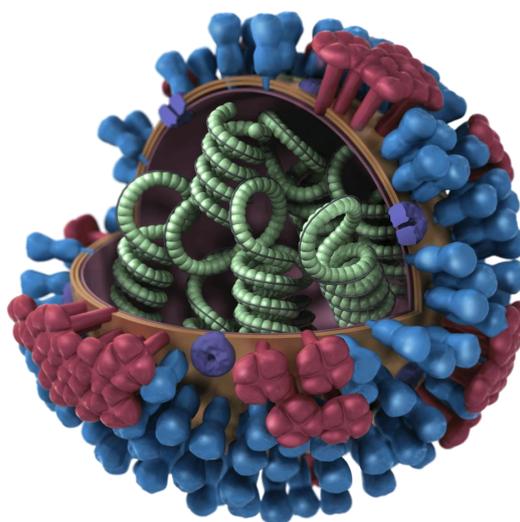


Influenza stagionale 2014-15

Arcangelo Delfino

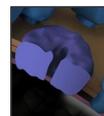
2015



Hemagglutinin



Neuraminidase



M2 Ion Channel



RNP

Influenza stagionale 2014-15. PARTE PRIMA. SCHEDE 1-10.

REVISIONE 3 marzo 2015, 1.2

Influenza stagionale 2014-15.

PARTE PRIMA.

SCHEDE 1 - 10.

REVISIONE 3 MARZO 2015, 1.2

Autore: Dottor Arcangelo DELFINO

Responsabile dell'Unità Operativa "Prevenzione Infezioni Ospedaliere"
dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro.

FEBBRAIO 2015

PRESENTAZIONE

L'influenza stagionale configura un importante problema di Sanità Pubblica, soprattutto per il consistente numero di *casi*, che si manifestano ad ogni stagione e che possono essere più o meno elevati, a seconda del grado di *trasmissibilità* del virus influenzale in circolazione.

D'altra parte, la capacità del virus di provocare *forme gravi* di malattia e anche di causare *decessi* a carico dei *soggetti a più alto rischio*, basta a richiamare fortemente l'attenzione degli addetti ai lavori, sulla necessità di adeguare e potenziare le strategie di controllo dell'infezione.

Ed è esattamente quello, che si è verificato - di recente - nella nostra Azienda Sanitaria Provinciale, con la notifica - in data 30 gennaio - del primo *caso grave* e con la segnalazione - in data 1 febbraio - del primo *decesso*, avvenuti entrambi quali complicanze della malattia da *virus A(H1N1)pdm09*.

Ove si consideri poi, che - nello spazio di un mese esatto - ai primi due *casi* si sono aggiunti altri quattro *casi*, tutti transitati per l' U.O. di Rianimazione, è facile comprendere il fortissimo impatto, che quest'*influenza stagionale* è andata a esercitare sulle nostre *strutture* e sui nostri *servizi sanitari* aziendali.

Va osservato, inoltre, che l'ultima pandemia influenzale, verificatasi nel 2009, è stata causata dal *virus A(H1N1)pdm09* e che in data 10 agosto del 2010, il Direttore Generale dell'OMS ha dichiarata conclusa la fase 6 della pandemia, con il conseguente ingresso nella fase post-pandemica.

È il caso pure di porre in evidenza, che nell'attuale stagione stanno circolando i *sottotipi A (H1N1)* e *A (H3N2)*.

D'altra parte, le *Linee operative* aziendali per la prevenzione e la gestione dell'*Influenza da Virus (AH1N1)v¹*, risalgono all'ottobre del 2009 e pertanto necessitano di revisione ed aggiornamento.

A tal proposito, va osservato, come - nel corso della Riunione straordinaria del CICA aziendale, tenutasi nella giornata del 4 febbraio - sia stata riconosciuta l'utilità di predisporre un *protocollo operativo per la gestione dei casi di influenza stagionale*, così come - pure nel corso della medesima Riunione - sia stata presentata una *Bozza del Piano delle Attività di Contenimento Influenza H1N1*.

Alla luce di tutte queste considerazioni, lo scrivente ha ritenuto opportuno e doveroso apportare il proprio contributo, attraverso l'elaborazione del presente documento, che - senza avere la pretesa di essere esaustivo e di immediata applicazione - vuol rappresentare un tentativo di fornire eventuali elementi di riflessione che possano servire di riferimento o di aiuto per la stesura di un eventuale protocollo aziendale per la gestione dei casi di influenza stagionale.

Quest'elaborato è in sostanza il risultato dell'assemblaggio di alcune schede, ciascuna delle quali è ovviamente suscettibile di essere ulteriormente migliorata e corretta ed ampliata o comunque ridimensionata, alla luce di nuove acquisizioni scientifiche o di esigenze di adeguamento del documento alla realtà aziendale o all'evoluzione epidemiologica dell'infezione.

¹ ASP CZ, *Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v*, ottobre 2009.

