si attuano tutte le misure di profilassi di cui abbiamo parlato in modo ancor più ristretto per esempio impedendo il consumo di carni crude (per esempio i salumi, perché non abbiamo la certezza della stagionatura, di verdure crude).

Se invece ci sono degli anticorpi, bisogna vedere quale tipo, perché si deve stadiare l' infezione nella donna in gravidanza (capire quando è stata infettata):

- se si presentano Ab di classe IgG a basso titolo da sole, è probabile che sia di antica memoria (perché sappiamo essere le più resistenti nel tempo)
- se invece abbiamo sia le IgG che le IgM allora è probabile che sia una borderline, si tratta di vedere a quale periodo gravidico stiamo facendo riferimento.

In entrambi i casi è bene attuare un controllo successivo, per vedere se sono stabili o se incrementano:

- se ci sono IgG a basso titolo che incrementano siamo nei guai perché l' infezione potrebbe essere avvenuta nel periodo gravidico (1°-2°-3° mese, perché l' incremento significa che è in fase di replicazione)
- se rimangono stabili ci conferma che è una vecchia infezione, superata, che ha immunizzato
- se ci sono Ig ad alto titolo significa che l' infezione è recente: in questi casi, com'è documentato dalle riviste di Ostetricia, c'è la possibilità di usare alcuni prodotti farmacologici

16 Infezioni che portano a meningite

I principali attori tra i batteri responsabili di meningiti sono Meningococco, Pneumococco ed Haemophilus Influenzae di tipo B, che rappresentano il 70% dei casi di meningite, specie nell' infanzia. Ce ne sono altri e poi i virus.

16.1 L'infezione meningococcica

E' spesso asintomatica e si può presentare in un' ampia varietà di forme cliniche, lievi fino alle più gravi: dalla meningite della alte vie fino alla cerebrospinale e a forme settiche fulminanti.

Oggi è meno temibile rispetto al passato per quanto riguarda la possibilità d' intervento, poiché abbiamo una terapia efficace, sempre che sia tempestiva e adeguata, cioè specifica per il problema.

Resta peraltro temibile perché il meningococco è molto diffuso, sia nei paesi industrializzati che nei paesi in via di sviluppo, perché è l' unico tra quelli nominati ad avere un **andamento epidemico** (si esprime in focolai o epidemie nel pianeta) e perché ha la **tendenza ad esprimersi in nuovi siero gruppi**: dalla classica forma

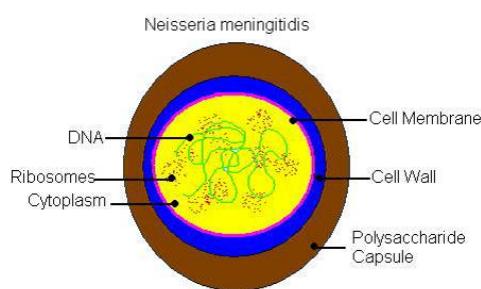
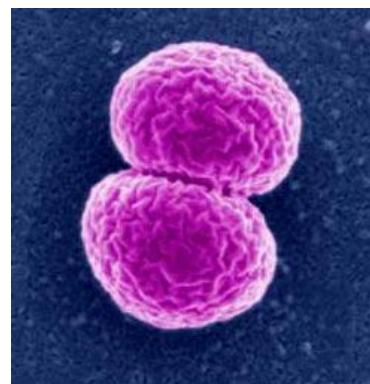
meningococcica sostenuta dai ceppi prevalenti, quelli che definiamo maggiori, che sono **A, B e C**, si è andato inserendo nel contesto epidemiologico l' impatto epidemico dei ceppi minori: lo **Z**, l' **Y**, il **W135** (siero gruppi che prima erano poco importanti sul piano epidemiologico).

Ultimo aspetto che la rende un problema di sanità pubblica è il fatto che è andata acquisendo nel tempo una **resistenza sempre più forte ai farmaci**.

Quindi la difficoltà terapeutica e la persistenza dell'infezione.

Questo fa sì che sul piano di sanità pubblica sia una delle malattie nell'occhio del ciclone e per la quale è determinante la prevenzione primaria.

16.1.1 Eziologia



Cocco Gram - capsulato (elemento di patogenicità), presenta numerosi determinanti antigenici, tra questi i più importanti sono i polisaccaridi capsulari, che determinano la nomenclatura, e la suddivisione in sierogruppi che sono 13: i primi 3 sono A,B e C e sono considerati i maggiori (impatto prevalente sul piano epidemiologico, cioè responsabili del 90% circa dei casi di meningite cerebrospinale epidemica), però ci sono anche altri come 29E, H, I, K, L,W135, K, Y,Z.

Esistono poi altre strutture antigeniche, che però per noi non hanno un importante riflesso in termini di vaccinazione.

La *Neisseria meningitidis* è molto labile nell'ambiente esterno, facilmente inattivabile dal calore e dalla luce ed anche dagli agenti chimici, blandi disinfettanti addirittura. Va inoltre incontro ad autolisi.

E' un **commensale del rinofaringe, molto comune nella popolazione umana**: tutti noi nel corso della nostra vita ci infettiamo e ci liberiamo, senza alcun tipo di problema, quindi un classico commensale, che in alcune situazioni diventa un patogeno, quindi un ampia diffusione.

Si ritiene che **dall'1 al 30% dei soggetti sani sia portatore di meningococco**, addirittura in alcune fasce di età la percentuale è ancora più elevata.

Questa condizione di commensalismo è correlata:

- all'età (soprattutto nel bambino)
- alla condizione socio economica
- al ceppo prevalente in quell'area geografica
- non sempre allo stato immunitario della popolazione

Non sempre c'è una correlazione tra stato di portatore ed incidenza di malattia;

La possibilità di espansione è legata alla presenza di un nuovo ceppo o ad una carenza anticorpale in quella popolazione nei confronti di quel sierotipo.

Il rischio di sviluppare la malattia è molto più alto nei soggetti a contatto con un malato di meningite: quindi è meno rischioso il contatto con il portatore rispetto al contatto con il malato conclamato.

Non siamo certi del meccanismo patogenetico (è poco noto), ma sappiamo alcune cose che ci aiutano a capire perché sia grave:

- la presenza delle **proteasi in grado di inattivare le IgA secretorie**, delle mucose
- la **capsula è in grado di aderire alle cellule epiteliali della mucosa**
- **capacità antifagocitaria** sempre grazie alla capsula

La protezione da meningococco è dovuta ad anticorpi battericidi specifici; gli Ag capsulari sono fortemente immunogeni e quindi gli Ab battericidi mediati dal complemento sono i deterrenti per l' impianto del meningococco e quindi di comparsa di epidemie.

Fattori favorenti l' impianto e quindi lo stato di portatore sono:

- stati di sofferenza dell' albero respiratorio (fumo sia attivo che passivo)

Il passaggio da infezione a malattia è legato:

- all'ospite:
 - quando ci sono problemi della cascata del complemento che non funziona molto bene
 - in presenza di un' asplenia
 - in presenza di un' immunodepressione grave come in caso di infezione da HIV
- a fattori concomitanti:
 - sono le malattie intercorrenti, specie le virali (è stato documentato un aumento d' infezione meningo-coccica in corso di epidemie influenzali, sia di tipo A che di tipo B, ovviamente favorente il contagio in condizioni di sovraffollamento con ingresso di ceppi nuovi)

Il percorso dalla colonizzazione faringea con invasione e batteriemia per ingresso nel circolo può comportare lesioni endoteliali e superamento della barriera emato-encefalica (si può parlare anche di aumento della permeabilità) con edema che causa ipertensione endocranica con tutti i danni che può derivare da essa.

Le malattie da meningococco possono essere sia invasive che non:

- le **invasive** sono **meningite, la sepsi indipendente oppure meningite più sepsi e poi possono esserci altre sedi come polmonite, artrite ed otiti**. Sepsi meningococcica significa invasione nel sangue e si può presentare con o senza meningite ed è presente nel 25% dei casi.

I sintomi sono **rash petecchiale, porpora, ipotensione ed insufficienza multi organo**.

Le cause di sofferenza delle menigi sono tante, quindi la terapia specifica deve essere mirata all'agente eziologico, quindi la definizione di caso è molto importante.

16.1.2 Diagnosi di laboratorio

E' importante per la terapia mirata ed anche per la prevenzione, perché se vogliamo evitare la malattia in soggetti a contatto dobbiamo sapere se si tratta di meningococco, pneumococco o altri, perché dire meningite è troppo poco.

Nella diagnosi di laboratorio è importante non solo l'**isolamento**, ma anche l'**antibiogramma**, cioè la conoscenza di sensibilità ai farmaci.

In presenza di terapia antibiotica mirata la letalità della meningite è ancora attorno al 7-14% ed entra in gioco anche la tempestività. La letalità aumenta incredibilmente se c'è sepsi ed in più c'è la possibilità di sequele permanenti nei sopravvissuti come perdita dell'udito, ritardo mentale ed altri disturbi.

16.1.3 Epidemiologia

Può colpire tutte le età, è **diffusa in tutto il mondo** e abbiamo **due picchi** caratteristici: **bambini in età prescolare e scolare e giovane adulto** (tant'è che in passato la fascia più a rischio in assoluto erano i militari di leva: infatti fu loto imposto il vaccino obbligatorio nell'87, a causa dell'ambiente sovraffollato e della provenienza

della popolazione da tutt'Italia e la probabilità di cofattori per l' impianto del batterio e la trasformazione in malattia).

16.1.4 Trasmissione

E' a **trasmissione aerea**, quindi i momenti più critici sono fine inverno-inizio primavera.

La riserva di infezione è l'uomo che è l'ospite naturale. L'uomo è anche sorgente in quanto eliminatore, sia come malato, sia come portatore sano, che ha un ruolo importante nel mantenimento dell'infezione specialmente nella comunità infantile.

Il numero dei portatori incrementa significativamente nei periodi epidemici attorno ad un caso di malattia.

In Italia la condizione di portatore è intorno al 10% considerando tutte le età.

La contagiosità dopo la terapia antibiotica dura 24 ore, dopodiché non è più contagioso.

La modalità di trasmissione è per via aerea, per **contatto diretto e semidiretto**, perché resiste poco nell'ambiente.

La **zona di maggior diffusione** della meningite è quella **subsahariana**, detta **cintura africana della meningite**, che vede paesi come la Nigeria, l'Etiopia, il Sudan ecc come paesi in cui tutti gli anni o in uno o in un altro paese c'è una pesante epidemia.

In questi focolai epidemici si oscilla dai 10 ai 1000 casi per 100.000, quindi un numero molto rilevante. Inoltre si è calcolato che negli ultimi 20 anni ci sono stati oltre 800.000 casi nella stagione secca.

Nelle zone con forti epidemie generalmente prevale il **sierogruppo A**, il più forte, ma è da queste zone che nascono i sierotipi minori ed è ciò che è avvenuto negli ultimi anni con il W135, che non è mai stato responsabile di fenomeni di meningite nei paesi industrializzati, ma che lo è diventato a seguito dell'evidenziazione dello stesso in questi territori e poi il trasferimento anche nel nostro paese (prima in America). La letalità in questi paesi oscilla tra il 10 ed il 50%.

16.1.5 Sierogruppi nei vari territori

Il **sierogruppo W135** è nato nelle zone africane (e questo è motivo di particolare cautela nei viaggiatori) del culto islamico dove, per motivi culturali, si riuniscono milioni di persone all'anno provenienti da tutto il mondo: W135 è emerso proprio da uno di questi incontri, da cui poi i pellegrini hanno portato il ceppo nei loro territori di origine.

Nei **paesi industrializzati si alternano come sierogruppi prevalenti il B e il C**, con l' emergenza dei nuovi sierogruppi come l' Y, il W135; mentre nei paesi a forti epidemie prevale l' A ed in maniera minoritaria gli altri.

Dati della sorveglianza in Europa segnalano che l' Italia ha un numero contenuto di casi, ma ci sono anche nazioni della regione Europa (dell'OMS) in cui l'incidenza è estremamente rilevante.

La meningite è una **malattia endemo-epidemica** (in realtà in Italia ci sono focolai epidemici; dopo le grandi epidemie del post bellico degli anni '60 attualmente, per la possibilità di interventi preventivi, si esprime con focolai epidemici regionali, com'è successo recentemente in Toscana nel 2005 con il ceppo C).

L' incidenza oscilla in funzione dell'età:

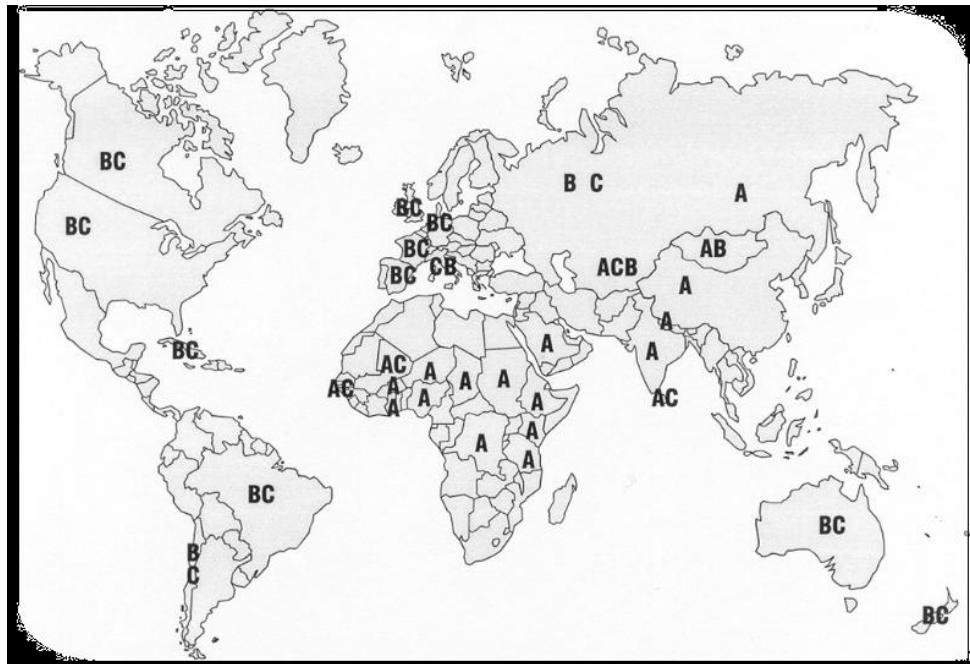
- è maggiore nei bambini piccoli, dove la malattia è molto più grave;
- si riduce nei bambini in età pre-scolare
- si riduce ulteriormente negli adulti (0,3/100.000 abitanti)

Nel 2005 in Toscana sono stati documentati 38 casi, 9 decessi, ceppo prevalente meningococco di tipo C. A tutt'oggi nel 2016 sono stati segnalati 11 casi.

In Italia, come in molti paesi industrializzati, i ceppi B e C sono presenti costantemente come endemia, quindi ci aspettiamo un numero di casi annui.

Da pochi anni sono comparsi anche l' Y e il W135.

In Emilia Romagna il peso dell'infezione da meningococco nella torta dei responsabili di meningite si è ridotto nel triennio 2007-2009, mentre resta pressoché invariato il peso del pneumococco ed aumentano gli altri.



16.1.6 La prevenzione

- E' soggetta a denuncia obbligatoria di classe II
- E' previsto l' isolamento ospedaliero per la gravità e la possibilità di contrarre il contagio
- Sorveglianza sanitaria per contatti e conviventi dai 7 ai 10 giorni per verificare l' andamento, quindi non solo per la possibilità di un tradursi in malattia, ma anche come controllo di una potenziale diffusione e contagio
- La sorveglianza epidemiologica è importante per verificare in caso di malattia soggetti suscettibili attorno o sorgenti d' infezione e trattamento farmacologico preventivo dei contatti
- Accertamento diagnostico per attuare il vaccino giusto oltre che il farmaco
- Disinfezione

La profilassi La profilassi mirata si avvale sia del vaccino che dei farmaci (sono farmaci per la terapia che possono essere utilizzati a scopo preventivo).

Abbiamo due tipologie come **preparati vaccinali**:

1. I VACCINI POLISACCARIDICI NUDI:

- **il monovalente A e C** (l' A ci interessa molto poco, perché nel nostro territorio non c'è)
- **il bivalente A + C**
- **il tetravalente A + C + Y + W135**, efficace dopo i 2 anni, non funziona bene nel bambino piccolo perché il polisaccaride presenta alcuni limiti:
 - non è timo dipendente quindi non stimolano le cellule T, che sono indispensabili per la risposta immunitaria;
 - la risposta immunitaria, almeno nei primi anni di vita è sempre di tipo IgM, inizia dopo i 2 anni ed ha una breve durata
 - non stimola le cellule della memoria, quindi non rispondono né a richiami, né a stimoli naturali; Quindi non funzionando nel bambino, per proteggerlo è stato ideato il vaccino coniugato, cioè in cui il polisaccaride è legato ad una proteina carrier, che lo rende fortemente immunogeno e supera il problema della timo indipendenza.

2. I VACCINI CONIUGATI (solo da poco disponiamo di un vaccino coniugato anche per l'adulto perché il primo vaccino coniugato è stato allestito per il neonato perché è una malattia molto grave nel primo anno di vita; nell'adulto si usavano esclusivamente i vaccini saccaridici).

Il primo vaccino utilizzato è stato il **monovalente C**, destinato all'infanzia, efficace sia dopo i 2 anni che prima, quindi la somministrazione nel bambino piccolo, se necessaria, è di 3 dosi, altrimenti nei tempi successivi all'anno di vita 1 dose.

In questi ultimi anni in Italia è arrivato il vaccino **coniugato tetravalente**, destinato all'adulto (licenziato in Europa nel 2010, è poi arrivato in Italia).

Indicazioni terapeutiche: utilizzabile dagli 11 anni in su (perché non ci sono i dati che lo rendano utilizzabile anche prima). Somministrazione: 1 dose.

In questi ultimi anni è stato introdotto il vaccino che mancava contro il **meningococco B** (*informazione non presente sulla vecchia dispensa*), perché il polisaccaride di tipo B presenta diversi problemi: innanzitutto perché è molto simile all'acido sialico del feto e dell'uomo adulto, quindi questa componente microbica non può essere considerata come estranea, quindi l'organismo non la riconosce, addirittura può diventare un autoantigeno, quindi il problema è che al momento della somministrazione può dare reazioni immunitarie (tolleranza immunogena). Per questo motivo il polisaccaride B non poteva essere utilizzato; in più non veniva modificato dalla coniugazione, perciò gli studi hanno seguito una strada innovativa molto originale chiamata **REVERSE VACCINOLOGY**, che significa andare a valutare tutte le componenti strutturali e non del meningococco, valutando la possibilità immunogena delle singole e la capacità protettiva degli anticorpi prodotti dalle varie componenti (strada molto interessante, ma complessa).

Sono stati studiati diversi tipi di vaccini di varie componenti (norvegese, cubana, neozelandese, il prodotto italiano che ha identificato 4 componenti).

Con l'utilizzo di programmi di bioinformatica (si tratta di analizzare tutti i geni e le varie componenti), dopo aver esaminato circa 600 geni-proteine per identificare i 4 componenti del vaccino.

Le 4 componenti che costituiscono il vaccino immunogeno protettivo sono:

1. Una proteina di adesione (proteina A) (NadA)
2. Un fattore di legame (fattore H) (fHbp)
3. L'antigene legante l'eparina (NHBA)
4. Una componente presente nella vescicola della membrana esterna (PorA)

Oltre al vaccino è presente anche l'adsorbente; viene somministrato per via intramuscolare profonda; c'è l'adiuvante e viene licenziato dai 2 anni in su.

Strategia vaccinale in Italia Le motivazioni per l'applicazione del vaccino antimeningococco nell'adulto sono:

- gruppi a rischio e per tutti coloro che hanno problemi dei fattori del complemento
- soggetti che vivono in zone ad alta endemia
- per contenere episodi epidemici, poiché la velocità di produzione di anticorpi è discreta e si può utilizzare il vaccino su soggetti suscettibili a contatto con una sorgente d'infezione
- in caso di contatti familiari con casi di meningite
- soggetti splenectomizzati
- reclute militari, perché si trovano in ambienti in cui si concentrano soggetti provenienti da aree diverse rendono favorevole la contaminazione
- viaggiatori in zone endemiche, specie pellegrini verso zone di culto islamico (comlestione di ceppi)

E' fortemente consigliato nel bambino piccolo nel primo anno di vita per la prevenzione della meningite, non obbligatorio.

Il piano nazionale di prevenzione vaccinale 2018 riprende e consolida quello del 2014: tra gli obiettivi prevede di raggiungere e mantenere nei nuovi nati e negli adolescenti coperture vaccinali superiori al 95% per quanto riguarda la protezione da meningococco.

E' una delle vaccinazioni indicate per chi si reca in zone ad alta endemia (Africa: cintura africana e parte mediterranea dell'Africa nelle zone del culto islamico).

Alcuni paesi richiedono la vaccinazione per alcune categorie, in particolare per i militari.

In Italia è obbligatoria per i militari dall'86.

Secondo le indicazioni dell'OMS è obbligatoria per chi si reca in Arabia Saudita, fortemente indicata per chi si reca in tutta una serie di paesi, in particolare quelli della cintura africana.

Chemioprofilassi Prevenzione in condizioni di emergenza in caso di forte sospetto o certezza di contagio.

La chemioprofilassi è sempre selettiva: bisogna usare al meglio ed al minimo il farmaco a scopi preventivi, perché l'incidenza della farmaco resistenza poi crea problemi a tutti, a cominciare dalla terapia; quindi è sempre selettiva per i contatti stretti: se per esempio si è verificato un caso di meningite a scuola, si vaccinano i bambini della classe di quel caso, non tutti i bambini della scuola.

In caso di contatti stretti il rischio di contrarre la malattia è 500 volte maggiore.

Il farmaco di scelta è la **Rifampicina** (mentre in passato erano i Sulfamidici che però nella quasi totalità dei casi sono impossibili da usare per la farmaco resistenza).

La chemioprofilassi è consigliata a:

- contatti familiari
- contatti scolastici molto ristretti
- in bambini molto piccoli (asili nido e scuola materna)
- soggetti che frequentano ambienti molto frequentati e che versano in condizioni igieniche scarse (per esempio che frequentano dormitori, collegi, caserme..)
- soggetti esposti con il paziente (medici della rianimazione, respirazione bocca a bocca, intubazione endotracheale, senza le dovute precauzioni...)

17 Infezione pneumococcica, H. Influenzae tipo B, infezioni respiratorie acute

La prima prova in itinere verterà su :

- Concetti generali (parte di igiene trattata nel corso integrato di semeiotica del terzo anno, ad es. notifica, isolamento, disinfezione ecc.)
- Metodologia epidemiologica
- Epidemiologia e profilassi delle malattie infettive (programma fino al 30 ottobre)

17.1 Infezione pneumococcica

17.1.1 Generalità

L'agente eziologico è *Streptococcus pneumoniae*, ancora più pesante rispetto al meningococco ed ospite frequente delle vie aeree di soggetti normali.

La condizione di **portatore naso-faringeo** o di commensalismo è FREQUENTISSIMA, molto più di quanto non sia la ricaduta in termini di malattia; questo perché l'ospite, che è l'uomo, nella sua struttura ha delle grandi difese naturali che sono: il riflesso epiglottico, il muco, le ciglia vibratili e i macrofagi, che riescono a mantenerlo generalmente a livello di commensale -> figura del portatore naso-faringeo. Diventa patogeno conclamato importante quando ci sono condizioni particolari, definite CAUSE PREDISPOSTE, in presenza delle quali possiamo avere numerose possibili infezioni da *S. Pneumoniae*.

Nonostante queste infezioni siano molto numerose, quando sentiamo parlare di *S. Pneumoniae* pensiamo subito alla polmonite lobare franca, la più tipica, ma in realtà ne abbiamo molte altre, classificate in forme invasive e non invasive.

Forme INVASIVE :

- Meningite
- Osteomielite
- Batteriemie / sepsi
- Polmonite con batteriemia

Forme NON INVASIVE :

- Otitis medie, che giocano un ruolo importantissimo nel bambino
- Bronchite
- Polmonite non batteriemica
- Sinusite

Le due fasce d'età più implicate sono quella dei bambini e quella degli anziani.

Nel bambino è l'otite media (spesso ripetuta) ad avere la massima incidenza, seguita poi da polmonite, batteriemia, e poi meningite, che rappresenta la punta della piramide (è la meno frequente) ma che è molto

grave. La gravità della malattia è quindi inversamente proporzionale all'incidenza; meno grave la forma delle otiti, poi progressivo aumento di gravità fino ad arrivare alla meningite, espressione di patogenicità molto seria.

17.1.2 Eziologia: *Streptococcus pneumoniae*

Si tratta di un diplococco (classica forma a fiamma di candela, lanceolato) capsulato -> vecchia dicitura: *diplococcus pneumoniae*. Sulla capsula è importante sottolineare la presenza dell'**antigene capsulare** che:

- definisce il SIEROTIPO -> sono oltre 90 i sierotipi documentati, di cui solo un 10-25% sono responsabili dell'80% dei casi delle forme invasive.
- è IMMUNOGENO -> quindi fa produrre anticorpi protettivi e battericidi complemento-dipendenti, cioè che svolgono la loro attività in funzione della perfetta efficienza della cascata del complemento.

Questo antigene è il principale responsabile della patogenicità (ma non è l'unico), grazie alla sua attività anti-fagocitaria; essendo intracellulare può avere una capacità di offesa verso l'ospite molto importante. Il batterio è un abituale colonizzatore del naso-faringe dell'uomo, ma se da qui riesce, in virtù di fattori di rischio che elencheremo, a superare la barriera mucosa, può dar luogo alle due serie di forme citate prima:

1. non invasive -> resta a livello locale dando luogo a otiti, sinusiti, polmoniti non batteriemiche, ecc.
2. invasive -> con batteriemia (invasione del torrente circolatorio), può arrivare sia alle menigi che al polmone

17.1.3 Fattori di rischio o cause predisponenti

Il passaggio da portatore a malattia è favorito da una serie di fattori di rischio, molto numerosi:

- Tutte le malattie che alterano la formazione e produzione di anticorpi
- Fattori che intervengono nel perfetto funzionamento della cascata del complemento (che è l'elemento che consente l'azione di difesa)
- Fattori che alterano la fagocitosi

Abbiamo poi anche fattori di tipo AMBIENTALE che incrementano il normale stato di portatore:

- Fumo (attuale o pregresso) che, intaccando l'albero bronchiale, facilita l'adesione all'epitelio
- Traumi toracici -> spesso non ci si pensa, ma alla base di una polmonite ci può essere anche uno spostamento meccanico di sede dalle alte vie, in cui *S. Pneumoniae* svolge un'azione commensale, alle basse vie, dove diventa un chiaro patogeno
- Inalazione di sostanze tossiche quali anestetici, gas o polveri
- Ospedalizzazione (l'ambiente ospedaliero di per sé non favorisce la difesa)
- Alcolismo
- Droghe
- Malnutrizione
- Condizioni di sovraffollamento
- Cattiva igiene
- Carenza di ventilazione

Tra i fattori di rischio abbiamo poi tutto ciò che crea sofferenza o ferita dell'epitelio respiratorio, che porta quindi alla rottura dell'equilibrio tra la normale popolazione stanziale e lo pneumococco.

- Infezioni virali respiratorie : è documentato che in periodo epidemico da influenza, lo pneumococco è uno tra i primi agenti di sovra infezione batterica che possono dare origine a patologie gravi
- Malattie sistemiche debilitanti:
 - neoplasie
 - diabete (grasso fattore di rischio)
 - scompenso cardiaco
 - stasi polmonare
 - ricoveri prolungati a letto
 - broncopneumopatie sia di tipo chimico che infettivo

- infezioni da HIV -> il soggetto HIV + presenta un rischio almeno 10 volte maggiore di polmonite e batteriemia
- insufficienza renale
- incidenti vascolari
- incidenti cerebrali
- splenectomia
- agammaglobulinemia
- neutropenia

17.1.4 Epidemiologia

Rappresenta la più comune causa di polmonite batterica nel mondo; fino agli inizi del secolo scorso (in epoca pre-antibiotica) era la principale causa di morte per polmonite.

Secondo le stime dell'OMS ancora oggi le infezioni pneumococciche colpiscono oltre 1.600.000 persone portandole a morte, e di queste da 0.7 a 1 milione colpisce i bambini al di sotto dei 5 anni -> quindi ancora gravità importante.

Dati USA: in termini di mortalità e incidenza, le polmoniti sono molto frequenti, almeno 600.000 casi all'anno (comprensivi di tutte le età); le otiti medie però sono sempre le infezioni che vanno per la maggiore. Il peso di queste nell'età infantile è molto importante e può portare a complicanze suppurative, riduzione o perdita dell'udito e anche a ritardo nell'apprendimento, fino ad arrivare alla meningite.

Una fetta importante della mortalità è espressa negli anziani oltre i 65 anni: l'anziano è oggi il target più importante. La gravità è anche rappresentata dalle **sequele**, cioè da ciò che può rimanere dalla malattia pneumococcica. Secondo studi americani nella popolazione generale possono rimanere uno o più difetti neurologici, ritardo mentale, perdita dell'udito, convulsioni e paralisi. Per quanto riguarda le sequele in età pediatrica: è responsabile di circa l'80% dei casi di batteriemia (con un numero rilevante di infezioni al di sotto dei 5 anni) e di 1/4 dei casi di polmonite. E' il principale responsabile di malattia INVASIVA al di sotto dei 2 anni.

Massima incidenza in assoluto nel bambino tra 0 e 2 anni, poi inizia dopo i 35 e progressivamente sale raggiungendo un secondo picco di massima incidenza dopo i 65.

- Frequenza : Massima frequenza (60-70%) e massima gravità nel bambino sotto ai 2 anni, ma il rischio permane fino ai 5. 30-40% oltre ai 60 anni.
- Andamento: sporadico (non dà quasi mai epidemie)
- Via di trasmissione: aerea
- Stagionalità: inverno-primavera
- Sesso: prevalenza nel maschio (2:1)
- Colonizzazione: naso-faringe, che può avvenire a carico di più sierotipi anche contemporaneamente
- Persistenza: mesi, anche molti (condizione di portatore sano)

La condizione di portatore prevale in termini di frequenza nel bambino (40 % circa), mentre negli adulti normalmente ci si attesta entro il 10 %. Il bambino infatti è particolarmente favorito dagli aspetti ambientali: la socializzazione, la scuola, gli asili nido, gli ambienti confinati ecc.

La presenza di anticorpi non elimina la condizione di portatore.

La sorgente di infezione è rappresentata prevalentemente dai portatori (condizione di commensalismo), e anche il malato ovviamente è infettante (ma ha un peso epidemiologico minore, perché è noto).

La modalità di trasmissione aerea può essere diretta o semi-diretta: pneumococco è molto fragile, ricorda molto meningococco, che tende ad estinguersi nell'ambiente, dove la possibilità di sopravvivenza è modica. I fattori di rischio condizionano il passaggio da portatore a malattia.

17.1.5 Farmaco resistenza

Si è andata stabilendo progressivamente un'incrementata resistenza agli antibiotici, sia ai macrolidi come l'eritromicina sia alla penicillina. Per quanto riguarda l'espressione della farmaco resistenza nei confronti dei macrolidi in generale l'Italia si pone al quarto posto, una posizione importante. Addirittura possiamo valutare anche la farmaco resistenza nell'ambito dei vari ceppi; ci sono circa una ventina di sierotipi importanti, e vengono valutate le varie resistenze, di cui le più importanti sono comunque verso penicillina ed eritromicina.

Anche la penicillina, seppur non a livelli stratosferici in termini di incidenza, ha una buona quota di farmaco resistenza. L'eritromicina invece ha moltissimi ceppi farmaco resistenti.

Da dati abbastanza recenti possiamo vedere come l'eritromicina raggiunga livelli estremamente rilevanti, di circa il 50%; la penicillina invece rimane a livelli abbastanza stabili. In ogni caso è importante evidenziare come, anche se lievemente, la resistenza alla penicillina sia incrementata dal 2003 al triennio successivo.

Dal 2011 al 2015 (dati incompleti) incidenza in Italia: da 700 a 1000 casi/anno per la malattia invasiva.

Divisione a livello nazionale delle patologie: la % è sempre 2/3 forme di sepsi, 1/3 forme di meningite, abbastanza omogenee nel tempo.

Nel 2010: fra le forme batteriche invasive *S. Pneumoniae* ha la fetta maggiore; le analisi di dati di due quinquenni dimostrano che pneumococco non è in calo, ma anzi è in lieve aumento.

Incidenza in età adulta, Emilia-Romagna: cresce dai 15 anni in avanti, ma nella fascia dai 25 ai 64 anni il peso è rilevante.

17.1.6 Prevenzione: profilassi

- Misure di tipo GENERALE -> agire sui possibili "fattori di rischio" ambientali, modifica dello stile di vita e della qualità di vita: fumo, sovrappollamento, carenza di ventilazione, ambienti chiusi, inalazione di tossici, polveri ecc.
- Misure SPECIFICHE -> immunoprofilassi attiva (vaccino)

Vaccino profilassi: offerta attiva e GRATUITA (hanno un costo-beneficio enorme sia come risparmio di vite sia economico, in termini di cure da destinare) a tutti i bambini e anziani (dopo i 50 anni il rischio aumenta) ENTRAMBI QUANDO sono affetti da patologie che espongono ad alto rischio di infezione invasiva (predisposizione al passaggio da colonizzazione a malattia).

In più c'è l'offerta non obbligatoria, ma fortemente consigliata, al nuovo nato (entro il primo anno di vita).

VACCINI DISPONIBILI (la capsula è polisaccaridica):

- **Vaccino 23-valente** antico, il primo in assoluto, a "polisaccaridi nudi". Efficacia BUONA nei soggetti di età superiore ai 2 anni, quindi va bene nell'adulto. Si fa una dose intramuscolo e l'immunità dura 5 anni. E' bene non anticipare né eccedere nelle somministrazioni perché ci sono degli effetti collaterali.
- **Vaccino eptavalente** a "polisaccaridi coniugati" (contiene un antigene legato ad una proteina carrier: il tosseido difterico). E' il vaccino per l'infanzia, buona efficacia nella prevenzione delle forme invasive (meningite, polmonite, sepsi), meno efficace in quella delle non invasive. Ricordiamo che il vaccino polisaccaridico NON funziona nel bambino < 2 anni, non stimola le cellule della memoria.
- **Vaccino 10-valente**, che però è stato superato dal vaccino successivo 13-valente
- **Vaccino 13-valente** a "polisaccaridi coniugati" (anch'esso contenente un antigene legato ad una proteina carrier tosseido difterico). E' un vaccino per l'adulto, protegge dall'80 % delle infezioni pneumococciche nel bambino al di sopra dei 5 anni. Non è che non funziona nel bambino piccolo, ma non ci sono ancora prove sufficienti che lo dimostrino. (non è stato ancora sufficientemente testato nei bambini < 5 anni)

OBIETTIVI DEI VACCINI CONIUGATI:

- indurre una risposta immunitaria protettiva nella popolazione infantile (dal 2° mese di vita)
- indurre una memoria immunologica, cioè uno stimolo a successive infezioni
- produrre un'immunità a livello locale, dove c'è l'impianto, che vuole quindi ridurre lo stato di portatore, una difesa anche a livelli pubblici perché riduce questa condizione.

INDICAZIONI ALLA VACCINAZIONE -> raccomandata dal Piano di Prevenzione Nazionale dal 2005-2007.

> Adulti:

- Anziani oltre i 65 anni, ma già dai 50 l'epidemiologia suggerisce che aumenti il rischio di esposizione a condizioni che portino alla malattia grave
- Particolare attenzione: coloro che usufruiscono di strutture sanitarie e/o strutture geriatriche -> la vita in comunità è già di per sé un fattore di rischio, perché c'è una commistione di ceppi e di sierotipi che qui albergano e spesso i soggetti presentano condizioni di fragilità che consentono un più facile instaurarsi della malattia.
- Tutti i soggetti a rischio di patologie. Il piano di prevenzione nazionale '12-'14 si è posto l'obiettivo di "raggiungere e mantenere la copertura immunitaria di oltre il 95% di nuovi nati e adolescenti nei confronti dell'infezione pneumococcica". Le patologie sono quelle che troviamo nella circolare n°11 del Min. della Sanità 2001:
 - Talassemia e anemia falciforme
 - Asplenia funzionale o anatomica

- Broncopneumopatie croniche (asma esclusa)
- Immunodepressione secondaria
- Infezione da HIV
- Diabete
- Insufficienza renale e sindrome nefrosica
- Alcune immunodeficienze congenite
- Malattie cardiovascolari croniche
- Malattie epatiche croniche
- Perdite di liquido cerebro-spinale
- Impianto di sensori nell'orecchio interno

> Bambini:

- Tutti i nuovi nati
- Bambini di età < 5 anni che presentano condizioni sanitarie che più o meno sono quelle che abbiamo già citato

Quindi **indicazione per età e per patologia**. Non è obbligatoria né nell'anziano né nel bambino, ma il fatto che sia fortemente consigliata indica che si potrebbe raggiungere un elevato grado di copertura immunitaria che porterebbe ad una netta riduzione delle malattie gravi. Facciamo un confronto in Emilia Romagna dei periodi pre- e post- introduzione del vaccino (2006-2011): vediamo una riduzione del 55 % del tasso di incidenza nel bambino tra 0 e 4 anni, mentre son rimasti abbastanza stabili i tassi di incidenza complessivi in adulti e anziani. Questo perché certamente il bambino è più facilmente "aggredibile" dal vaccino, cosa che risulta più difficile nell'anziano.

17.2 Haemophilus Influenzae

17.2.1 Generalità

H. Influenzae è uno dei 3 grandi responsabili di gravi patologie in età pediatrica, in particolare pesa in modo rilevante sulla meningite. La meningite da *H. Influenzae di tipo B*, anche se trattata correttamente, presenta ancora una mortalità del 5 % e può dare problemi neurologici in 1/4 dei casi. In letteratura sono riportati i seguenti dati (prevalentemente americani) riguardo alle conseguenze:

- deficit visivi 4%,
- deficit uditivi nel 10 %
- disturbi del linguaggio
- deficit ai test mentali dopo i 2 anni con QI < 70% in 1/4 dei pazienti infetti

17.2.2 Eziologia: Hib (Haemophilus Influenzae di tipo B)

Questo è quello prevalentemente implicato nelle forme invasive, sistemiche. Deve il suo nome al fatto che prima dell'isolamento del virus influenzale, siccome era spesso correlato all'influenza, c'era l'erronea convinzione che fosse lui il responsabile dell'influenza epidemica (fino al 1933), mentre oggi si sa che è una sovrainfezione.

Si tratta di un coccobacillo (corto e tozzo), microaerofilo, gram negativo, immobile, asporigeno, spesso capsulato (la capsula anche in questo caso favorisce l'impianto e la virulenza), esigente nutrizionalmente (difficile da coltivare, comporta arricchimento del terreno con fattore X e V).

Conosciamo 6 tipi di antigeni capsulari, dalla *a* alla *f*; è l'antigene capsulare che conferisce patogenicità e fra questi è il *b* quello più importante nell'uomo. Non esistono serbatoi animali, quindi lo ritieniamo specifico dell'uomo.

17.2.3 Patogenesi

E' in grado di colonizzare il naso faringe. Molto frequente il ruolo di portatore, ma non tanto quanto il precedente. In alcuni soggetti è in grado di invadere il circolo e causare infezioni a distanza. Precedenti infe-

zioni delle alte vie respiratorie (URI, "upper") possono favorire l'infezione; quindi una sofferenza dell'albero respiratorio offre una maggiore opportunità di adesione anche all' *H. Influenzae*. Può causare le seguenti patologie:

> *Forme invasive*, sostenute per il 95% da *Hib*:

- meningite
- sepsi
- polmonite
- cellulite
- epiglottite
- artrite settica
- osteomielite
- pericardite
- ascessi

> *Non invasive*, spesso sostenute da ceppi non tipizzabili:

- otite
- congiuntivite
- sinusite
- bronchite
- polmonite

In America in epoca pre-vaccinale la meningite era dovuta a *Hib* nel 50 % dei casi. Poi a seguire: polmonite, epiglottite, artrite e cellulite. In Italia lo abbiamo scoperto tardi, tant'è che è stato prodotto anche abbastanza lentamente il vaccino.

Guardando l'incidenza delle varie patologie nel mondo, in Italia la più frequente e la più evidente è la meningite, seguita dalla sepsi (che peraltro è presente in tutti i paesi). In Australia ad esempio meningite, sepsi ed epiglottite sono più o meno analoghe. Noi siamo più simili ai dati europei.

-> **Italia: meningite e sepsi +++**

- Sorgente di infezione: malato e portatore sintomatico
- Via di trasmissione: goccioline e secrezioni respiratorie, via aerea
- Stagionalità: due picchi, settembre-dicembre (quando c'è l'ingresso dei bambini nelle comunità) e marzo-maggio (fine inverno - primavera)
- Diffusione: in genere abbastanza contenuta, se non nelle **comunità**, dove ci sono persone che vengono da vari territori e possono scambiarsi microrganismi patogeni.
- Età: massima gravità per noi è < 5 anni

Dati di alcune nazioni europee per quanto riguarda l'età: la meningite è dominante nel primo anno, rimane costante fino alla seconda infanzia e viene poi sovrastata dalla sepsi nel bambino oltre i 15 anni. Poi rimane consistente, un 60% nelle altre età.

Dal '97 in Italia è partita la sorveglianza attiva di *H. Influenzae* e ciò ha portato ad una riduzione e ad un contenimento della diffusione, grazie ovviamente anche alla vaccinazione.

Nel 2015 (dati incompleti) al di là delle fasce d'età, stranamente ha prevalso la sepsi (di solito è la meningite).

FATTORI DI RISCHIO PER LE FORME INVASIVE:

- Comunità chiuse (es. collegio, camerette di militari, istituti per anziani, per disabili)
- Ambienti affollati (es. discoteca)
- Asili nido, scuole materne e ambiente scolastico in generale
- Basso livello socio-economico (reddito economico, livello di scolarizzazione, tipo di casa, dimensioni della casa, applicazione delle norme di igiene, la conoscenza di queste ultime, ecc.)
- Malattie croniche

17.2.4 Profilassi immunitaria - vaccinazione

Per prevenire l'infezione si può in primis agire sulle condizioni ambientali favorenti (vedi fattori di rischio) poi esiste la profilassi attiva specifica per *Hbi*

Già dagli anni '70 si era reso disponibile un vaccino di I generazione (provato in Finlandia e in America) costituito da polisaccaridi, cioè dall'antigene capsulare purificato; ma come sappiamo il polisaccaride non funziona nei bambini < 2 anni, quindi fu studiato un altro vaccino (in America c'era già una documentazione e un'epidemiologia nota della patogenicità di *H. Influenzae*). E' nato quindi il vaccino di **II generazione** formato da oligosaccaridi capsulari (ottenuti mediante depolimerizzazione chimica) coniugati con un carrier proteico (es. tosseido difterico) che permettono di attivare una risposta dei linfociti T-helper con aumento dell'immunogenicità -> efficacia anche nel bambino piccolo e anche nel neonato, praticabile dal 2º mese di vita in poi. Alla fine degli anni '80 sono state studiate diverse tipologie di vaccini e di prodotti diversi a seconda nelle nazioni, ma sempre coniugati.

Studi che valutano l'efficacia del vaccino dal 2º mese di vita a distanza di un anno dimostrano una riduzione dell'incidenza dell'80% in un anno e si è visto che nelle regioni del Nord-Europa (Finlandia, Gran Bretagna e Islanda) si è avuta una riduzione dell'incidenza della malattia del 99% nell'arco di breve tempo -> efficacia notevole.

Efficacia = produzione di IgG, attività battericida mediata dal complemento.

Gli studi sono stati condotti per valutare l'efficacia non solo nei paesi industrializzati, ma anche in quelli in via di sviluppo, con componenti di tipo ambientale e sociale più pesante. Ad esempio studi in Gambia e in Cile confermano la capacità del vaccino di proteggere dalla meningite e anche dalla polmonite.

Questi e altri dati hanno portato l'OMS a "includere il vaccino coniugato contro Hib nell'immunizzazione routinaria di tutti i neonati" (1998) e da qui è partito il programma vaccinale nell'infanzia. Dal '97 al 2006 c'è stato quindi un incremento delle vaccinazioni in molti paesi.

In Italia dal '97 ad oggi (in realtà dal '98 è partito effettivamente il vaccino) è evidente come l'incidenza sia inversamente proporzionale all'intensità della copertura vaccinale. Ricordiamo che, non essendo obbligatorio, l'applicazione non è sempre ottimale.

In Emilia-Romagna l'offerta è ATTIVA e GRATUITA a partire dal 1996.

Popolazione target:

- Bambini nel primo anno di vita
- Soggetti di qualunque età appartenenti alle categorie a rischio

EFFETTI COLLATERALI

- Reazioni locali transitorie di poco peso (dolore, indurimento), dal 5 al 30% dei casi
- Reazioni avverse, rarissime
- Reazioni sistemiche (febbre ecc.), rare

CONTROINDICAZIONI: non vaccinare soggetti che

- Hanno dimostrato reazioni allergiche a componenti del vaccino alla prima vaccinazione
- Presentano malattie febbrili in atto (moderate o gravi), questo per seguire le linee guida generali
- Hanno età < 2 mesi (quindi sempre dal 3º mese in avanti)

17.3 Infezioni respiratorie acute (ARI)

17.3.1 Generalità

- Impatto sulla sanità Pubblica a livello GLOBALE -> secondo stime dell'OMS queste patologie sono estremamente importanti in quanto responsabili di:
 - non meno del 20 % delle cause di morte in bambini < 5 anni per polmoniti, bronchioliti e bronchiti
 - almeno il 13% delle cause di morte nei soggetti oltre i 55 anni
- Impatto sulla sanità pubblica a livello NAZIONALE (in Italia) -> patologie responsabili di:
 - almeno il 25 % delle visite mediche -> 1/4 dell'impegno di un medico è legato a patologie dell'albero respiratorio (influenza, bronchite, faringite, tonsillite, otite, sinusite, ecc.)
 - un 30 % delle assenze dal lavoro -> giorni persi di lavoro, importante peso economico
 - il 75 % delle prescrizioni di antibiotici.

Complessivamente si ritiene che un 75 % degli interventi di un medico di medicina generale nella stagione invernale (ottobre-marzo) sia dovuto a malattie legate a infezioni dell'albero respiratorio.

Dal punto di vista clinico suddividiamo le ARI in due gruppi:

1. ALTE vie respiratorie (URTI, upper) più frequenti nel bambino
2. BASSE vie respiratorie (LRTI, lower) prevalgono col crescere dell'età, più frequenti nell'anziano

17.3.2 Eziologia

Abbiamo una gamma enorme di varietà di agenti eziologici. Senza considerare i batteri, già solo in ambito virale abbiamo molte famiglie virali, all'interno di cui abbiamo moltissimi virus diversi, suddivisi a loro volta in tipi, sottotipi e anche varianti.

- **Influenza virus (RNA)**, il gruppo principale di tutti questi virus.
- **Rhinovirus (RNA)**: dà rinite e raffreddore. Abbiamo oltre 100 sierotipi riconosciuti; il raffreddore non è così banale, ad esempio in un lattante o in altre condizioni può essere molto serio.
- **Coronavirus (RNA)**: da cui sono nati molti virus mutati (SARS), che ci hanno dato anche un timore di pandemia, come appunto per la SARS nel 2000. Ne abbiamo almeno 4, quelli noti tradizionali, quello della SARS e il coronavirus mutato di ora.
- **hMPV**, ovvero *metapneumovirus (RNA)*: fam. Paramyxoviridae (stessa del morbillivirus e del virus della parainfluenza), due sono i gruppi maggiori: incrementati in studi recenti nella seconda infanzia in cui c'erano tante forme orfane di agente eziologico.
- **Parainfluenza virus (RNA)**: fam. Paramyxoviridae, di cui conosciamo 4 tipi importanti (dall'1 al 4) e anche alcuni sottotipi. Ad esempio il tipo 3 può dare bronchite, polmonite e laringite seria, sempre prevalentemente nel bambino.
- **RSV**, ovvero *virus respiratorio sinciziale (RNA)*: virus molto impegnativo, principale responsabile di bronchiolite nel lattante (nei primi due anni di vita), che all'epoca della sua scoperta aveva causato il cosiddetto "male oscuro" a Napoli, con un'epidemia in un gruppo di bambini morti per una causa sconosciuta, che poi si è rivelata essere questo virus.
- **HPEV**, ovvero *human parechovirus (RNA)*: fam. Picornaviridae, di nuova scoperta, sappiamo pochissimo.
- **hBoV**, ovvero *human bocavirus (DNA)*: abbastanza recenti, documentati nella popolazioni infantile
- **Adenovirus (DNA)**: i più noti, antichi come conoscenza, da sempre conosciuti come responsabili di infezioni delle tonsille, dei tessuti delle alte vie respiratorie, ma anche di patologie gastro-enteriche. Ci sono oltre 47 sierotipi diversamente distribuiti in termini di patologie e implicati in fasce d'età diversificate.

Tutti questi sono in grado di dare un ventaglio di patologie dell'apparato respiratorio, con maggiore o minore incidenza, che vanno dal raffreddore più lieve alla polmonite.

Ci troviamo quindi in una miriade di problematiche perché abbiamo:

- I. Stessa sintomatologia, ma agente eziologico diverso (e qua stiamo parlando solo di virus senza contare i batteri)
- II. Stesso agente in diverse patologie

Dal punto di vista diagnostico è complicato, e di conseguenza anche la scelta terapeutica è complessa. Ecco perché oltre all'elevata contagiosità valida per tutti i virus, abbiamo anche delle conseguenze economiche, per l'impegno del medici, per l'impegno dell'ospedale nei casi gravi, per la spesa dei farmaci, per le giornate di lavoro perse, e così via.

17.4 Influenza virus

Di tutti questi agenti eziologici, sicuramente il capofila è il gruppo dei virus influenzali.

INFLUENZA = malattia respiratoria acuta ad eziologia virale ad andamento epidemico.

- è *virale*
- è *respiratoria*
- è *epidemica*, cosa invece abbastanza particolare nei virus che abbiamo descritto, che classicamente non danno epidemie

Si chiama così perché è sostenuta dai virus dell'influenza; ma una parte rilevante di tutte le forme respiratorie febbri che vengono definite "influenza" sono causate da tutti gli altri agenti eziologici elencati prima. Tutto

questo incide sempre sulla possibilità diagnostica e di intervento. Si esprime sempre con focolai epidemici, più o meno grandi.

L'andamento epidemiologico è giustificato dalle sue caratteristiche:

- elevata **contagiosità**
- Elevata variabilità, cioè **instabilità**: il virus cambia. Questo è dovuto al fatto che il virus
 - ha un acido nucleico a RNA, che per sua caratteristica crea frequenti errori di trascrizione che danno luogo a produzione di antigeni diversi.
 - non dispone di un correttore di bozze, quindi gli antigeni sono soggetti a modifiche, e se la modifica cade a carico di un settore caldo (es. sito di aggancio del virus) allora offre una chance in più di diffusione a quel virus rispetto agli altri.
 - è soggetto ad un **RIASSORTIMENTO**, fattore puramente fisico, ovvero ad uno scambio di acido nucleico da un virus all'altro (ha RNA segmentato).

Tutto questo determina un'elevata instabilità genetica che si traduce in:

- **FOCOLAI EPIDEMICI**: piccole espressioni in un nucleo contenuto di persone che si infettano contemporaneamente.
- **EPIDEMIE**: più consistenti, possono coinvolgere dal 5 al 30 % della popolazione (l'anno scorso l'epidemia dell'influenza ha coinvolto 5.000.000 di persone, e non è stata la più grossa in assoluto).
- **PANDEMIE**: 60-80 % della popolazione del pianeta. Altro non è che un'epidemia estesa a livello mondiale, perché quando c'è un agente nuovo che si esprime, la popolazione è tutta suscettibile -> il rapporto infezione:malattia è praticamente = 1.

L'influenza è un grosso problema di Sanità Pubblica per 2 grandi motivi:

1. Impatto pesante a livello di salute sulla popolazione -> la malattia può comportare complicanze frequenti e gravi al punto di mostrare un eccesso di mortalità in periodo epidemico in soggetti ad alto rischio.
2. **Aspetto economico**, da non trascurare. I soldi per la Sanità derivano dal PIL, influenzato fortemente dall'attività lavorativa. Abbiamo due fronti: la non-produttività da un lato e la necessità di un intervento economico per le cure dall'altro.

Costi DIRETTI per le cure, le visite mediche, i farmaci, le ospedalizzazioni. Costi INDIRETTI per l'assenza da lavoro sia per il malato che per chi deve curare il malato (anziani, lattanti, bambini piccoli, che non possiamo lasciare da soli) quindi assenteismo (genitori per i figli o qualcuno pagato per badare al malato, e di conseguenza altri costi), interruzione del servizio di persone che svolgono attività di pubblica utilità (postini, ferrovieri, medici, infermieri, ecc.) con disagi da non sottovalutare è l' interruzione dei servizi in periodo epidemico. Tutto ciò ovviamente ha dei costi, perché bisogna sopperire alle varie mancanze di personale e di servizi.

17.4.1 Eziologia: Virus influenzale

Ha una struttura classicamente rotondeggiante, anche se a volte può essere tubolare o allungata. Partendo dal centro ci sono gli acidi nucleici: caratteristica particolare e anche abbastanza rara di questo virus è quella di avere un acido nucleico a **RNA segmentato**, con 7-8 segmenti a seconda del tipo, ognuno dei quali produce un prodotto virus-specifico, salvo uno che produce da solo le due polimerasi. Quindi un segmento produce la proteina M, uno un antigene di superficie, uno l'envelope e così via. L'acido nucleico è protetto e rivestito dalla *matrice* e dalla *proteina M*, due proteine antigeniche, ovvero che possono stimolare il sistema immunitario, ma NON tutte immunogene. Sopra alla proteina M abbiamo un *peplos* o *pericapside* di natura in parte virale e in parte della cellula in cui si è replicato il virus -> la parte tipica del virus è rappresentata dalle *spicole* in superficie, funzionalmente e strutturalmente diverse: la **neuraminidasi** (funghi come forma identificativa) e la **emoagglutinina** (bastoncelli).

- **LEMOAGGLUTININA (H)** è 5 volte più numerosa sulla particella rispetto alla neuraminidasi e questo perché è da lei che dipende la possibilità di aggancio del virus alla cellula. Ha due ruoli:
 - Aggancio alla cellula sensibile e creazione di un contatto stabile, primo passo dell'infezione.
 - Stimolo del sistema immunitario nella produzione di anticorpi anti-infettivi, perché se c'è l'anticorpo questo si lega all'emoagglutinina, e quindi il virus non la ha più a disposizione per legarsi alle cellule dell'albero respiratorio -> azione protettiva diretta mirata.

Il nome "emoagglutinina" deriva dal fatto che questo recettore trova l'anti-recettore a cui legarsi su moltissimi tipi di globuli rossi, come quelli umani, di cavia, aviari (uccelli, anitra, oca, pollo). Si lega ai recettori presenti su tutta la superficie del globulo rosso facendo in modo che il virus si distribuisca su tutta la superficie, ma in alcuni casi il virus si viene a trovare a contatto con due o più globuli rossi: in questo caso li aggancia entrambi formando un ponte (AGGLUTINAZIONE) e tenendoli così spaziati tra loro, non più liberi di sedimentare e formare un pacchettino omogeneo di globuli rossi (che tornerebbero in sospensione normalmente se noi sbattessimo la provetta), ma agganciati e distribuiti con una trama direzionale di superficie nel contenitore. E' un fenomeno che in natura serve ad agganciare gli anti-recettori e legarsi alle cellule dell'ospite, ma che in laboratorio sfruttiamo molto per identificare la presenza del virus nel materiale biologico e per riconoscerlo fra tanti altri, proprio perché il fenomeno dell'emoagglutinazione fa sì che in presenza di virus e di globuli rossi (che sono il sistema rivelatore), questi non sedimentino al fondo del pozzetto della provetta, ma vengano distribuiti in modo omogeneo e uniforme, dal momento che sono tenuti spazialmente legati e separati dall'emoagglutinina -> grande utilità per la ricerca e per la diagnostica.

- La **NEURAMINIDASI (N)** è meno numerosa ed ha una funzione enzimatica, ovvero è in grado di idrolizzare l'acido sialico: componente dei muco-peptidi presenti sulle cellule dell'albero respiratorio, ma anche del muco stesso.

Sfruttando questa capacità, svolge così due funzioni principali:

- Sganciare il virus dalla cellula ospite infettata e favorirne l'uscita dalla cellula, così da permettere la diffusione del virus ad altre cellule.
- Fluidificare il muco (idrolizza l'acido sialico del muco), riducendo la capacità di difesa dell'ospite ed esponendo così altre cellule al virus, intensificando la diffusione e la gravità.

Ha un'azione diretta di liberazione e di diffusione, è immunogeno e di conseguenza fa produrre anticorpi, che ci proteggono indirettamente, perché evitano la liberazione del virus e quindi ne riducono la diffusione -> importante nella terapia, infatti i farmaci moderni sono anti-neuraminidasici.

Il processo di infezione avviene in virtù dell'emoagglutinina, che si aggancia ai recettori cellulari formati da muco-peptidi contenenti acido sialico, che nell'uomo sono al 99% recettori specifici per i virus UMANI (solo una piccolissima quantità è anche per altri virus). Una volta legati, si viene a formare una vescicola, il virus si sveste e libera il suo acido nucleico, che raggiunge le sedi proprie per la replicazione. Si replica e produce in sedi diversi i suoi prodotti: gli acidi nucleici e gli antigeni virus-specifici (emoagglutinina, neuraminidasi, ecc.), i quali vengono portati e inseriti a livello di membrana. Si viene quindi a formare il virus dell'influenza sfruttando parte della cellula: il peplos è infatti in parte di origine virale, in parte cellulare. Dopodiché la neuraminidasi favorisce il distacco, il virus è libero e va ad invadere altre cellule, a meno che non ci siano degli anticorpi, che a quel punto bloccano l'attività di diffusione.

17.4.2 Classificazione dei virus influenzali

Si tratta di un virus dotato di componenti geneticamente stabili ed altre fortemente instabili. Quelle stabili sono costituite dal core del virus, cioè dalla ribonucleoproteina e dalla proteina M di membrana. Queste componenti possono essere di 3 tipologie: A, B e C -> abbiamo 3 virus dell'influenza in funzione di queste componenti stabili. L'impatto grosso è dato dai tipi A e B, il ruolo epidemiologico del virus C è modestissimo perché non è epidemico, è sporadico e infrequente.

I virus di tipo A hanno la caratteristica di suddividersi in sottotipi, perché cambiano gli antigeni variabili, che sono quelli di superficie, ovvero l'emoagglutinina (H) e la neuraminidasi (N).

Prendono dei numeri diversi a seconda della tipologia di H o di N. Quelli noti per l'uomo sono:

- H3/N2
- H1/N1
- H2/N2 (questo è stato il grande virus pandemico del '57 ed è oramai scomparso dalla scena epidemiologica)

Sia l'H sia la N del virus A e del virus B possono andare incontro a dei piccoli arrangiamenti chiamati VARIANTI, che danno luogo ad un numero infinito di virus.

-> sottotipi solo per il virus A

-> varianti sia per A che per B

Nomenclatura dei virus influenzali

- Tipo: A o B, in base alle componente stabile del virus

- Luogo geografico in cui è stato isolato quel ceppo virale (Moscow, Salomon, ecc.)
- Numero di isolamento – ceppo - (se ne isolano 40, 50 o 100, ognuno ha un numero, sono tutti diversi)
- Anno di isolamento

In più per tutti i *virus A* è indispensabile la sottoclassificazione, cioè il sottotipo (identificazione di H e N).

es: tipo A / città isolamento: Moscow / ceppo :21 / anno di isolamento: 99 / sottotipo: H3N29

Il cuore del problema dell'influenza è l'**instabilità**. Abbiamo due tipi di variazioni:

- **SHIFT**: variazioni maggiori. Possibili solo nel tipo A. Si tratta di una sostituzione completa o di uno o di entrambi gli antigeni di superficie, che cambiano totalmente, dando un virus nuovo, responsabili di SHIFT o "cassure" (in francese, rottura). Causano quindi PANDEMIE, perché la popolazione mondiale non ha mai incontrato questo tipo di virus ed è tutta suscettibile.
- **DRIFT**: variazioni minori, legate ad un'instabilità genetica, derivate da errori di replicazione. Possono esserci sia nel tipo A che nel tipo B. Sono piccoli cambiamenti, insignificanti di per sé (prevalentemente a carico di H, ma anche N), ma che se avvengono in punti caldi possono giocare a favore del virus, nel senso che può agganciarsi a recettori diversi. Danno luogo a FOCOLAI EPIDEMICI ed EPIDEMIE, tanto più epidemie quanto più è significativa questa variazione minore. Le variazioni minori sia di tipo A che B portano alla nascita di un virus con antigeni di superficie lievemente modificati rispetto al parentale. Questo è dovuto a mutazioni puntiformi nei geni dell'H e della N, che di conseguenza producono antigeni lievemente modificati, ma che possono offrire un vantaggio nella diffusione del virus in una popolazione estesamente immunizzata. Questo si traduce annualmente nelle epidemie stagionali, in cui un virus leggermente mutato si inserisce in una popolazione (protetta contro il virus degli anni precedenti) e a seconda del grado di variazione colpisce tutti o no. L'anno successivo succederà la stessa cosa, gli anticorpi pregressi copriranno gli analoghi di cui avranno già visto gli antigeni, ma i pochi virus variati troveranno la possibilità di esprimersi. E così andremo avanti con periodi INTERPANDEMICI, che intercorrono da una pandemia all'altra.

In senso generale possiamo parlare di "malattie simil-influenzali"; in tutte le stagioni, tutti gli anni, poco o tanto, in misura lieve, modesta o grave, abbiamo episodi epidemici.

Il risultato è sempre un cambiamento di struttura del virus, ma l'origine del cambiamento può essere diversa:

- Una CO-INFEZIONE (prevalente), cioè una tecnica di **riassortimento** di materiale **genetico** del virus. Lo shift è favorito dalla presenza di virus segmentato (un segmento produce H, un altro N, ecc.) e anche dalla disponibilità di un AMPIO serbatoio animale per i virus di tipo A. Se nel contempo la cellula è stata infettata da due virus, e se di specie diverse ancora peggio, ci sono il doppio di segmenti diversi che nell'atto della formazione del virione nuovo possono per errore essere costituiti da materiale genetico proveniente dalle due replicazioni separate che si associano, con un mix di segmenti. Gioca molto il tipo di segmento che si scambia, perché se si scambiano ad esempio i segmenti della proteina M, potranno avere prodotti abortivi, mentre se si scambiano quelli di H e/o N il risultato sarà produttivo. Il riassortimento non è dovuto solo al fatto che i virus sono costituiti da tanti segmenti, ma anche dal fatto che il virus, e SOLO il virus di *tipo A*, ha un serbatoio animale enorme (dove li abbiamo cercati li abbiamo trovati): volatili, animali acquatici, vertebrati, cavallo, suino, rettili, ecc. -> e da qui possibilità di comparsa e riassortimento semplice. Il serbatoio animale è anche alla base del salto di specie, che è eccezionale, perché la barriera di specie è sempre molto forte, ma è comunque possibile.
- Un **salto di specie**, cioè un passaggio diretto animale-uomo
- Infrequente, ma che può esserci, **ricomparsa a distanza** di generazioni di un virus antico, non nuovo in senso assoluto, ma nuovo per quella popolazione, che non ha un'immunità in grado di contrastarlo.

17.4.3 Ecologia dei virus influenzali

Abbiamo un grande serbatoio animale del virus, che vede come componente prioritaria nella diffusione gli **uccelli migratori**, i quali si infettano dall'ambiente in cui vivono o dagli animali selvatici infetti del territorio, che sono prevalentemente aviari (anitre, polli, uccelli vari), che normalmente si infettano ma non si ammalano. Gli uccelli migratori possono così trasferire l'infezione ad altri territori, in cui non solo infettano altri aviari, ma possono infettare anche aviari "domestici", che rientrano negli animali da cortile, in primis galline e anitre poi anche cigni, ma anche vertebrati come il suino (importantissimo) e il cavallo. Se condividiamo l'habitat con questi animali, la possibilità di assortimento diventa massima. Questo aspetto di condivisione era molto presente nel passato, ma nei paesi del Sud-Est asiatico c'è ancora l'abitudine di comprare l'animale vivo e di tenerlo a casa, accudirlo e poi sacrificarlo, con grande possibilità di contagio, di liberazione di virus in tutti i momenti, compreso quello dell'uccisione, della spennatura ecc., che possono dar luogo anche al salto di

specie. Questo è il circuito ambientale dei virus influenzali: nascita di un nuovo virus, epidemia, diffusione nella popolazione umana. Non a caso i ceppi pandemici nascono quasi sempre nel Sud-est asiatico (Hong Kong, Singapore), perché qui c'è questo habitat ideale e questa possibilità di cambiamento.

18 INFEZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO

18.1 INFLUENZA

18.1.1 Ecologia del virus dell'influenza.

Il virus di tipo A ha molti serbatoi animali, sia domestici quindi anatre, oche, galline ma anche cavalli e suini che possono essere infettati da altri territori in cui c'è un'ampia endemia negli animali aviari.

Negli animali c'è una via di trasmissione sia aerea (come negli umani) ma soprattutto fecale quindi c'è una contaminazione dell'ambiente e delle acque e una acquisizione dell'animale dell'infezione che però non è mortale, a parte alcuni ceppi e quindi in seguito allo spostamento dell'animale in altre zone abbiamo una trasmissione in altri territori.

Il cerchio si chiude quando vengono infettati animali domestici e stabiliscono un rapporto stretto con l'uomo che può quindi contrarre a sua volta l'infezione.

Nell'habitat umano, negli animali che convivono con l'uomo, sono presenti virus diversi con emoagglutinina diversa che sta ad indicare che le tipologie di antigeni negli animali sono numerosissime, favorendo la formazione di questi nuovi virus che poi possono infettare l'uomo.

Il cavallo per esempio presenta H3, H7, H9; negli aviari ci sono tutti, nel suino ci sono H1 e H3 ma piano piano si scoprono nuove potenzialità di antigeni.

Oggi abbiamo riconosciuto 18 tipi della spicola di Emoagglutinina, che è l'anti-recettore virale che si aggrancia alle cellule sensibili e 10 tipi di Neuraminidasi. Gli aviari le hanno tutte, sia H (emoagglutinina) che N (neuraminidasi) mentre gli altri ospiti ne hanno alcuni, che però si stanno allargando, per esempio l'H5 che è tipicamente aviario ma che è stato in grado di infettare l'uomo pur non essendone tipico.

18.1.2 Pandemie

L'influenza è l'ultimo grande morbo infettivo, responsabile di pandemie mentre gli altri sono stati combattuti e sconfitti.

La grande pandemia che per noi rappresenta la massima espressione di rischio è quella del 1918 chiamata la Spagnola (perché isolata dai soldati Spagnoli) che presenta come antigeni l'H1 e N1.

Nel secolo scorso si sono presentate tre grandi pandemie:

- 1918 che è stata storicamente documentata ma non è stato isolato il virus perché il primo virus è stato isolato nel 1933. Tuttavia nel 2005 è stato isolato il virus in un soldato della grande guerra congelato e noi sappiamo che è stato un salto di specie, cioè che quel virus prima non era tipico dell'uomo.
- 1957 l'Asiatica. Cambiamento sia di H che di N infatti era una H2N2.
- 1968 chiamata Hong Kong che è un H3N2.

Nel 2000 era attesa una pandemia che è arrivata invece nel 2009 (quindi capiamo che sono ad andamento molto lento) che venne chiamata "Messicana" o "suina" a seconda che si indichi il posto in cui si è espressa prima o che si indichi l'animale che ha trasmesso il virus.

La pandemia si ha quando abbiamo un veloce trasferimento del nuovo virus alla popolazione umana che è vergine non essendo mai venuta a contatto con il patogeno e non è immunizzata. Mentre nel passato ci metteva 12-14 mesi per coinvolgere tutto il pianeta, nell'ultima sono bastati 3 mesi per determinare l'allerta pandemica, questo legato anche ai flussi migratori di popolazione che oggi sono molto rapidi e continui.

Il nuovo virus che ha causato l'ultima pandemia, chiamato "H1N1 variato" è dotato di elevatissima contagiosità ma bassa patogenicità e la letalità globale è uguale o inferiore a quella del virus stagionale.

In Italia sono stati stimati 4000 casi, dei quali 453 gravi (cioè che richiedono un'assistenza respiratoria) con circa la metà di questi che sono morti, 12 dei quali nella nostra regione.

18.1.3 Storia Naturale

Presenta un'incubazione breve, massimo 4 giorni ma con una media di 2 giorni. successivamente si ha un esordio improvviso con una febbre elevata >38.5 , sintomi respiratori e sintomi articolari.

La malattia virale è benigna nel giovane adulto ma richiede comunque attenzione medica. Dura mediamente una settimana ma lascia una profonda astenia per molto tempo.

Non ha dei sintomi specifici, infatti si parla di sindromi influenzali.

La sindrome, per definizione, prevede tre parametri clinici e un indicatore epidemiologico.

Parametri clinici sono:

- Febbre $> 38^{\circ} \text{ C}$
- Un sintomo sistematico: cefalea, astenia, mialgie.
- Un sintomo respiratorio: tosse, congestione nasale o faringodinia.

Il fattore epidemiologico vuole dire la contemporaneità di comparsa, per esempio il bambino che torna a casa da scuola e si infettano i familiari o viceversa si ammala a casa e una volta tornato a scuola anche i compagni di classe sviluppano la malattia.

18.1.4 Vie di trasmissione

Si trasmette per via inter-umana per via diretta (mediante affettuosità) e per via semidiretta (emissione del virus come goccioline di flugge nell'aria e assunzione a breve distanza da parte di un altro soggetto).

Una parte si può depositare sulle superfici e quindi essere trasmessa successivamente, ma sempre in tempi molto brevi perché il virus non resiste a lungo nell'ambiente esterno. Molto importanti sono i veicoli come i fazzoletti.

Una volta entrato penetra nel rinofaringe, aderisce ed entra nelle cellule epiteliali dotate di recettori come acido sialico e all'interno di queste porta a termine la replicazione a cui consegue la necrosi estesa dell'epitelia respiratorio, con desquamazione dello stesso ed esposizione ad altri agenti patogeni che possono causare sovrainfezione, spesso di origine batterica.

L'eliminazione è molto intensa anche dopo 5- 7 giorni anche se la fase più acuta è attorno alle 24-72 ore dall'infezione. Un aspetto importante dal punto di vista epidemiologico è che il soggetto è già infettante anche un giorno prima dell'espressione della malattia conlamarata, per cui il bambino che va a scuola con una situazione di malessere ma senza la febbre è già infettante e quindi da lì parte il focolaio epidemico.

18.1.5 Complicanze

Perchè l'infezione da virus dell'influenza può essere grave?

La gravità è legata a:

- Patologie preesistenti: in soggetti che presentano patologie cronico-degenerative (diabete, patologie respiratorie o cardiovascolari) l'infezione da virus dell'influenza va ad aggravare la patologia di base e può portare anche a morte.
- Sovrainfezioni batteriche: la disepitelizzazione della mucosa respiratoria favorisce l'aggancio di batteri, soprattutto Streptococcus Pneumoniae ma anche Staphylococcus Aureus o Haemophilus Influenzae.
- Abbassamento dell'infezione a livello polmonare con sviluppo di polmoniti virali, rare ma molto gravi. Possono esserci anche localizzazioni eccezionali come a livello dell'encefalo che causano meningo-encefaliti.

Nel periodo epidemico c'è un eccesso di mortalità per cause respiratorie dovute all'influenza che si misura come morti per polmoniti nel periodo epidemico e si registra sempre questo eccesso di morti superiore agli attesi per patologie respiratorie.

Le classi più a rischio di morte sono bambini <5 anni e gli anziani, ad eccezione della "Spagnola" in cui venivano colpiti anche giovani tra 20 e 35 anni.

C'è da dire che la spagnola era un virus si molto grave, ma è anche capitato in un periodo storico difficile con popolazione defedata e malnutrizione .

18.1.6 Terapia

I farmaci sono di diversi tipi:

- Farmaci sintomatici : antipiretici, antinfiammatori, antitosse, espettoranti.
- Farmaci specifici: Amantadina, Rimantadina e Ribavirina di prima generazione e poi dei farmaci innovativi di seconda generazione come gli anti-neuraminidasi.

Attenzione: gli antibiotici NON vanno usati per la cura dell'influenza, al massimo vanno usati per le sovrainfezioni batteriche.

Ricordiamo inoltre che nella popolazione giovane e sana la patologia viene generalmente sconfitta dalle difese immunitarie del soggetto quindi non bisogna abusare di farmaci.

18.1.7 Prevenzione

Il virus è molto fragile, variabile, si diffonde per via aerea, è altamente contagioso e la contagiosità precede i sintomi. Questi sono gli assunti su cui sono state formulate le regole per le campagne di prevenzione. Abbiamo a disposizione diversi tipi di prevenzione:

- 1. PREVENZIONE GENERALE che comprende:
 - Notifica :essenziale, perché è soggetta a sorveglianza internazionale.
 - Vaccinazione.
- 2. PREVENZIONE INDIVIDUALE:
 - Lavaggio delle mani per evitare di scambiare materiale tramite mani contaminate.
 - Igiene respiratoria: coprirsi bocca e naso quando si tossisce o starnutisce e lavarsi le mani successivamente.
 - Isolamento volontario: se un soggetto ha dei sintomi respiratori dovrebbe rimanere il più possibile isolato rispetto alle altre persone, per esempio dovrebbe restare a casa senza andare al lavoro oppure a scuola perché da un lato deve curarsi e dall'altro deve evitare di contagiare altre persone, oppure se proprio deve stare a contatto con persone che rischiano il contagio, dovrebbe usare la mascherina protettiva almeno in ambiente sanitario.

Vaccino Il vaccino antinfluenzale è disponibile dagli anni '40.

Adesso abbiamo molti tipi di vaccini:

- Vaccino inattivato come lo Split che è usato dai 3 anni in su (è un vaccino derivato dalla disgregazione e successiva purificazione del virus e quindi essendo molto purificato è molto poco reattogeno per cui lo si usa nei bambini).
- Vaccino inattivato a subunità, per cui ho solo Emoagglutinina e Neuraminidasi ed è il meno reattogeno in assoluto perché ho solo questi due antigeni immunogeni.
Viene infatti destinato ai bambini molto piccoli (6 mesi).
- Vaccino Adiuviato (che sfrutta come adiuvente lo Squalene, che è un intermedio della via di sintesi del colesterolo, più due Surfactanti) che ha grande capacità immunogena sia verso il ceppo circolante che verso ceppi "vicini" a quello circolante. È molto immunogeno e un po' più reattogeno ma non eccessivamente.
- Intradermico, che ha delle caratteristiche particolari perché la nuova via di somministrazione prevede l'utilizzo di una dose molto ridotta di vaccino ma nello spazio del derma troviamo una grande quantità di cellule dendritiche che favorisce molto la formazione di anticorpi e quindi non necessita dell'adiuvante. Si può quindi fornire anche a soggetti anziani.
- Vaccino attenuato, che in Europa è stato accettato nel 2014 e che dovrebbe esserci anche in Italia anche se non è molto diffuso.

Ci sono vaccini diversi a seconda che si tratti di un vaccino per la pandemia o un vaccino per il periodo cosiddetto inter-pandemico.

Il vaccino pandemico è un vaccino monovalente perché è costruito solo per il ceppo mutato.

Nel periodo inter-pandemico, in cui non circola solo un tipo di virus ma ce ne sono diversi, abbiamo invece un vaccino trivalente e da un paio d'anni abbiamo anche il quadrivalente (che protegge da quattro tipi di virus di cui due A e due B), perché abbiamo rilevato che nella popolazione circolano due virus di tipo B e quindi la copertura per uno solo lascerebbe scoperto il soggetto nei confronti dell'altro virus tipo B.

il quadrivalente quindi protegge nei confronti di due virus di tipo A (H3 e H1 che sono i più importanti) e due di tipo B.

Quello che conta è che si tratti di ceppi aggiornati cioè che si tratti delle varianti osservate nella stagione precedente e che hanno più probabilità di impiantarci nel soggetto.

L'efficacia protettiva è tanto più alta quanto più è alta la corrispondenza tra gli antigeni presenti nel vaccino e il virus circolante e secondo dallo stato sanitario, infatti la risposta massima la dà il giovane sano, che potrebbe sembrare paradossale perché chi è più grave è l'anziano però vediamo che oltre all'incidenza, il vaccino riduce molto la gravità della malattia cioè che riduce di molto le ospedalizzazioni e la mortalità, quindi l'anziano magari si infetta ma si riduce di molto la gravità e la letalità della malattia.

Affinché si abbia la massima corrispondenza tra il virus circolante e gli antigeni del vaccino ci si avvale di una sorveglianza viologica per isolare il maggior numero di ceppi nel pianeta e confrontarne le caratteristiche così da capire il grado di variazione e capire che possibilità ha quel virus di penetrare all'interno della popolazione.

Quindi identifico i ceppi mutati e costruisco un vaccino il più efficace possibile ogni anno.

Il sistema di sorveglianza riguarda 83 Paesi con laboratori nazionali e decentrati sul territorio. Ognuno ha il suo centro di riferimento, per l'Europa è Londra; per l'Italia è l'Istituto superiore di sanità e per la nostra regione è Parma.

Questa sorveglianza serve sia per evidenziare il virus stagionale ma anche per evidenziare la presenza di un virus totalmente mutato che può essere responsabile di una pandemia.

La scelta del ceppo vaccinale deriva da uno studio probabilistico: OMS si riunisce a Febbraio di ogni anno e valuta le caratteristiche di tutti i virus isolati in tutte le parti del mondo, valutandoli su base genetica, epidemiologica e viologica e valutando anche l'efficacia del vaccino contro quel ceppo di produrre immunità in quella popolazione.

In base a questo vengono scelti i ceppi e dati, a marzo, alle case farmaceutiche che si occupano della produzione del vaccino. Esse avranno solo 3 mesi per la produzione in larga scala e non è un tempo molto lungo.

A Luglio devono essere consegnati i rapporti sulle caratteristiche del vaccino ai sistemi di sicurezza affinché siano sottoposti ai controlli biologici e affinché si abbia l'autorizzazione alla vendita (autorizzazione data normalmente ad Agosto) per poter partire con la produzione in massa e poter successivamente iniziare la campagna di vaccini ad Ottobre.

Ogni anno troviamo ceppi più o meno mutati per cui bisogna cambiare il vaccino.

Per esempio nella stagione 2008-09 è stato H1N1, nella stagione successiva è stato cambiato solo il ceppo B mentre nel 2011 sono stati cambiati sia il ceppo A che il ceppo B. Nell'annata 2015-16 ha cambiato l'H3 e il B e c'è stata l'introduzione del quadrivalente.

Quest'anno il vaccino sarà costituito, per quanto riguarda il virus A, dal virus Hong Kong H3N2 e per il vaccino contro il virus B si è utilizzato il ceppo Brisbane del 2008.

Rimane il ceppo pandemico H1N1.

Obiettivi della vaccinazione

- 1. prevenire la malattia
- 2. prevenire le conseguenze gravi
- 3. attenuare le complicanze
- 4. ridurre la mortalità
- 5. ridurre la circolazione del virus nella popolazione e quindi impedire la formazione di ceppi mutati.

Chi vaccinare?

- Per motivi medici :
 1. Tutti i soggetti con età >64 anni perché è la popolazione più fragile dal momento che il loro sistema immunitario è meno efficiente, oltre al fatto che in questa fascia di età è facile che ci siano delle comorbidità, anche non note.
 2. Soggetti di qualsiasi età che presentino patologie cronico-degenerative come BPCO, altre patologie respiratorie, cardiovascolari, renali, metaboliche.
 3. Donne che nel periodo epidemico di trovano nel II o III trimestre di gravidanza perché il virus può essere pericoloso sia per la madre che per il feto come testimonia un aumento dei nati prematuri e degli aborti in periodo epidemico.
 4. Bambini sottoposti a trattamento a lungo termine con Acido Acetilsalicilico
 5. Soggetti istituzionalizzati, che sono spesso anziani ma possono essere anche altre categorie di persone in cui la comparsa della malattia è più facile.
- Per motivi Sociali:

1. Tutti quelli che sono addetti a lavori di pubblica utilità dovrebbero venire vaccinati.
2. Soggetti assistenti di anziani e bambini
3. Soggetti che lavorano con animali per evitare le commistioni con virus animali.

Eventi avversi Sono rari. Soprattutto locali, specialmente se usiamo un vaccino adiuvato.

Qualunque vaccinazione ha delle controindicazioni.

Per il vaccino ucciso sono poche: allergie potenziali a proteine dell'uovo perché ancora oggi il vaccino viene istituito in uova embrionate di pollo, quindi tracce di proteine del materiale d'origine sono presenti.

Altre controindicazioni sono lo stato febbrile, la malattia grave in atto (come in tutti i vaccini).

Polemiche sul vaccino Spesso si sente parlare in ambiti non medici di come il vaccino antinfluenzale sia inefficace.

I limiti ci sono, ma dobbiamo anche dare atto alla sua efficacia.

Perchè si dice così? In una stagione influenzale, cioè da Ottobre ad Aprile, noi incorriamo in più episodi respiratori, che siano raffreddori o faringiti o malessere; ma i virus in grado di provocare sindromi respiratori o quelle cosiddette sindromi influenzali sono tantissimi come il VRS, adenovirus, metapneumovirus, bocavirus, parainfluenzali. Tutti si possono esprimere in modo simile all'espressione del virus dell'influenza. Inoltre abbiamo anche molti batteri che possono dare forme respiratorie febbrili che possono essere confuse se si presentano in questa stagione.

Inoltre è necessario ricordare che il vaccino contro il virus influenzale protegge solo nei confronti di questo virus, non protegge da tutti gli altri!

È possibilissimo che un soggetto vaccinato presenti una sindrome influenzale, che verosimilmente è stata causata da un altro virus o agente patogeno. Inoltre un soggetto può anche essere infettato da un virus dell'influenza, semplicemente perché il vaccino non copre al 100% nei confronti del patogeno, c'è sempre una (seppur ridotta) possibilità di non avere una copertura immunitaria.

Non è un vaccino perfetto, ma ricordiamo che ha una grande importanza nel ridurre le complicazioni gravi e la mortalità, soprattutto nei pazienti anziani.

Chemioprofilassi Abbiamo dei farmaci antivirali molto efficaci che sono l'Oseltamivir e Zanamivir che sono inibitori della Neuraminidasi, hanno un meccanismo d'azione simile, sono attivi su A e B e l'efficacia deriva dalla tempestività con cui vengono utilizzati.

La Neuraminidasi è l'enzima con cui il virus si sgancia dalla cellula infettata e ne esce. Quando si libera, se trova delle altre cellule che possono riceverlo, attacca anche loro e perciò è il fattore che causa poi problemi perché il virus si sparge lungo l'albero respiratorio. Impedire la sua uscita vuol dire confinare il virus all'interno delle cellule, però vuol dire anche dover partire molto presto perché se partiamo quando la diffusione è già ampia allora non potrò fare molto.

Viene usato sia per profilassi (bambini o anziani a rischio di sviluppo della malattia in seguito ad esposizione) sia a scopo terapeutico, anche in questo caso fondamentale è la tempestività di azione.

18.2 TUBERCOLOSI

Definita in epoca attuale una malattia ri-emergente, la Tubercolosi (TBC) è considerata una delle tre malattie infettive che causano il maggior numero di morti a livello mondiale. Le altre due sono la malaria e AIDS.

18.2.1 Contesto attuale

Viene definita **ri-emergente** perché:

1. c'è stato un cambio della società che ha visto l'aumento dell'infezione da HIV che causa una condizione di immunodepressione che favorisce decisamente l'infezione da TBC e favorisce anche la transizione da semplice infezione tubercolare a malattia conclamata.

2. cambiamento della società per la forte migrazione di soggetti che derivano da zone endemiche per la TBC. Abbiamo, a causa di questi flussi migratori, la possibilità di introdurre sia soggetti infetti sia soggetti più fragili e suscettibili a sviluppare la malattia.
- Queste prime due condizioni insieme hanno favorito la formazione di sacche di povertà e di emarginazione sociale nella nostra popolazione e quindi in condizioni favorevoli per l'impiego di questo microorganismo.
3. per la comparsa di ceppi che sono multi-farmacoresistenti oppure semplicemente farmacoresistenti.
4. limitatamente all'Italia, ha anche contribuito anche la trascuratezza del problema della tubercolosi; cioè la malattia era stata affrontata in modo eccellente nel secolo scorso con anche il controllo delle infezioni in ambito veterinario, invece più recentemente diverse misure di protezione sono venute a mancare in quanto sono calate notevolmente le infezioni, la malattia si è quasi annullata grazie a farmaci e diagnosi tempestiva e quindi si è sottovalutato un problema che è poi riemerso.

Inoltre a causa dell'iperspecializzazione, la malattia tubercolare che prima era vista da un'unica figura adesso vede l'intervento di tante figure che spesso sono poco coordinate tra loro.

Bisogna comunque pensare che la TBC ha una morbosità che è stata si ridotta, ma non annullata. Ricordiamo che c'era una legge che imponeva a tutti gli studenti di medicina di essere vaccinati e ora non c'è più, quindi forse si è sottovalutato il problema e la malattia ha ripreso in parte piede.

18.2.2 Epidemiologia

Nel 2016, l'ultimo report dice che ci sono 10.000.000 di infetti/anno in tutto il pianeta con 1.800.000 di morti per tubercolosi, 2.000 sembra che siano bambini sotto i 5 anni e inoltre si contano 400.000 morti per malattia tubercolare in soggetti HIV-positivi.

Sembra che 1/3 della popolazione mondiale sia infetta e che il 5-10 % di questi possa sviluppare la malattia conclamata nell'arco della vita e quindi capiamo che non tutti gli infetti si ammalano, ma è una percentuale consistente. 3/4 dei casi di infezione sono concentrati nei Paesi in via di sviluppo.

Nel 1993 OMS l'ha dichiarata emergenza globale e ha stabilito un piano globale per l'abbattimento della TBC che ha coinvolto circa 400.000 gruppi e organizzazioni, con l'obiettivo -> stop alla tubercolosi, cioè di renderla allo stato di sporadicità ovvero di un caso per milione di abitanti.

18.2.3 Il micobatterio tubercolare

È un parassita stretto dell'uomo ma può colpire anche gli animali.

È fortemente aerobio, infatti si posiziona a livello alveolare polmonare ed ha sempre bisogno di ossigeno per replicare. Una sua importante caratteristica è che ha un tempo di replicazione lunghissimo: quando un batterio qualsiasi impiega in media 20 minuti, il micobatterio tubercolare ci mette anche 20 ore e questo è un limite in termini diagnostici perché per giudicare un analisi culturale come negativa sono necessarie 12 settimane.

È in grado di poter sopravvivere e replicare all'interno dei macrofagi inibendo la propria distruzione (mediante il fattore cordale che impedisce la fusione del fagosoma con le vescicole lisosomiali per la formazione del fagolisosoma).

Altra caratteristica è che soffre molto alla presenza di raggi UV e al calore ma resiste molto ai disinfettanti. Solo alcuni disinfettanti abbastanza potenti riescono a sconfiggere il micobatterio.

18.2.4 Patogenesi dell'infezione

A seguito della penetrazione inizia l'infezione tubercolare che dal punto di vista diagnostico è documentato dal test tubercolinico. Nella stragrande maggioranza dei casi (90%) l'infezione resta asintomatica ed è quella che viene chiamata tubercolosi latente.

Nel restante 10% dei casi si sviluppa una TBC attiva nel primi 5 anni in un 5% e nel restante 5% si sviluppa nel resto della vita.

Il suo potere patogeno si sviluppa quando arriva a livello alveolare e viene fagocitato dai macrofagi all'interno dei quali non solo non viene inattivato ma riesce anche a replicare. Il destino in termini di danno è legato alla capacità replicativa che dipende sia dal batterio che dal soggetto e dalle sue capacità di difesa immunitaria. Se viene bloccata la sua replicazione allora la malattia si manifesta come infezione latente, cioè si sviluppa

la lesione granulomatosa e vediamo il cosiddetto "viraggio tubercolinico" cioè il test della tubercolina diventa positivo, anche se il paziente non ha né sintomatologia, né tanto meno la liberazione del patogeno.

Se invece la moltiplicazione aumenta e diventa attiva, il processo evolve e va verso una lesione essudativa che porta a una caseificazione, con distruzione dell'essudato, morte di parte dei batteri e che può concludersi con la calcificazione, seguita da morte ancora più significativa dei batteri (anche se qualcuno può sopravvivere).

Invece se si verifica il rammollimento della materia caseosa diventa malattia tubercolare in quanto viene consentita una attiva replicazione del micobatterio e un'eliminazione tramite i bronchi delle particelle caseose con i micobatteri.

A livello polmonare andremo a trovare quelle che sono definite caverne tubercolare e che ci permettono di fare diagnosi di malattia tubercolare.

Solo in questo momento il paziente è infettante, mentre negli altri momenti l'infezione è pericolosa solo per il paziente e non per gli altri.

Possiamo trovarci davanti a un'infezione latente cioè il batterio ha infettato l'ospite, abbiamo il test tubercolinico positivo ma in termini di patogenesi e di clinica non abbiamo niente, cioè abbiamo una condizione di equilibrio tra la replicazione del micobatterio e l'azione del sistema immunitario.

Questa condizione di latenza può rimanere tale oppure può dare luogo alla malattia tubercolare che può essere definita come primaria oppure post-primaria:

- Primaria quando è la prima infezione che determina il cammino fino alla malattia conclamata e quindi si verifica nei primi mesi o anni post-infezione.
- Post-primaria quando si sviluppa la malattia attiva in soggetti infetti che hanno un'infezione latente che si riattiva nel corso del tempo oppure che sviluppano una nuova infezione.

18.2.5 Diagnosi

I materiali di scelta da analizzare sono l'espessorato ma anche il broncoaspirato, raccolti con tre campioni successivi ma possiamo cercare anche altri campioni a seconda dell'organo colpito, per cui potremo anche ricercarlo nel sangue o nelle urine se viene ad essere colpito il rene.

L'esame microscopico è l'esame cardine, si può fare diagnosi sull'espessorato osservato al microscopio con la colorazione differenziale di Ziehl-Neelsen che sfrutta l'alcol acido resistenza del batterio. Dal momento che non esistono micobatteri come popolazione residente nel cavo orale, il riscontro di micobatteri nel campione vuol dire che c'è l'infezione. In passato si faceva la coltivazione che ora si fa molto meno in favore della diagnosi rapida che sfrutta la biologia molecolare che ha come vantaggio la rapidità di esecuzione.

Un elemento chiave della diagnosi è la farmacoresistenza, sia mono che pluri-farmacoresistenza che è sempre più diffusa. La terapia poi prevede il trattamento adeguato in base alle resistenze del ceppo.

L'immunità nella TBC è fortemente correlata al concetto di allergia, infatti anche il test tubercolinico (intradermo-reazione di Mantoux) si basa su una reazione che abbiamo nei confronti di un antigene che conosciamo perché siamo stati precedentemente esposti al micobatterio. Immunità ed allergia vanno di pari passo. Gli sperimenti di Koch mostravano che inoculando dei batteri in un soggetto sano, inizialmente non accade niente (per 15 giorni circa) e successivamente si sviluppa una lesione ulcerativa, mentre se è ammalato ho la lesione necrotica entro le 72 ore che poi regredisce senza influenzare la malattia. Infatti questo fenomeno viene chiamato **ipersensibilità ritardata**, definita tale perché avviene dopo le 24 h.

Test tubercolinico (o PTD) È un metodo dosato e quantificato di somministrazione di una quantità di un derivato purificato di una proteina tubercolare che viene iniettato in sede volare dell'avambraccio, inoculato in sede intradermica e deve essere osservato dopo le 24h ed entro le 72h perché stiamo parlando di una sensibilità ritardata. Se il test risulta positivo si mostra con un indurimento del sottocutaneo legato ad una reazione dell'immunità cellulo-mediata e che viene misurato in termini di dimensioni della lesione. La positività denuncia una pregressa esposizione al micobatterio tubercolare.

È un buon test, ha pochi falsi positivi e negativi:

- I falsi negativi possono essere legati o ad un test eseguito male o legato a patologie sotse che possono modificare la risposta, per esempio possono indurre un'anergia delle cellule immunitarie.
- I falsi positivi possono essere legati alla presenza di antigeni comuni che possono essere presenti in micobatteri atipici; poi anche la vaccinazione fa risultare il test positivo.

Quantiferon test E' un nuovo test che viene fatto in vitro e che sfrutta delle proteine secretorie contenute in determinate parti del genoma del micobatterio. Si basano sulla capacità dei linfociti T effettori circolanti di produrre interferon-gamma in relazione a determinati stimoli.

Se un soggetto ha già incontrato il micobatterio tubercolare e viene a contatto con dei suoi antigeni (proteina ESAT-6 e CFP-10), viene stimolata una grande produzione di interferon-gamma da parte dei suoi linfociti, mentre se non l'ha mai incontrato avrà una produzione bassa di inf-gamma.

Vantaggi di questo test:

1. il test viene fatto in un'unica seduta e il risultato viene rilevato in modo oggettivo, mentre per la Mantoux abbiamo bisogno di due sedute e il risultato viene determinato soggettivamente dall'operatore.

Svantaggi:

1. abbiamo bisogno di sangue e quindi devo fare un prelievo di sangue al paziente.
2. l'esame deve essere fatto tempestivamente, cioè deve trascorrere un tempo breve tra il prelievo e lo svolgimento dell'esame.

La Mantoux rimane comunque il gold standard.

18.2.6 Epidemiologia e distribuzione dell'infezione

E' una malattia diffusa su tutto il pianeta, particolarmente presente in zone ad alta endemia dalle quali può essere esportata.

Tende sempre di più alla farmaco-resistenza (MDR identifica la resistenza ai due farmaci di prima scelta Isoniazide e Rifampicina, XDR, NDR, XXDR sono un allargamento della resistenza ai prodotti disponibili come seconda scelta).

Un altro problema risulta essere l'aumento dell'infezione da HIV che risulta essere importante perché favorisce impianto ed espressione della TBC.

Abbiamo i dati del 2012 perché essendo stato l'anno della TBC la raccolta di dati è stata massima ma sappiamo che ad oggi la situazione non è variata di molto.

Possiamo suddividere il pianeta in tre aree in base alla morbosità: elevata, media, bassa.

Principalmente ci preoccupiamo delle zone in cui la malattia è endemica e che hanno una morbosità elevata. La malattia è più presente nei giovani in Africa, Asia, Sud America e quindi in una parola sola possiamo dire **nei paesi in via di sviluppo**.

Parlando della prevalenza della **farmaco-resistenza** nei nuovi casi di TBC quindi la situazione attuale, vediamo che è particolarmente importante in Europa dell'est quindi vicino al nostro paese.

Per quanto riguarda i paesi di origine troviamo che una parte molto importante riguarda Africa, Asia (con particolare riferimento a India e Cina) e poi Europa dell'est.

La mortalità va di pari passo con la prevalenza, anche se questo non è un dato sempre vero.

La farmaco resistenza non è causata da una sola mutazione ma da una sommatoria di mutazioni. La diffusione di ceppi resistenti compromette fortemente la terapia ma anche l'efficacia dei programmi di controllo perché la liberazione nell'ambiente del batterio e quindi la contagiosità dei soggetti infettati da un micobatterio farmaco-resistente è molto più lunga rispetto alla norma, questo perché è più difficilmente curabile e quindi le due cose sono strettamente connesse tra loro.

Sono stati registrati dei fenomeni cumulativi di infezioni tubercolari sia in Europa che in USA e in particolare è molto rilevante la co-infezione in soggetti HIV-positivi in cui si associa un aumento della mortalità.

Non ultimo dobbiamo dire che la cura del malato di tubercolosi aumenta notevolmente le spese sanitarie.

Il legame tra TBC e HIV è dovuto al fatto che HIV è in grado di riattivare l'infezione latente. Inoltre il rischio di avere una malattia attiva subito dopo l'infezione tubercolare è molto più elevata nell'HIV-positivo e poi favorisce anche le localizzazioni extra-polmonari.

Anche in questo caso i nuovi casi di TBC in soggetti HIV-positivi si concentrano soprattutto in Africa e nel sud-est asiatico.

18.2.7 Traguardi imposti

Nel 2003 ci si è posti (dal momento che in passato una delle più grandi difficoltà era la diagnosi precoce) di realizzare la diagnosi almeno nel 70% della popolazione e almeno l'85% di questo doveva essere curato (obiettivo entro il 2005).

Entro il 2010 volevano realizzare una riduzione del 50% di prevalenza e mortalità rispetto al 2000 e nel 2050 arrivare alla sporadicità, quindi <1 caso/1.000.000 di persone.

Nel 2016 è stato fatto un nuovo insieme di obiettivi da raggiungere: ci si pone la riduzione del 90% delle morti entro il 2030 e la riduzione dell'80% dei casi entro il 2030.

Situazione in Italia La situazione in Italia è relativamente buona, l'incidenza si è poco modificata negli ultimi 20 anni e nella popolazione generale l'incidenza è abbastanza bassa mentre molti casi si concentrano nelle cosiddette categorie ad alto rischio e in particolare in alcune fasce di età.

Anche in Italia stanno emergendo i ceppi con multi-farmacoresistenza.

C'è comunque una tendenza al contenimento della malattia, nonostante abbiano sempre non meno di 3.000 casi/anno ma con un'incidenza che piano piano tende a scendere.

Oltre il 70% di questi casi si concentrano in 5 regioni di cui una è l'Emilia Romagna. La popolazione immigrata ha un rischio 15 volte maggiore rispetto alla popolazione italiana, sempre a causa delle condizioni (affollamento, malnutrizione) in cui vivono questi soggetti, che rende più facile contrarre l'infezione.

La mortalità della tubercolosi è decisamente scesa grazie all'utilizzo di farmaci specifici, mentre la morbosità si era in parte ridotta per poi tornare ad aumentare, fenomeno che abbiano già chiamato ri-emergenza della malattia.

In passato erano più colpiti gli anziani mentre adesso abbiano avuto una riduzione negli anziani mentre un lieve incremento nei giovani adulti.

Negli ultimi tempi abbiano assistito ad un aumento della partenza dall'est-europa mentre abbiano avuto un calo della provenienza della malattia dall'Africa.

18.2.8 Trasmissione

La sorgente di infezione è legata solo al malato che è contagioso solo quando ha la malattia attiva con caverne tubercolari aperte, non esiste il portatore sano.

La trasmissione è prevalentemente aerea con lo scambio di goccioline di flugge contenenti il patogeno. Però possiamo anche contaminare l'ambiente con il bio-aerosol e il soggetto può infettarsi stando in quell'ambiente, quindi questa si tratta di una via semidiretta.

A Roma 2 anni fa c'è stato un episodio di un'infermiera che ha contagiato un numero altissimo di pazienti perché era eliminatrice del batterio ma ciò non era stato accertato né sospettato, ma non è che fosse portatore sano, è che era un malato misconosciuto! Il paziente con TBC all'inizio è misconosciuto perché si presenta con febbre, tosse leggera, leggera astenia. Se poi aggiungiamo che questo può verificarsi nel periodo di massima espressione del virus dell'influenza può tranquillamente essere scambiata per una banale influenza e quindi la diagnosi ritarda.

Si stima che un malato non trattato sia in grado di contagiare 15 persone all'anno, che non è un numero altissimo ma neanche basso.

Il rischio di trasmissione si basa su tre condizioni:

1. caratteristiche di contagiosità del patogeno
2. l'ambiente
3. tipo di contatto (frequenza e vicinanza del contatto)

La massima contagiosità si verifica quando all'espettorato si evidenzia la presenza di micobatteri perché se riusciamo a vederlo all'osservazione diretta, ha una carica batterica molto elevata.

Una contagiosità minore si evidenzia se non trovo il micobatterio all'esame microscopico diretto ma lo trovo in coltura.

Dopo l'inizio del trattamento farmacologico il paziente resta contagioso per due settimane, a meno che non si tratti di un ceppo farmaco-resistente perché abbiano già visto che il soggetto lo elimina per più tempo.

L'eliminazione viene aumentata da tosse, da laringite tubercolare e ovviamente da caverna tubercolare.

Tutte le condizioni che favoriscono la concentrazione del micobatterio nell'ambiente sono condizioni che favoriscono il contagio quindi piccole dimensioni del locale, assenza di aerazione o malfunzionamento degli impianti di aerazione, assenza di illuminazione naturale (il micobatterio viene neutralizzato dai raggi UV).

Per quanto riguarda la collettività, più stiamo chiusi in ambienti, più stiamo a contatto con il batterio eliminato e più siamo a rischio di contrarre l'infezione e infatti qui capiamo perché soggetti come rifugiati politici o immigrati trovino negli ambienti in cui stanno (spesso sovraffollati e chiusi) un rischio molto alto di contrarre l'infezione.

Il tipo di contatto è tanto più rischioso quanto più lunga è la durata e cambia in base ai diversi tipi di contatto (livello di intimità tra le persone). I conviventi sono molto a rischio, così come soggetti che lavorano in ufficio insieme per molte ore al giorno.

I contatti occasionali sono meno a rischio come per esempio contatti nei luoghi ricreativi, palestra, club, ambienti comuni.

Contatti stretti, stranieri, soggetti senza fissa dimora, operatori sanitari, bambini, malati cronici, soggetti con AIDS, soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva, insufficienza renale cronica, diabete, tossicodipendenti, drastiche perdite di peso, trapiantati sono le categorie maggiormente a rischio di contrarre l'infezione tubercolare.

Per costruire una scala che poi ci serve per lo screening e la prevenzione si distribuisce la popolazione in quattro gruppi a rischio decrescente:

1. soggetti provenienti da paesi ad alta endemia, soggetti esposti al rischio professionale.
2. senza fissa dimora, detenuti, tossicodipendenti.
3. con patologie concomitanti che favoriscono l'impianto.
4. soggetti anziani ospiti di case di riposo o reparti di lungodegenza.

18.2.9 Profilassi

La profilassi di malattia tubercolare prevede l'isolamento. La disinfezione mirata è molto importante perché è un batterio resistente a molti disinfettanti. Sia la disinfezione continua, cioè mentre il malato si trova ricoverato, sia la terminale cioè il recupero della stanza e degli oggetti dopo la dimissione del malato perché il batterio può restare nell'ambiente e andare a contagiare altre persone.

Per la disinfezione usiamo mezzi chimici e fisici e usiamo sia aspetti generali come la ventilazione e la luce solare, sia aspetti mirati come incenerimento, che oggi è stato soppiantato dall'autoclave.

Abbiamo composti chimici come composti fenolici e glutaraldeide ma anche il cloro, a seconda del materiale che vogliamo disinfettare.

La profilassi segue l'inchiesta epidemiologica: se c'è un caso bisogna visitare i conviventi le altre persone con cui il paziente ha contatti e verificare il loro stato di salute -> identificazione della fonte di contagio e protezione di coloro che vi stanno accanto.

18.2.10 Prevenzione e Terapia

Per quanto riguarda la prevenzione specifica disponiamo di un'immuno-profilassi, cioè il vaccino e una chemoprofilassi, cioè farmaci a scopo preventivo.

Vaccino E' ancora il vaccino di Calmette-Guerin che è derivato dal virus attenuato, che viene somministrato solo a soggetti con test tubercolinico negativo. Deve passare almeno un mese da altre vaccinazioni, come con tutti i vaccini attenuati.

La dimostrazione che il soggetto ha risposto al vaccino è rappresentata dal cosiddetto viraggio della tubercolina, cioè la Mantoux diventa positiva. Il vaccino garantisce un'immunità molto lunga, mediamente una decina d'anni.

Posso avere complicanze locali come nodulo arrossato che può sovrainfettarsi, così come posso avere una linfoadenopatia suppurativa locale o un ascesso sottocutaneo.

Controindicazioni: sono differenti a livello locale e a livello globale: a livello globale non si vaccinano i soggetti con infezione sintomatica da HIV. In Italia non si vaccina neanche se c'è il sospetto di un'infezione da HIV.

La positività alla Mantoux è una controindicazione alla vaccinazione così come anche le patologie croniche e lo stato di gravidanza.

Obbligo di vaccinazione:

1. neonati e bambini con età <5 anni con test tubercolinico negativo che hanno rapporti stretti con persone con tubercolosi contagiosa.
2. personale sanitario, studenti di medicina, infermieri che operi in ambiente ad alto rischio di infezione da ceppi multi-farmacoresistenti o che operi in ambiente ad alto rischio di contagio anche da ceppi non farmaco-resistente ma che abbia delle controindicazioni al trattamento terapeutico, cioè se un soggetto non può essere sottoposto al trattamento terapeutico e opera in ambiente ad alto rischio, lo sottopongo al vaccino.

Ci sono molti studi di vaccini in corso, non solo vivi ma anche ricombinanti e inattivati.

Chemioprofilassi Possiamo usare dei farmaci come prevenzione primaria, cioè per soggetti sani, soprattutto per bambini a rischio di incontro del batterio che hanno per esempio un membro della famiglia con tubercolosi attiva. È una pratica di emergenza.

Possiamo anche usarli nell'ottica di una prevenzione secondaria: vuole evitare che dall'infezione si passi alla malattia conclamata.

Può essere fatta a bambini <5 anni, soggetti che vivono in comunità, soggetti che hanno recentemente documentato un viraggio del test tubercolinico che è diventato positivo e soggetti che vivono in ospedali psichiatrici per un periodo abbastanza lungo.

La strategia per il controllo della TBC è lo schema DOTS cioè un trattamento controllato e verificato ma per un tempo breve, cioè una pronta individuazione dei casi di tubercolosi contagiosa, poi il regime terapeutico per 6-8 mesi con trattamento antibiotico direttamente osservato per almeno i due mesi iniziali perché uno dei grossi problemi è proprio la non assunzione dei farmaci, soprattutto nei paesi in via di sviluppo.

19 Rischio biologico delle professioni sanitarie

19.1 Virus dell'epatite B

19.1.1 Epidemiologia

Sono documentati oltre 2 miliardi di soggetti al mondo che si sono infettati in qualche momento della loro vita

4 milioni di nuovi casi di epatite acuta ogni anno nel mondo

240 milioni di portatori sani

>780.000 soggetti muoiono ogni anno per patologie correlate ad HBV: cirrosi epatica e il carcinoma epatocellulare

Per quanto riguarda la prevalenza di infezione cronica da HBV distingiamo zone:

- *Alta prevalenza* (>8% della pop che presenta HBsAg): 45% della popolazione mondiale, rischio durante la vita >60% di infettarsi
Infezione nella prima infanzia molto frequente
- *Prevalenza intermedia* (italia) (2-7% della pop con HBs Ag): 3% della popolazione mondiale, rischio durante la vita 20-60% di infettarsi
Infezione può avvenire in tutti i gruppi di età
- *Bassa prevalenza* (<2% della pop che presenza HBsAg): 12% della popolazione mondiale, rischio durante la vita >20% di infettarsi

Infezione colpisce gruppi di adulti a rischio

In italia:

I portatori cronici (prevalenza 1,5%) sono 600.000: questo è molto importante in termini sanitari e anche per sanità pubblica perché ogni soggetto che alberga il virus è un soggetto trasmettitore quindi una potenziale sorgente di infezione

Incidenza 1/100.000 abitanti/anno

Cirrosi 100.000

Morti/anno 1.500 per patologie correlate

19.1.2 Aspetti micorbiologici

Famiglia: Virus facente parte della famiglia degli Hepadnaviridae

Nel sangue dei soggetti infetti si riscontrano 3 tipologie di particelle al microscopio elettronico:

- particella di Dane: che è il virus completo, di dimensioni di 42 nm, dotata di acido nucleico e strutture di superficie
- strutture tubulari: che costituiscono materiale antigenico in eccesso, prive di acido nucleico quindi non infettanti e significative solo dal punto di vista antigenico
- particelle rotonde piccole

Genoma: virus a DNA circolare incompleto (parzialmente bicatenario) con DNA polimerasi virus codificata, sono stati riconosciuti 6 genotipi che però non inficiano l'attività del vaccino. E' un virus che è in grado di intergarsi al DNA dell'epatocita.

Sono stati identificati 4 geni:

- Gene C che codifica per proteine del CORE
- Gene P che codifica per DNA-polimerasi DNA dipendente
- Gene S che codifica per le proteine del pericapside
- Gene X che codifica per le chinasi

Sono stati identificati 3 antigeni:

- **HbsAg:** (antigene strutturale) antigene di superficie, rappresenta le proteine del pericapside delle particelle di Dane ma anche delle particelle vuote. E' costituito da due gruppi di determinanti mutuamente esclusivi che si combinano variamente nelle varie regioni del pianeta. E' la struttura necessaria alla penetrazione del virus nella cellula.
- **HbeAg:** (antigene non strutturale) è un antigene di funzione che è presente nella fase attiva del virus
- **HbcAg:** (antigene strutturale) proteine del core

Sono tutti e tre immunogeni ma l'unico che ci interessa dal punto di vista della protezione è HbsAg che porta alla produzione di anticorpi neutralizzanti (anti-HBsAg) che impediscono la penetrazione del virus nella cellula.

19.1.3 Storia naturale dell'infezione

a seguito dell'infezione abbiamo un periodo di incubazione di 30-80 giorni, e dopo possiamo avere:

- nel 90-95% dei casi: infezione asintomatica,
- nel 5-10% dei casi: infezione clinicamente evidente, di cui l' 1% dei casi è un'epatite fulminante

da entrambi i casi può derivare una cronicizzazione, nel 10% dei casi totali, a cui poi seguono i danni da cronicizzazione che sono: cirrosi ed epatocarcinoma.

La risoluzione negli adulti è molto frequente (>90%)

19.1.4 Clinica

Clinicamente, se l'infezione è clinicamente evidente, abbiamo 3 fasi:

- fase prodromica: malessere, nausea, vomito, affaticamento, anoressia, mialgie e febbre
- fase itterica: comparsa di urine bruno-dorate, feci acoliche, ittero, hepatosplenomegalia
- fase di convalescenza: normalizzazione di enzimi epatici

Nel bambino è tendenzialmente asintomatica, mentre con il crescere dell'età aumentano le manifestazioni cliniche.

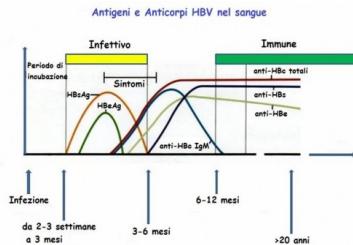
La tendenza alla cronicizzazione invece è al contrario: il bambino alla nascita e nel primo anno di vita ha un rischio di cronicizzazione del 90%; più l'infezione è precoce, più è il rischio di cronicizzare.

19.1.5 Patogenesi

è un virus che replica all'interno delle cellule in cui è in grado di penetrare tramite l'HbsAg con cui si aggancia principalmente alla cellula epatica, ma anche a monociti, linfociti, fibroblasti. Il danno al fegato è un danno indiretto non citocida.

19.1.6 Studio degli Ag

Lo studio degli antigeni nel sangue ci consente di fare diagnosi e di stadiare le varie fasi della malattia:



In questa immagine vediamo la fase di infezione della malattia a cui segue la fase di risoluzione:

Dopo 4 settimane abbiamo la comparsa dell'HBsAg.

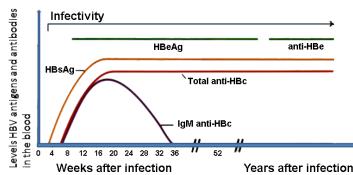
Poco tempo dopo, quasi contemporaneamente abbiamo la comparsa di HBeAg (antigene di funzione che indica l'attività di replicazione del virus) e quando raggiunge il suo apice di concentrazione abbiamo l'espressione clinica della malattia.

Alla comparsa di HBeAg segue la comparsa degli anticorpi: anti- HBc che prima sono di classi IgM, a breve durata di qualche mese, e poi IgG che permangono per tutta la vita.

Nell'immagine vediamo un quadro di risoluzione per cui HBsAg si estingue attorno alla 24esima settimana ma passano molte settimane prima che compaiano gli anticorpi, quindi non abbiamo MAI sovrapposizione tra HbsAg e Anti-HBs (!!), sono mutuamente esclusivi e infatti nella diagnostica non bisognerà mai cercarli contemporaneamente.

Anche HBeAg è in grado di fare produrre anticorpi ma né Anti-HBe né Anti-HBc sono protettivi, li sfruttiamo solo dal punto di vista diagnostico per comprendere la fase in cui ci troviamo.

Nella fase di non evidenziazione del HBsAg e prima che compaiano gli Anti-HBs abbiamo un **periodo finestra**, buio dal punto di vista diagnostico in cui abbiamo solo gli anti-HBc (non troviamo mai HBcAg nel sangue libero, lo troviamo solo dentro gli epatociti quindi per identificarlo è necessario fare delle biopsie). In questa condizione il soggetto sta ancora combattendo contro il virus quindi nella maggior parte dei casi è ancora infettante.



In questa immagine vediamo invece l'evoluzione sierologica verso un quadro di cronicizzazione: HBsAg non scompare mai e anche anti-HBc continua ad essere presente (prova che anti-HBc non hanno significato protettivo), abbiamo la presenza per lungo tempo di HBeAg infatti è un virus che si replica, e mancano completamente gli anti-HBs.

19.1.7 Diagnosi

Dobbiamo interpretare i markers dell'epatite B che sono numerosi, da un lato abbiamo gli antigeni e dall'altro gli anticorpi e questi possono essere presenti in diverse combinazioni:

MARKERS EPATITE B						
HbsAg Antigene	HbsAb IgM	HbcAb IgG	HbcAb IgM	HbeAg	HbeAb	
+	-	-	-	-	-	Infezione
+	-	+	+	-	-	Infezione acuta con media replicazione virale
+	-	+	+	-	+	Infezione acuta con scarsa replicazione virale
+	-	-	+	+	-	Infezione non acuta con alta replicazione virale (cronicizzazione?)
+	-	-	+	-	-	Infezione non acuta con media replicazione virale (cronicizzazione?)
+	-	-	+	-	+	Infezione non acuta con scarsa replicazione virale (cronicizzazione?)
-	+	+	+	-	+	Infezione conclusa da meno di un anno
-	+	-	+	-	+	Infezione conclusa da almeno 1 anno
-	+	-	+	-	-	Infezione conclusa da alcuni anni
-	-	-	+	+	-	Infezione conclusa da molti anni
-	+	-	-	-	-	Soggetto vaccinato

- tutto negativo: il soggetto è suscettibile.
- HbsAg negativo, Anti-HBc positivo, Anti-HBs positivo: soggetto immune per infezione naturale, quindi ha avuto e superato la malattia.
- HBsAg negativo, Anti-HBc negativo, Anti-HBs positivo: soggetto vaccinato, infatti è venuto in contatto solo con HbsAg. Immune per vaccinazione
- HBsAg positivo, Anti-HBc positivo, IgM anti-HBc positivo, Anti-HBs negativo: soggetto con infezione acuta in atto.
- HBsAg positivo, Anti-HBc positivo, IgM anti-HBc negativo, Anti-HBs negativo: soggetto con infezione cronica
- HBsAg negativo, Anti-HBc positivo, Anti-HBs negativo: quattro ipotesi -> soggetto immune in cui sono scomparsi gli anticorpi Anti-HBsAg che ha avuto la malattia tantissimo tempo fa; soggetto in cui gli Anti-HBsAg sono ancora troppo bassi; errore del test; soggetto in fase finestra.

19.1.8 Trasmissione

Può essere trasmesso tramite liquidi biologici che possono essere suddivisi in base alla concentrazione di HBV in tre gruppi:

- Bassa concentrazione: urine, feci, latte, lacrime, sudore; sono trascurabili perché non hanno peso epidemiologico
- Media concentrazione: saliva, liquidi seminale, secrezioni vaginali
- Alta concentrazione: sangue, siero, essudati

Le modalità classiche di trasmissione sono:

- Parenterale:
 - *Apparente*: atti chirurgici, ferite, emotrasfusione (anche se in Italia questo problema non è mai stato elevato, infatti le donazioni sono libere), scambio di siringhe, punture accidentali con aghi, sterilizzazione inadeguata (trascurabile ma da non dimenticare), body art..
 - *Inapparente*: strumenti di uso comune come spazzolini, asciugamani e pettini sono degli strumenti che possono esporre a rischio i soggetti suscettibili. Sono le principali cause di HBV ad eziologia non nota perché è difficile ricordarsi di avere avuto queste esposizioni.
- Verticale: transplacentare e la perinatale (quella che prevale). Nella trasmissione perinatale il neonato ha un rischio minimo del 70% di infettarsi se la madre presenta una doppia antigenemia e del 60% se la madre è solo HBsAg positiva, e quindi quelli infetti nel 90% dei casi evolveranno in cronicizzazione.
- Sessuale (quasi il 50%)

La sorgente di infezione è l'uomo, è una malattia specie specifica. L'uomo è infettante durante il periodo di incubazione (diverse settimane prima della comparsa dei sintomi), durante il periodo di convalescenza (due mesi dopo la scomparsa dei sintomi) e nella fase cronica della malattia. Quindi abbiamo come sorgenti di infezione: il soggetto malato, il portatore precoce, il portatore cronico e il portatore convalescente.

L'infettività è tanto maggiore quanto più è presente l'HBsAg, e la doppia antigenemia (HBeAg) depone per un'elevata carica infettante.

Soggetti a rischio I soggetti a rischio di infezione sono:

- bambini che nascono da madre infetta

- tossico dipendenti che usano droghe endovenate
- emodializzati
- operatori sanitari: nell'ambito degli operatori sanitari ci sono categorie più a rischio: chirurghi, patologi, anatomico patologhi, odontoiatri, tecnici di laboratorio, infermieri..
- omosessuali maschi
- partner di soggetti HBsAg positivi,
- soggetti che usano body art
- detenuti.

19.1.9 Prevenzione

E' una malattia soggetta a notifica obbligatoria, malattia di classe 2, è molto importante l'accertamento diagnostico, e l'inchiesta epidemiologica che si avvale dei test diagnostici per capire se abbiamo dei soggetti suscettibili o dei soggetti portatori in modo da istruire i soggetti: il soggetto suscettibile sarà invitato a fare il vaccino, il soggetto portatore sarà istruito alle norme igieniche da adottare e con lui anche i suoi conviventi.

Lo sviluppo della prevenzione è iniziato negli anni '70 con la scoperta di metodiche di rilevazione dei marker di infezione che hanno permesso di definire le modalità di trasmissione del virus e le più importanti pratiche a rischio.

Negli anni '80 si ebbe la scoperta dei primi efficaci vaccini che ha permesso di attuare un'immunoprofilassi attiva in soggetti a rischio e quindi di ridurre le sorgenti di infezione.

Processo di disinfezione e sterilizzazione: autoclave, ipoclorito, composti fenolici e glutaraldeide. E' un virus che ha un'elevata resistenza nell'ambiente, è stato trovato anche nel sangue essiccato dopo un mese.

Profilassi Disponiamo di una profilassi attiva e passiva:

- **Immunoprofilassi passiva** è costituita da Ig specifiche preformate, la sua efficacia dipende dal numero di dosi (Ig hanno una vita di circa un mese, se il virus permane per oltre un mese il soggetto è scoperto) e dalla precocità del trattamento.
E' indicato in adulti post esposizione come ad esempio: contatto con liquidi infetti sulle mucose, puntura accidentale, contagio per trasmissione sessuale. In questi casi si deve fare sia l'applicazione della profilassi passiva e in contemporanea dell'attiva.
- **Immunoprofilassi attiva** costituita dal vaccino: la prima preparazione del vaccino fu preparata a partire da sangue di soggetti infetti usando esclusivamente l'HBsAg, questo vaccino era estremamente costoso e raro per via del problema della sicurezza (richiedeva molti passaggi).

Negli anni '90, usando le tecniche del DNA ricombinante si è potuto produrre a costi inferiori il vaccino e questo ha consentito di imporre la vaccinazione ai nuovi nati dal 1991. Quindi il vaccino in uso è un vaccino ricombinante con un'efficacia del 95%, con oscillazioni che sono legate alla persona (stato di salute, età..), la scheda di somministrazione è composta da 3 dosi e non è prevista una dose booster (aggiuntiva) nella popolazione generale ma solo in specifici gruppi.

La capacità immunogena dipende da variabili come età, sesso, stato immunitario, patologie concomitanti e dalla schedula vaccinale, quindi il risultato della vaccinazione può essere:

- soggetti non responder: non rispondono allo stimolo antigenico
- soggetti responder: possono rispondere in modo più o meno ottimale. È una delle poche vaccinazioni che ha un correlato immunologico: abbiamo un valore al di sotto del quale non abbiamo protezione immunologica e al di sopra del quale abbiamo la protezione. In base al valore distinguiamo 3 gruppi:
 - IPO (<10mUI/mL) che sono sotto il valore di protezione;
 - LOW (10-100mUI/mL);
 - GOOD (>100mUI/mL).

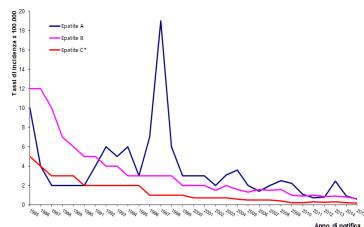
Nel tempo abbiamo una riduzione degli anticorpi, il grosso della riduzione avviene nei primi 5 anni e dopo il valore degli ab risulta essere stabile, quindi è importante il livello di partenza.

Quindi la necessità di una dose booster è riservata a quei soggetti che sono IPO, e dopo la somministrazione della dose booster si arriva sempre al valore necessario di ab. Ma non tutti i soggetti IPO devono fare la dose booster ma solo i soggetti fortemente a rischio come: il personale sanitario, detenuti, zone di alta endemia, soggetti che usano droghe, soggetti HIV positivi.. la popolazione generale non deve fare una rivaccinazione (nel caso in cui contraessero l'infezione è come se facessero una dose booster).

Effetti avversi: La somministrazione del vaccino può dare degli effetti collaterali locali, tra cui dolore e arrossamento ma comunque trascurabili e transitori, ed effetti collaterali generali, molto rari, come cefalea e febbre transitoria. Eventualità di anafilassi è 1/600.000, non ci sono studi che correlino il vaccino con SM o con Guillain Barrè.

E' un vaccino ampiamente disponibile, relativamente poco costoso e sicuro.

In Italia dal 1991 il vaccino è somministrato gratuitamente e obbligatoriamente a tutti i nuovi nati dal 3 mese di vita e per tutti quei soggetti che compivano 12 anni. In questo modo dal 2003 (fine della vaccinazione dei 12enni) tutti i soggetti fino ai 24 anni risultano immuni al virus, ora è stata superata ampiamente la fascia dei 30 anni.



Con il vaccino abbiamo avuto un significativo calo di incidenza dalla malattia che era già iniziato prima grazie all'applicazione, secondo legge, di norme di comportamento e norme di precauzione standard /generale.

Le norme di precauzione generale nascono dal concetto che tutti i liquidi biologici (sangue, siero, sperma..) e materiali biologici contaminati da sangue devono essere considerati infetti, ma non solo quelli di soggetti infetti ma anche quelli di qualsiasi persona devono essere considerati come potenzialmente infetti. Sono quindi delle procedure che sono da applicare a tutti i soggetti.

Le norme di legge sono: notifica obbligatoria, con tutte le inchieste tra cui l'inchiesta epidemiologica; controllo di tutte le unità di sangue (emotrasfusioni, emoderivati..); vaccinazione obbligatoria dal 1991 per tutti e in particolare per personale sanitario; offerta gratuita del vaccino per persone a rischio.

19.2 Virus dell'epatite delta

E' un virus difettivo, non è in grado di infettare autonomamente le cellule ma lo fa solo se può rivestirsi dell'HBsAg, quindi l'infezione avviene solo in concomitanza con infezione con HBV.

Le condizioni in cui si può sviluppare sono quindi condizionate dallo stato immunitario del soggetto nei confronti del virus dell'epatite B: quindi

- Se un soggetto è suscettibile potrebbe COINFETTARSI con HBV e HDV, e nel caso entrasse in contatto solo con HDV non succederebbe nulla.
- Se un soggetto è immune ad HBV non potrà mai infettarsi con HDV
- Se un soggetto è infetto con HBV e quindi con HBsAg disponibile, potrebbe SOVRAINFETTARSI con HDV.

19.2.1 Trasmissione

parenterale, verticale e sessuale

19.2.2 Epidemiologia

sottostimata, raramente si cercano i marcatori per il delta

19.2.3 Clinica

L'infezione è sintomatica con un decorso clinico più grave dell'epatite B e con un aumentato rischio di epatite fulminante. Coinfezione e sovrainfezione hanno un quadro clinico differente:

- La coinfezione si manifesta come un quadro di epatite, e non aumenta il rischio di cronicizzazione
- La sovrainfezione ha un quadro decisamente più grave con innalzamento degli enzimi epatici anche per tempi più prolungati, aumenta il rischio di cronicizzazione e aumenta anche il danno epatico

19.2.4 Prevenzione

Differente a seconda se il soggetto è già infetto o meno da HBV:

- se è una coinfezione si deve fare una profilassi pre e post infezione del HBV, perché, indirettamente, ostacolando HBV si impedisce la formazione di HBsAg e quindi la replicazione di HDV.
- Nel caso del rischio di una sovrainfezione dobbiamo informare il soggetto del rischio e di tutte le norme che devono essere applicate.

19.3 Virus dell'epatite C

19.3.1 Epidemiologia

4 milioni di nuovi casi annui

Morti 500.000 annui

Prima causa di trapianto di fegato

A livello mondiale ci sono 140 milioni di persone infette, che sono variamente distribuite: al primo posto Africa, seguita da Mediterraneo orientale, seguito da Pacifico occidentale; l'Europa ha una sua importanza ma decisamente minoritaria rispetto alle altre.

19.3.2 Aspetti microbiologici

Famiglia: Flaviviridae.

Envelope lipidico (maggiore fragilità per disinfettanti).

Genoma: Virus ad RNA. Ci sono tantissimi genotipi, con alta variabilità in particolare nelle zone NS (non strutturali). Da 1 a 6 sono i genotipi principali, da cui poi derivano i sotto genotipi che sono più di 100. Ci sono molti studi che correlano il genotipo con il decorso della malattia e la risposta ai farmaci.

19.3.3 Clinica

- la maggior parte delle forme sono silenti,
- la forma clinicamente evidente la abbiamo nel 5%,

Su tutti gli infetti grava una possibilità di cronicizzazione elevatissima del 85%, e su questi cronici il 20% può degenerare in cirrosi e separatamente in epatocarcinoma.

Importante è ricordare le cause di cirrosi: l'alcool è causa di cirrosi nel 30%, mentre un ruolo decisamente più importante è rivestito dalle infezioni virali epatiche che sono causa del 50% dei casi di cirrosi (HBV nel 12% dei casi; HCV 36% dei casi).

Fattori che possono favorire lo sviluppo della malattia sono:

- alcol
- età: una prima infezione in età > 40 anni predispone alla cronicizzazione
- coinfezione con altri virus, in particolare HIV
- durata infezione
- presenza di sofferenza epatica

- genotipo
- infezione cronica da HBV
- sesso maschile

19.3.4 Diagnosi

La diagnosi si fa con: con la ricerca degli anticorpi, la ricerca di virus nel sangue con indagini biologico molecolari, e con il dosaggio delle ALT che hanno un eclatante rialzo.

Gli ab e il virus coesistono, questa è la prova che gli ab non sono protettivi e quindi possono essere usati nella diagnosi, nella cronicizzazione gli ab e il virus sono sempre presenti. Le ALT sono persistentemente mosse, raramente rientrano nei valori standard, possono avere valori più o meno elevati e comunque depongono per una sofferenza epatica.

Algoritmo diagnostico:

1. screening di base serologico con ricerca di Ab; se negativo non si fa nulla, se positivo:
2. ricerca di acido nucleico, se negativo non si fa nulla, se è positivo:
3. ulteriore controllo della presenza di acido nucleico e controllo degli enzimi epatici

19.3.5 Trasmissione

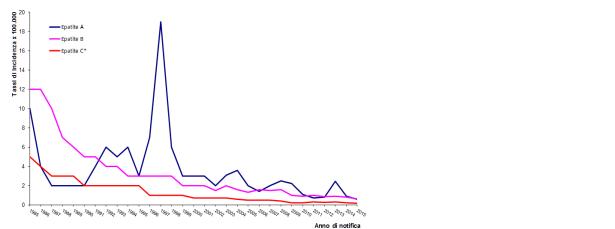
- Parenterale:
 - *apparente*: ferite accidentali, tossicodipendenti, emotrasfusionale (potremmo depennarla, rischio 0.002%)
 - *inapparente* o percutanea (spazzolini, forbicine), importante ricordare la via congiuntivale.
- Via sessuale, decisamente meno importante che nel virus B, abbiamo un valore che è tra 8-15% a seconda degli studi, quindi un valore epidemiologico non così elevato
- Via verticale: meno pesante del virus B, donne con ab antiHCV non hanno rischio aumentato di trasmettere l'infezione alla prole, ma hanno lo stesso rischio della popolazione generale <3%. Se all'atto del parto la donna è coinfetta con HBV o HIV o ha antigenemia elevata di HCV ha un rischio del 20%.

Sorgenti di infezione: soggetti malati, portatore precoce, portatore cronico, portatore sano.

Fattori di rischio

- tossicodipendenza
- non noto (percutanea)
- terapie odontoiatriche 13%

categorie a rischio: stesse dell'HBV, in particolare per quanto riguarda gli operatori sanitari l'incidenza massima stimata quando un ago cavo di un paziente infetto ferisce il personale sanitario si attesta attorno al 1,8%, e la prevalenza in operatori sanitari è tra 1-2%, ed è 10 molte minore del rischio di HBV



19.3.6 Prevenzione

Nel tempo vediamo un'iniziale riduzione dell'incidenza che poi si mantiene costante. Questo è dovuto all'applicazione di norme generali di comportamento che sono le uniche che contengono l'infezione.

Distinguiamo una prevenzione primaria e una secondaria:

- **Prevenzione primaria** (evitare infezione): ci concentriamo sulle cause di rischio come la promiscuità sessuale, infezioni in ambito nosocomiale, trasfusioni e trapianti.
Si agisce con l'educazione alla salute, con l'educazione alle norme di tipo comportamentale (uguali alla HBV) e con le norme di legge: regolano le trasfusioni di emoderivati, applicazione di virucidi, controllo di unità di sangue, imposizione dal 1989 con ricerca di abAntiHCV.
- **Prevenzione secondaria** (evitare conseguenze): importante identificare il soggetto e fare un'educazione alla salute e eventualmente trattamento con i farmaci innovativi.

In caso di contatto:

1. Detersione accurata, per eliminare ciò che contamina la ferita,
2. Disinfezione,
3. Stesura del rapporto in cui si indica data, durata, tipologia, modalità del contatto, conoscenza del paziente fonte, test sierologici e virologici.
4. Esami del sangue:
 - a tempo zero:enzimi epatici e Ab antiHCV, se negativi:
 - dopo 30gg e si aggiunge la ricerca di acidi nucleici, se negativo:
 - dopo 60 gg si ripetono le analisi

Non ci sono evidenze di validità della profilassi passiva.

Non abbiamo un vaccino a causa della grande variabilità antigenica, della tendenza a cronicizzare, dell'impossibilità di replicare il virus in vitro, del fatto che l'unico animale su cui si possono fare gli studi sono gli scimpanzé ma sono animali protetti.

I tipi di possibile vaccino che sono stati studiati sono 2: uno impedisce l'infezione (preventivo) e l'altro agisce riducendo rischio di cronicizzazione (terapeutico).

20 Epidemiologia e prevenzione AIDS

20.1 Caratteristiche e Cenni clinici

La sindrome da immunodeficienza acquisita è stata definita come entità nosologica nel 1981 e rappresenta lo stadio ultimo e più grave dell'infezione da HIV, in quanto il virus colpisce e distrugge i linfociti T e rende l'organismo incapace di difendersi da qualunque tipo di infezione. È la conclusione di una serie di sovrainfestazioni che portano a morte.

L'AIDS è caratterizzata da:

- presenza di una o più sovrainfestazioni opportunistiche
- assenza di altre cause note di immunodeficienza, diverse da infezione da HIV
- presenza di anticorpi nel sangue, poiché l'indicatore per eccellenza dello stato di infettività è la ricerca degli anticorpi, che vengono prodotti in presenza del virus (e non sono protettivi).

Caratteristiche dell'HIV:

- Retrovirus della famiglia Lentivirus
- Il nome è legato al fatto che possiede un enzima, la retro-trascrittasi (legata all'acido nucleico), che copia RNA a cDNA: questo consente al virus di inserirsi nel DNA della cellula ospite, integrandosi e permanendo cronicamente
- La struttura è complessa, ricordiamo che:
 - La proteina capsidica è sfruttata nell'accertamento diagnostico
 - Possiede il pericapside, che lo rende fragile agli agenti naturali di distruzione e ai disinfettanti. Su questo si hanno:
 - Gp41, intramembranale, che facilita l'ingresso del virus nella cellula ospite
 - Gp120, antirecettore virale per la componente CD4, che consente l'aggancio alla cellula (e le cellule bersaglio principali sono i linfociti CD4+, per l'appunto)
 - Il virus ha una duplice possibilità: lunga latenza o latenza seguita da malattia
 - È dotato di una grande variabilità antigenica e genotipica (si hanno genotipi e sotto-genotipi)

- Il processo di infezione è composto di una serie di fasi: adesione alla cellula, penetrazione, scapsidamento, retro-trascrizione, integrazione del genoma nel DNA della cellula, latenza (molto lunga) e può poi iniziare la fase di replicazione che si conclude con la liberazione del virus, l'aggressione di altre cellule e la contemporanea distruzione della cellula ospite
- Cellule umane sensibili ad HIV: non solo i linfociti T, ma anche altre cellule emopoietiche (come monociti, macrofagi), dendriti, cellule cerebrali, cutanee (spesso è il dermatologo il primo che sospetta l'infarto da HIV), gastrointestinali e altre
- Ricordiamo che i linfociti T hanno un ruolo centrale per la capacità di difesa dell'ospite:
 - Agiscono direttamente sui linfociti B per la produzione di anticorpi
 - Inducono le cellule natural killer oltre che le T killer
 - Inducono le cellule T suppressors
 - Inducono la produzione di citochine per la differenziazione di altre cellule linfoidi

Perciò se questi linfociti funzionano male o non ci sono viene aperta la strada ad infezioni di qualunque tipo.

20.2 Storia naturale della malattia

Molto schematicamente:

1. Infezione primaria (penetrazione e insediamento nella cellula)
2. Sieropositività: perché l'infezione si renda evidente e documentabile sierologicamente, vi è un periodo di latenza che va dalle 4 settimane ai 3 mesi (è stata osservata una positivizzazione già dopo 2 settimane, ma in individui trasfusi con sangue infetto)
3. Periodo di latenza (6 mesi-13 anni, in media 8 anni; mediamente più breve nel bambino nato infetto)
4. Di qui:
 - a. 1/3 dei sieropositivi sono asintomatici o presentano linfoadenopatia generalizzata con sintomatologia lieve
 - b. 1/3 dei casi si manifestano infezioni AIDS correlate (A.R.C.) come TBC, CMV, Toxoplasmosi
 - c. 1/3 AIDS conclamato, che può insorgere anche dopo ARC

20.3 Accertamento diagnostico

È uno dei pochi virus coltivabili, è stato isolato in coltura contemporaneamente in Europa e in America. Oggi nessuno può coltivare e lavorare HIV se non in laboratori di alta sicurezza, perciò la diagnostica si effettua con:

- estrazione di acidi nucleici (non di routine)
- ricerca di anticorpi (*metodo di scelta, in quanto è riproducibile, standardizzabile ed economico*): le tecniche sono diverse, quella più utilizzata è l'immunoenzimatica (come test di screening) seguita poi da test di conferma. In particolare vengono fatti due test di screening prima di andare a dare una diagnosi così importante al paziente.

Poi si esegue tutta la valutazione dei parametri bioumorali, importante del punto di vista medico (ad esempio conta dei linfociti totale e rapporto CD4/CD8).

20.4 Sorgente d'infezione

Quali sono i liquidi biologici a forte rischio per contagio (cioè in cui è stato ritrovato HIV)?

- Sangue
- Liquido seminale

- Fluor vaginale

È stato riscontrato in qualche studio anche in saliva, urina, latte umano, lacrime, ma eccezionalmente e in quantità trascurabile.

Modalità di trasmissione

- Contatti sessuali (omosessuali, eterosessuali). Elementi chiave sono:
 - Promiscuità
 - Numero di partner
 - Numero di rapporti sospetti
- Uso medico (non corretta conduzione dell'igiene) o rituale (in tossicodipendenti) di siringhe
- Trasfusione di sangue (in origine era una delle cause principali di trasmissione, ma oggi il sangue deve essere per legge sottoposto a screening)
- Nascita da donna infetta o malata (trasmissione verticale)

NB: un ambiente in cui il rischio di contrarre infezione è alto sono le carceri, per l'elevato numero di fattori di rischio.

Per quanto riguarda il contagio sessuale, questo ha il massimo peso (cioè la possibilità che il contatto si traduca in infezione) in rapporti tra omosessuali maschi infetti, è maggiormente importante nel rapporto tra un maschio infetto e una femmina suscettibile rispetto a femmina infetta e maschio suscettibile (come gradualità di rischio).

20.5 Epidemiologia

I dati del 2015 indicano che:

- A livello mondiale, ci sono 37 milioni di soggetti infetti, di questi circa 2 milioni sono di età inferiore ai 15 anni.
- Le nuove infezioni ogni anno sono circa 2 milioni e circa 150.000 di questi sono minori di 15 anni
- Le morti per AIDS sono circa 1 milione e di questi circa 100.000 sono minori di 15 anni

La prevalenza nel mondo ha la massima intensità (2/3 dei casi) negli Stati subsahariani dell'Africa. In Europa in particolare sono stati registrati circa 150.000 nuove infezioni (di cui il 50% nei Paesi dell'est). È importante il dato dei bambini affetti da HIV, ancora oggi significativo.

ASPETTI ATTUALI DELL'EPIDEMIOLOGIA

- La trasmissione eterosessuale è fortemente incrementata, maggiore che nel passato, dove prevaleva la trasmissione omosessuale
- Si è registrata una maggior diffusione anche al sesso femminile: il rapporto di incidenza tra sesso maschile e femminile all'inizio dell'era era 5:1, poi negli anni '90 circa 3:1 e oggi è paritario
- C'è stata una diffusione dai gruppi a rischio (omosessuali, tossicodipendenti e trasfusioni prima degli anni '60) alla popolazione globale
- Incremento della famacoresistenza: uso dei farmaci HIV specifici ha portato allo sviluppo di ceppi resistenti

20.5.1 Epidemiologia in Italia

Ancora oggi (dati del 2014) spicca il dato per cui **1/4 delle persone con HIV non sa di essere infetta!** Questo anche perché il test ha importanti limitazioni in termini di privacy. La maggior parte dei soggetti vengono a conoscenza del proprio stato sierologico solo dopo che si è manifestato AIDS conclamato.

Prendendo i dati epidemiologici tra 1982 e 2013:

- negli anni '90 il trend in salita della prevalenza della malattia è stato poi invertito grazie ad interventi terapeutici e preventivi

- il maggior numero dei casi è nella popolazione italiana rispetto a quella straniera: le regioni più implicate sono Emilia Romagna, Lombardia, Toscana e Lazio
- in Italia l'HIV è trasmesso più frequentemente attraverso il rapporto omosessuale; nella popolazione straniera invece è più importante il rapporto eterosessuale come modalità di trasmissione
- l'età di prima diagnosi è circa intorno ai 30-40 anni (si è spostato in avanti di circa 10 anni rispetto al decennio scorso)

Le PATOLOGIE INDICATIVE DI AIDS più frequenti sono:

- CMV
- Sarcoma di Kaposi
- Pneumocystis carinii (la prima per incidenza nel caso di trasmissione omosessuale ed eterosessuale)
- Candidosi (che predomina insieme a Pneumocystis carinii nel caso la trasmissione avvenga attraverso siringhe in tossicodipendenti)

Confrontando l'epidemiologia del 2008 e del 2014:

Nel 2008 le persone con HIV-AIDS erano 125.000-145.000, le nuove infezioni erano 14.000 circa all'anno e nel 2014 sono 4000. La modalità di trasmissione è rimasta uguale, attraverso rapporti sia omo- (41%) che etero-sessuali (43%). L'età di infezione si è alzata da 27-29 anni a 38-40 anni.

20.6 Prevenzione

- *Denuncia Obbligatoria [Classe III]* con una particolare scheda di privacy
- *Accertamento Diagnostico* (visto prima)
- *Isolamento*: è prevalentemente per motivi terapeutici nel caso si tratti di situazioni critiche
- *Disinfezione*: è un virus relativamente fragile, infatti sono molti i principi attivi efficaci su HIV:
 - H₂O₂ a concentrazioni maggiori del 6%: distrugge il virus in 30'
 - Ipocloriti anche a concentrazioni non molto elevate (0,1-0,5%) in 20'
 - Glutaraldeide al 2% in 30'
 - Iodofori a concentrazione discreta
 - Autoclave: funziona molto bene (121° in 15-30')
 - Gas plasma per strumenti più delicati

NB: è un virus molto fragile nell'ambiente, anche a livello domestico lo possiamo abbattere facilmente: non resiste al calore (è sufficiente la lavatrice a 60° e se si aggiungono per esempio dei prodotti a base di cloro c'è la certezza di disinfeccare in modo adeguato)

- *Importanti l'educazione sanitaria e le norme comportamentali*, date le modalità di trasmissione
- *Profilassi mirata*: può essere
 - PRIMARIA: ha lo scopo di evitare l'infezione
 - SECONDARIA: ha lo scopo di evitare che ci sia il passaggio da infezione da HIV ad AIDS

20.6.1 Prevenzione Mirata Primaria

La prevenzione mirata primaria si avvale di due mezzi:

1. **ATTI IMPOSITIVI** (ciò che la legge impone che venga fatto):
 - a. Segnalazione dei casi
 - b. Controllo del sangue e degli emoderivati ad uso umano (legge del 1985; ricordiamo nel 1971 quella per HBV e nel 1989 quella per HCV)
2. **SUGGERIMENTI COMPORTAMENTALI**: informazione e formazione sui comportamenti a rischio:
 - a. Rapporti tra omosessuali: utilizzo dei mezzi di prevenzione
 - b. Tossicodipendenti: non scambiare le siringhe
 - c. Neonati: educazione alla salute del sesso femminile per quanto riguarda i propri rischi (droga e partner sessuale)

- d. Popolazione generale: conoscenza del rischio legato alla promiscuità sessuale e la possibilità di precauzione
 - e. Mondo sanitario: evitare di pungersi con strumenti utilizzati sui pz, mettere in atto le **precauzioni standard e/o universali** di disinfezione: *applicare i mezzi di barriera per evitare il contatto parenterale, cutaneo, mucoso di sangue o altri liquidi biologici; lavaggio delle mani nei 5 momenti; utilizzo di guanti, camici, occhiali o visiere; attenzione nella raccolta e al processamento di materiali contaminati (pulizia, decontaminazione e sterilizzazione); smaltimento dei rifiuti in modo adeguato.*
3. Non esiste ad oggi un vaccino specifico (ma ci sono studi piuttosto avanzati in merito)

Rischio di infezione in ambito sanitario a seconda del tipo di esposizione e del pz fonte:

- Ferite profonde e sanguinanti, così come la puntura con ago cavo da prelievo, sono al primo livello di rischio (vedi tabella*)
- Presenza di sangue in quantità significativa su superfici e presidi medici
- Contaminazione congiuntivale massiva
- Le caratteristiche del paziente fonte che aumentano il rischio sono:
 - Pz con >30.000 copie di RNA per ml di sangue
 - pz in fase terminale
 - pz con infezione acuta
 - pz con sospetta resistenza ai farmaci antivirali

* è stato fatto uno studio che mette in luce il rischio di infezione in seguito a puntura con ago cavo da prelievo, in pz affetti da HBV, HCV, HIV: il rischio più significativo è per HBV, poiché è molto concentrato nel sangue per esempio, inoltre è molto resistente nell'ambiente.

EFFICACIA NELLA TRASMISSIONE DEI DIVERSI VIRUS			
	Rischio infezione post esposizione (%) (una singola puntura con ago cavo)	Particolle infettive/ml	Resistenza nell'ambiente esterno
HBV	15-30	$10^6\text{-}10^{11}$	6 mesi (secondo questo studio, ma è 1 mese in altri studi)
HCV	2-7-10	$10^6\text{-}10^7$	Almeno giorni
HIV	0,1-0,5	$10\text{-}10^3$	3 giorni

20.6.2 Prevenzione Mirata Secondaria

Ha lo scopo di prevenire il passaggio da sieropositivo ad AIDS (o a patologie correlate ad AIDS) e si avvale di:

1. *potenziamento delle condizioni fisiche*: tenere il fisico in condizioni ottimali
2. *aiutare con la somministrazione di immunomodulatori*
3. *diagnosi precoce*: conoscenza della sieropositività e trattamento precoce delle infezioni opportunistiche
4. *chemioprofilassi*: utilizzare farmaci per HIV su un soggetto sieropositivo (e non ha AIDS) è un'azione di profilassi secondaria; si parla propriamente di terapia se questi farmaci vengono utilizzati su soggetto con AIDS: lo stesso farmaco può essere utilizzato per tener bassa la viremia ed evitare AIDS, oppure per ridurre viremia in soggetto con AIDS.

20.6.3 Farmaci per HIV

I principali farmaci sono:

- inibitori nucleosidici della retrotrascrittasi
- inibitori non nucleosidici della retrotrascrittasi
- inibitori della proteasi

e il loro utilizzo combinato nella triplice terapia fa sì che si riduca la farmaco resistenza, dato che hanno bersagli diversi. La letalità per AIDS si è fortemente ridotta grazie al trattamento profilattico e chemioterapeutico.

20.7 Prevenzione vaccinale

Sono molteplici i gruppi di studio per la creazione di un vaccino specifico, ma gli ostacoli alla creazione di un vaccino specifico sono:

1. Il virus che ha la capacità di sfuggire al controllo del sistema immunitario (è un virus intracellulare integrato)
2. ha capacità di distruggere le cellule immunocompetenti
3. ha una lunga latenza
4. estrema variabilità antigenica
5. non esiste un reale modello animale con una patologia che ricalchi l'infezione da HIV dell'uomo

Sono stati fatti tantissimi tentativi di approccio ad un possibile vaccino, il più interessante (*è un progetto italiano*) è il vaccino contro la *proteina Tat*: è una proteina regolatoria di HIV, necessaria per la replicazione completa del virus e prodotta dopo che il virus è entrato nella cellula. Il razionale della scelta di azione verso questa proteina è motivato dal fatto che gli anticorpi anti Tat sembrano:

1. rallentare la malattia
2. sono più frequenti nello stadio asintomatico rispetto agli stadi più avanzati
3. i linfociti T citotossici anti-Tat sono presenti nell'individuo sieropositivo e agiscono distruggendo le cellule infettate da HIV
4. le regioni immunogeniche della Tat sono uguali nei diversi ceppi virali

Gli studi sperimentali sul modello animale hanno dimostrato che questo vaccino non ha effetti tossici, è in grado di indurre un'immunità sia umorale che cellulare, agendo sull'attività replicativa del virus. Se gli studi avranno successo questo sarà un **vaccino di tipo terapeutico**, da dare ad un soggetto sieropositivo per controllare l'attività replicativa del virus. Nel 2003 era partita la prima fase, è già partita la seconda fase e ci sono studi di fase avanzata in popolazioni ad alto rischio.

21 Epatite A (HAV)

21.1 Caratteristiche e Cenni clinici

Il virus dell'epatite A è un virus a **trasmissione fecale orale**: a questo circuito di trasmissione appartengono in particolare HAV, HEV, Poliovirus e Febbre Tifoide. HEV nella nostra epidemiologia, e in quella degli altri Paesi industrializzati, è un nuovo problema in crescita, soprattutto come virus da importazione. La trasmissione fecale è di tipo indiretto, attraverso le feci (e le urine contaminate, in particolare nella febbre tifoide) e l'assunzione di alimenti e acqua contaminata, ma si ha anche una trasmissione diretta per via personale (per cattiva igiene). Importantissimi nel circuito di trasmissione fecale orale sono i vettori (mosche), la contaminazione degli ambienti, degli alimenti e delle acque. Sono agenti che resistono discretamente nell'ambiente.

HAV è un piccolo virus ad RNA (hepa-RNA virus), di struttura eicosaedrica e nudo, privo di pericapside (quindi più resistente). Caratteristiche:

- È presente un unico sierotipo
- È specie specifico
- Può dare origine ad una infezione asintomatica (più frequente) o ad una infezione acuta con clamatata
- Non c'è MAI la CRONICIZZAZIONE
- All'infezione segue la formazione di anticorpi con immunità duratura per tutta la vita
- Ha una discreta resistenza agli agenti fisici e chimici: calore (56° per 30'), etere, ph 3 (e infatti passa la barriera gastrica), permane per giorni e/o settimane nei mitili, nell'acqua, nel suolo, nel sedimento marino
- È un virus coltivabile, ma per la *diagnosi* si fa la ricerca con il microscopio elettronico o si utilizza la biologia molecolare. Il materiale di scelta sono le feci.

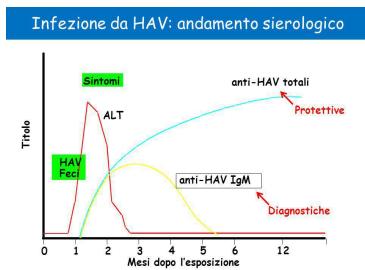
21.2 Storia naturale della malattia

Su 10.000 contagiati nel 90% dei casi si ha forma subclinica, anitterica. Solo nel 10% dei casi si ha epatite acuta e tra questi nel 10% dei casi la malattia è fulminante. **NON C'È MAI CRONICITÀ.**

La massima infettività documentata è da due settimane prima dell'esordio fino a 2 settimane dopo l'insorgenza dell'ittero. Teniamo presente che il virus diffonde attraverso il sangue, quindi è possibile una trasmissione per via ematica, ma è molto rara. La via principale di trasmissione è quella fecale-orale.

Il periodo di incubazione medio è di 30 giorni: può andare da 7 a 50 giorni. La forma sintomatica è più presente nel bambino che nell'adulto.

Vediamo l'andamento sierologico:



- Il virus è presente nelle feci già prima della comparsa dei segni clinici
- Si ha il movimento degli enzimi epatici: sofferenza epatica
- Quando virus comincia ad esaurirsi nelle feci e la viremia si riduce si ha la concomitante comparsa di anticorpi protettivi nel sangue

21.3 Vie di trasmissione

La trasmissione del virus dell'epatite A:

- è principalmente attraverso il circuito fecale-orale: le feci contengono una concentrazione di 10^{10} virus per ml: si considerino non solo gli alimenti e le acque contaminate, ma anche le acque per la balneazione!
- il contagio interumano è importante (cattiva igiene)
- si può trasmettere per via indiretta attraverso vettori (mosche) e veicoli (acqua e alimenti)
- esposizione a sangue contaminato (nella fase di diffusione per via ematica la concentrazione del virus è circa 10^4): problema molto contenuto

21.4 Epidemiologia

HAV è presente in tutto il mondo, particolarmente in Paesi in condizioni igienico sanitarie scadenti, tanto che l'incidenza di HAV è un indicatore delle condizioni di sviluppo.

La forma silente può essere cercata con la ricerca degli anticorpi nella popolazione:

- 98% in India
- 10% in USA
- 5% in Svizzera

Secondo l'OMS la prevalenza è di circa 1,5 milioni di casi clinici (sintomatici) ogni anno, nel mondo.

Dal punto di vista dell'andamento dell'infezione, questo è generalmente sporadico, ma vi possono essere epidemie nelle comunità a rischio, come quelle infantili o i collegi, per le condizioni igieniche più favorevoli alla diffusione, l'affollamento, le abitudini alimentari. Gli ultimi dati europei vedono un trend in salita della malattia e la distribuzione per età vede come massimo peso i bambini e gli anziani.

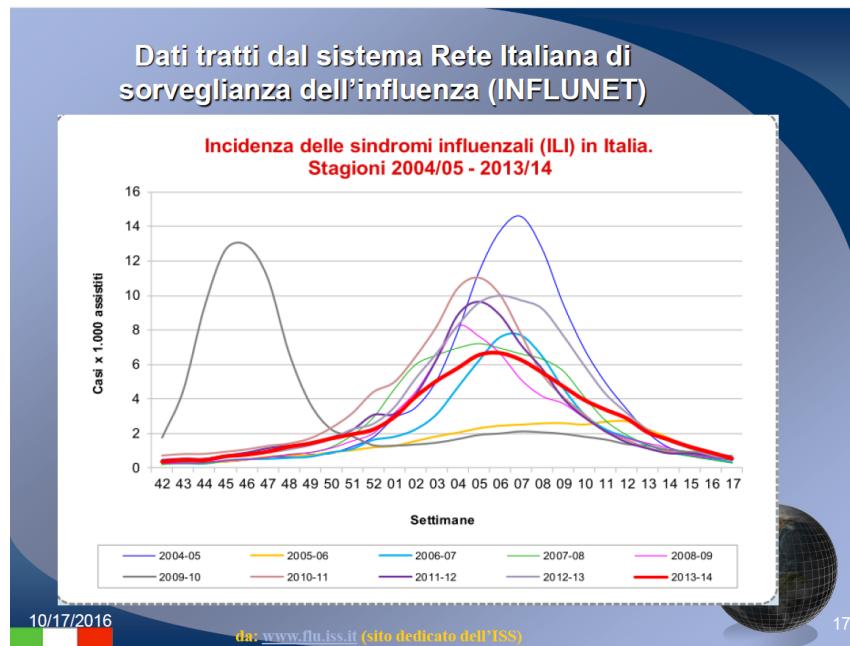
Riassumendo i fattori di rischio sono:

- persone a contatto con soggetti infetti
- bambini in comunità chiuse
- viaggiatori in aree endemiche
- tossicodipendenti

NB: Ci sono zone ad alta, moderata, bassa e molto bassa endemia, legate alla prevalenza dei diversi fattori di rischio (per esempio nelle zone a molto bassa endemia, la presenza di questo virus è essenzialmente legata ai viaggiatori).

21.4.1 Epidemiologia in Italia

- La siero-epidemiologia della popolazione italiana vede una distribuzione del virus con prevalenza al sud, con incremento della positività agli anticorpi con il crescere dell'età: dopo i 40 anni più del 50% della popolazione ha gli anticorpi (senza storia di malattia evidente).
- Importanti nella nostra realtà epidemiologica sono i viaggiatori: si stima che la prevalenza sia da 30 a 300 casi per 10.000 viaggiatori in un mese di viaggio.
- La principale sorgente di infezione è il portatore sano, così come il portatore precoce. Non abbiamo mai il portatore cronico.
- La principale età nella quale si va incontro all'infezione è quella giovanile: 15-24 anni
- Tra tutte le epatiti, HAV prevale in assoluto, con forti epidemie nel 1997 e nel 2007, ma anche piccoli e medi focolai epidemici nel 2001, 2004, 2009 e 2013, collocati principalmente al sud.



- FATTORI DI RISCHIO DOCUMENTATI IN ITALIA:

- Viaggio all'estero (è il più importante)
- Per l'alimentazione: il consumo di militii, soprattutto in certe regioni e in certi periodi dell'anno
- Contatti di familiari infetti

21.5 Prevenzione

1. INDIRETTA: è un aspetto di tipo generale, ha una valenza molteplice e in questo caso vale per TUTTI gli agenti del circuito fecale-orale, in linea di massima. È rivolta sia all'ambiente che alla persona.

- a. CONTROLLO DELLA MATRICE AMBIENTALE
 - i. Alimenti: controllo della produzione e vendita, soprattutto dei frutti di mare, che assumono nutrienti attraverso la filtrazione dell'acqua in cui vivono, perciò la concentrazione dei patogeni all'interno di questi è molto più concentrata (in termini logaritmici) rispetto alle acque in cui si trovano.
 - ii. Acqua: controllo di acqua, perché sia igienicamente sicura, e offrire a tutta la popolazione l'acqua potabile
 - iii. Controllo del trattamento e dello smaltimento dei liquami fognari
 - iv. Lotta ai vettori (mosche) con disinfestazione
 - b. EDUCAZIONE SANITARIA (in realtà è una via di mezzo tra prevenzione indiretta e diretta): consiste nell'importanza del rispetto delle norme igieniche per coloro che:
 - i. Manipolano o servono alimenti
 - ii. Sono addetti all'assistenza di bambini o di malati
2. DIRETTA: mirata al virus
- *Denuncia Obbligatoria [Classe II]*
 - *Isolamento*: non obbligatorio, ma importante dal punto di vista dell'igiene, per contenere l'infezione nell'ambiente del malato
 - *Inchiesta epidemiologica*, per capire perché si sia manifestata la patologia ed individuare la sorgente e il veicolo di infezione
 - *Disinfezione continua e terminale* (il virus è discretamente resistente in ambiente e in acqua)
 - *Profilassi Immunitaria Specifica*: esiste un vaccino per HAV.

21.5.1 Immunoprofilassi attiva: il Vaccino per HAV

Il vaccino è stato ottenuto con virus ucciso, coltivato su cellule diploidi umane e inattivato con formolo, da somministrare per via intramuscolare profonda (come tutti i vaccini con patogeni inattivati). Le dosi per una completa vaccinazione sono a 0-1-6 mesi e l'efficacia è molto elevata: nel 90% dei vaccinati è documentabile la presenza di IgG dopo la prima dose e la totalità nella seconda dose con anticorpi duraturi. La terza dose ha proprio la funzione di aumentare in titolo anticorpale e l'efficacia del vaccino nel tempo che si attesta intorno ai 20 anni.

Effetti collaterali del vaccino: dolorabilità, cefalea e malessere di breve durata.

Strategia vaccinale

- *Pre-esposizione*: è consigliato il vaccino:
 - In primis ai viaggiatori in aree endemiche, almeno due dosi o dosi doppie se il tempo prima del viaggio è breve
 - Ai soggetti che vivono in zone ad alta endemia
 - A soggetti che sono a rischio di contatto in ambito lavorativo (operatori sanitari e addetti allo smaltimento dei rifiuti)
 - Ai militari che prestano servizio in aree endemiche
 - Soggetti con handicap istituzionalizzati (per incapacità fisica o mentale di mettere in atto le norme igieniche)
 - Soggetti con malattie croniche
 - Tossicodipendenti
- *Post-esposizione*: c'è la possibilità di applicare il vaccino post-esposizione: anche se oggi non si hanno ancora dati scientifici certi, data l'elevata quantità di anticorpi prodotti dopo una sola somministrazione, si può utilizzare questa modalità in un focolaio epidemico, proprio all'inizio dell'epidemia, per contenere il contagio.

21.5.2 Immunoprofilassi Passiva

In caso di probabile contagio è possibile usare le immunoglobuline specifiche, che potrebbero essere previste anche come somministrazione pre esposizione per i viaggiatori in aree a media ed alta endemia, e soprattutto post esposizione per contatti a rischio.

22 Epatite E (HEV)

22.1 Caratteristiche e Cenni clinici

Il virus dell'epatite E è stato scoperto in un focolaio endemico in India. È trasmesso attraverso un circuito fecale-orale e ha periodo di incubazione simile all'HAV, di circa 40 giorni (range dai 15 ai 60 giorni).

Ha una notevole importanza nelle donne in gravidanza dove l'infezione si associa ad una letalità del 15-25% dei casi, contro la letalità nella popolazione generale dell'1-3%. La gravità della malattia aumenta con il crescere dell'età, ma il virus NON determina MAI CRONICIZZAZIONE.

La diagnosi si avvale di:

- Clinica
- Anticorpi specifici
- Ricerca di acidi nucleici (attraverso RT-PCR) in campioni di sangue e feci

22.2 Epidemiologia e Profilassi

La distribuzione del mondo: HEV è prevalente nel subcontinente indiano, dove è stato identificato, ed è più presente in Paesi in via di sviluppo che nei Paesi industrializzati. Secondo la WHO nel 2014 si sono registrati circa 20 milioni di casi a livello mondiale.

Si sono verificati dei focolai epidemici, quasi sempre associati all'acqua contaminata da liquami fognari; è rarissimo il contagio interumano. Negli USA, dove ci sono più dati, l'infezione da HEV è generalmente associata a viaggi in zone endemiche. In Italia è rara, ma si sono registrati negli ultimi anni dei focolai epidemici nelle regioni centrali.

22.3 Prevenzione

Si possono solo attuare solamente delle azioni di *prevenzione generale* per coloro che si recano in Paesi endemici, per esempio:

- Utilizzare sempre e solo acqua potabile (in contenitori tappati)
- Non bere bibite con ghiaccio
- Consumare frutti di mare cotti (la cottura abbatte il virus)
- Consumare verdure preferibilmente cotte e la frutta è da sbucciare dopo il lavaggio

Non abbiamo dati su eventuale immunoprofilassi con IgG e non abbiamo un vaccino globalmente accettato, anche se nel 2011 in Cina è stato licenziato un vaccino specifico.

23 Febbre Tifoide

23.1 Caratteristiche e Cenni clinici

Malattia infettiva determinata da *Salmonella Typhi*, che appartiene alla famiglia delle salmonelle ed è dotata di alcuni *antigeni*:

- Antigene O: somatico
- Antigene H: flagellare
- Antigene Vi: capsulare

Ed è proprio verso questi antigeni che vengono prodotti gli anticorpi protettivi, il più importante è quello verso l'antigene capsulare, l'anticorpo anti-Vi, insieme anche all'anti-O.

La febbre tifoide è una malattia molto meno frequente che nel passato; al giorno d'oggi, in assenza di terapia, presenta una letalità che va dall'1 al 10% a seconda delle aree.

Il problema attuale è la crescente farmaco resistenza, molto più presente nei Paesi del terzo mondo, in particolare in alcune regioni del sud est asiatico (dove si calcola che il 70% dei ceppi isolati presenta una farmaco resistenza).

23.2 Storia naturale della malattia

Trasmesso per via fecale orale, è in grado di superare la barriera gastrica e ciò avviene più facilmente se:

- è presente in carica virale molto elevata
- si consuma un pasto ricco di proteine (che hanno un'azione neutralizzante l'acidità gastrica)
- si beve acqua in quantità abbondante (diluizione)
- si ha una condizione di ipocloridria gastrica

da qui, dopo una prima fase di replicazione (in era pre antibiotica) il batterio passa alle strutture linfatiche della parete intestinale -> dotto toracico -> diffusione ematica -> diffusione ai linfonodi -> dal fegato attraverso la bile torna una seconda volta a livello intestinale, dove si realizza la seconda replicazione, con la moltiplicazione in strutture già sensibilizzate: questo innesca un grosso processo flogistico con escare e necrosi, ulcerazioni, fino ad avere lesioni vascolari, emorragie e quindi la morte del paziente.

L'accertamento diagnostico permette di individuare:

- nella prima settimana, la presenza del patogeno nel sangue, attraverso emocultura
- nella seconda settimana anticorpi anti-O e anti-H con sieroagglutinazione
- nella terza e quarta settimana la ricerca del patogeno nella coprocultura. Il patogeno può essere abbondantemente presente anche nelle urine.

23.3 Epidemiologia e Profilassi

L'infezione si registra prevalentemente nei Paesi sottosviluppati, Indonesia, Guinea, Haiti, che oltre ad essere paesi dal clima caldo presentano condizioni igienico-sanitarie scadenti.

In Europa la prevalenza è calata notevolmente nell'ultimo decennio, ma rimane ancora discreta la prevalenza negli stati dell'est.

In Italia l'incidenza si attesta intorno a 1/100.000 casi all'anno, con prevalenza maggiore al sud e nelle isole, dove abitudini alimentari, condizioni igieniche, ma anche cultura alimentare (consumo di frutti di mare crudi) favoriscono la diffusione della malattia.

23.4 Sorgente d'infezione

È un'infezione esclusivamente umana (diversamente dalle altre salmonelle) e le principali sorgenti di infezione sono il malato, ma anche il portatore convalescente e il portatore cronico.

La *trasmessione è per via fecale orale*: possiamo rifarci a ciò che era stato detto a riguardo nel HAV.

Si noti che nel nord-Italia si registrano dei casi nel periodo post Natale in soggetti che durante le vacanze si recano nei paesi di origine, acquisiscono le abitudini alimentari, tornano in Italia e manifestano la malattia. È un'infezione molto più frequente nel bambino e nel giovane adulto.

23.5 Prevenzione

Per la *profilassi indiretta*: vale esattamente il discorso fatto per HAV, con il controllo delle matrici ambientali e l'educazione alla salute (che valgono per tutte le patologie del circuito fecale-orale).

La *profilassi diretta*:

- *Denuncia Obbligatoria [Classe II]*
- *Isolamento*: non obbligatorio, ma è importante dal punto di vista dell'igiene, per contenere l'infezione nell'ambiente del malato. Tre campioni di fuci devono risultare negativi dopo l'inizio del trattamento antibiotico per considerare il soggetto non più infettante.
- *Accertamento diagnostico*: importante perché c'è la figura del portatore cronico
- *Inchiesta epidemiologica*, per capire perché si sia manifestata la patologia ed individuare la sorgente e il veicolo di infezione
- *Disinfezione continua* (le fuci sono contaminate per lungo tempo) e *terminale e disinfezione* (mosche)
- *Profilassi Immunitaria Specifica*: esiste un vaccino specifico per S. typhi.

23.5.1 Immunoprofilassi Attiva

È stata una delle patologie più studiate e quello verso la *Salmomella Typhi* è stato il vaccino più precocemente ricercato nella storia, tanto che sono state tentate tantissime strade per la sua realizzazione.

Ad oggi disponiamo di 3 vaccini:

- Il vecchio vaccino, ancora utilizzato, somministrato per via parenterale
- Vaccino Ty21: vivo ed attenuato ad uso naturale, viene somministrato per via orale segue la via dell'infezione naturale.
 - È stato ottenuto privando il batterio virulento di un enzima, che rende il batterio incapace di incorporare galattosio nel LPS della parete cellulare. Il ceppo si sviluppa come variante rugosa non patogena, inizialmente non immunizzante, ma quando giunge in un ambiente ricco di galattosio (come l'intestino), questo zucchero viene assunto dall'ambiente, utilizzato per la costruzione della parete cellulare e il patogeno riesce a fare una serie di cicli replicativi (il batterio diventa così immunizzante), ma non riesce ad eliminare il galattosio accumulato, quindi esso si autolisa proprio per l'eccesso osmotico: questa salmonella non viene dunque eliminata con le fuci e il patogeno è divenuto sì immunizzante nell'intestino, ma non esce come virulento, grazie al processo di autolisi: perciò non è diffuso nell'ambiente
 - È molto immunizzante (efficacia maggiore dell'87% per più di 3 anni)
 - Viene assunto in capsule gastroresistenti un'ora prima del pasto per 3 giorni, a giorni alterni, e si può ripetere per mantenere l'immunità elevata per tempi lunghi
 - Non abbiamo dati per un'eventuale utilizzo post esposizione del vaccino
 - NB: essendo un vaccino con ceppo vivo non possiamo somministrarlo in concomitanza con la terapia antibiotica
- *Vaccino a componente Vi*: somministrato per via parenterale, ha efficacia circa uguale al vaccino Ty21, con durata di circa 3 anni. È ben tollerabile.

Indicazioni per la vaccinazione:

- In primis c'è una forte indicazione (ma non l'obbligo) per chi si reca in aree endemiche
- A chi svolge attività a rischio, come pulizia di ospedali, personale addetto al trasporto di malati
- Agli operatori sanitari
- Al personale addetto all'approvvigionamento idrico e alla manipolazione del latte
- Al personale addetto alla raccolta e allo smaltimento dei rifiuti
- A chi svolge manipolazione e vendita di alimenti: in passato il vaccino era d'obbligo (DPR n 327/1980), ma oggi l'igiene degli ambienti è regolata dalle regioni, che hanno sostituito il libretto sanitario con controlli degli ambienti e corsi di formazione tenuti dalle AUSL