INDICE

PRESENTAZIONE		pag.	3
FONTI ESSENZIALI		pag.	6
INFORMAZIONI GENERALI		pag.	7
Scheda 1	SINDROME INFLUENZALE - DEFINIZIONI	pag.	8
	Definizione di sindrome influenzale	pag.	9
	Definizione di caso di sindrome influenzale	pag.	10
	Definizioni della Commissione delle Comunità Europee	pag.	11
	Definizioni ECDC	pag.	12
Scheda 2	I VIRUS INFLUENZALI	pag.	13
	Tassonomia e classificazione	pag.	14
	Struttura e diffusione dei virus influenzali	pag.	16
	Biologia molecolare dei virus influenzali	pag.	19
	Genoma dei virus influenzali	pag.	21
	Il virione influenzale	pag.	23
Scheda 3	EZIO-PATOGENESI DELL'INFLUENZA	pag.	26
	Eziologia	pag.	27
	- <i>Diffusione geografica</i>	pag.	27
	- <i>Stagionalità dei virus</i>	pag.	27
	- <i>Virus circolanti stagione (2014-2015)</i>	pag.	27
	- <i>Caratterizzazione dei virus influenzali</i>	pag.	27
	Patogenesi	pag.	29
	- <i>Infezione</i>	pag.	30
	- <i>Immunità</i>	pag.	31
	- <i>Antigenic drift</i>	pag.	31
	- <i>Antigenic shift</i>	pag.	31
	Invasione e replicazione virale	pag.	33
Scheda 4	EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA STAGIONALE	pag.	35
	Incidenza	pag.	36
	Periodo di incubazione	pag.	36
	Contagiosità	pag.	36
	Morbosità	pag.	37
	Morbilità	pag.	37
	Mortalità	pag.	37
Scheda 5	SOPRAVVIVENZA DEL VIRUS	pag.	38
	Sopravvivenza dei virus influenzali	pag.	39
Scheda 6	CENNI CLINICI	pag.	42
	Sintomatologia	pag.	43
	- <i>Sintomatologia nei lattanti</i>	pag.	44
	- <i>Sintomatologia nei bambini</i>	pag.	44
	- <i>Sintomatologia negli anziani</i>	pag.	44
	Decorso clinico	pag.	45
	Popolazione a rischio	pag.	45
	Casi severi	pag.	45
	Complicanze	pag.	46
	Diagnosi clinica	pag.	46

Scheda 7	LA SORVEGLIANZA DELLE ILI (INFLUENZA-LIKE-ILLNESS)	pag.	47
	Sorveglianza delle sindromi simil influenzali	pag.	48
Scheda 8	LA SORVEGLIANZA DURANTE LA STAGIONE 2013-2014	pag.	49
	Sorveglianza epidemiologica durante la stagione 2013-2014	pag.	50
	- <i>Picco epidemico</i>	pag.	50
	- <i>Durata dell'epidemia</i>	pag.	50
	- <i>Periodo interpandemico</i>	pag.	50
	- <i>Primo virus stagionale identificato</i>	pag.	50
	- <i>Circolazione dei virus</i>	pag.	50
	Sorveglianza virologica durante la stagione 2013-2014	pag.	52
	Casi umani di influenza aviaria	pag.	53
Scheda 9	LA SORVEGLIANZA DEI CASI GRAVI	pag.	54
	Gestione delle forme gravi e complicate	pag.	55
Scheda 10	La trasmissione dei virus influenzali	pag.	59
	Modalità di trasmissione dell'influenza stagionale	pag.	60
	- <i>Punti chiave</i>	pag.	60
	- <i>Le quattro modalità della trasmissione dell'influenza</i>	pag.	61
	- <i>Considerazioni sulla trasmissione mediante veicoli comuni</i>	pag.	64
	Trasmissione per contatto diretto "persona-persona"	pag.	66
	Trasmissione per contatto indiretto	pag.	67
	Trasmissione mediante goccioline	pag.	67
	Trasmissione per via aerea	pag.	67

FONTI ESSENZIALI

1	Ministero della Salute, Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015.
2	ISS. EpiCentro, <i>Influenza pandemica A(H1N1)pdm09</i> , 15 gennaio 2015.
3	WHO, <i>Pandemic Influenza Risk Management. WHO Interim Guidance</i> , 2013.
4	Ministero della Salute, <i>FAQ - Influenza e vaccinazione antinfluenzale</i> , Ultimo aggiornamento: 29 dicembre 2014
5	WHO. Media centre, <i>Influenza (Seasonal)</i> , Fact sheet N.211, March 2014.
6	ASP CZ, <i>Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v</i> , ottobre 2009.
7	Ministero della salute - Istituto superiore di sanità, <i>Influnet - Protocollo operativo sorveglianza epidemiologica e virologica - Stagione influenzale 2014-2015</i> .
8	COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE, DECISIONE DELLA COMMISSIONE del 28 aprile 2008 recante modifica della decisione 2002/253/CE che stabilisce la definizione dei casi ai fini della dichiarazione delle malattie trasmissibili alla rete di sorveglianza comunitaria istituita ai sensi della decisione n. 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio [notificata con il numero C(2008) 1589] (Testo rilevante ai fini del SEE) (2008/426/CE)
9	ECDC, Influenza case definitions, Website of the ECDC, http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx
10	ISS. EpiCentro, <i>Informazioni generali</i> , 15 gennaio 2015.
11	Delfino A, <i>Malattie contagiose: misure di isolamento in ambito ospedaliero</i> , U.O. Prevenzione Infezioni Ospedaliere dell'ASP di Catanzaro, giugno 2010, consultabile sul sito: www.asp.cz.it
12	La Placa M., <i>Principi di microbiologia medica</i> , X ed., Società Editrice Esculapio, 2005.
13	Zhao J., Ragupathy V., Liu J., Wang X., Vemula S.V., El Mubarak H.S, Ye Z., Landry M.L., Hewlett I., <i>Nanomicroarray and Multiplex Next-Generation Sequencing for Simultaneous Identification and Characterization of Influenza Viruses</i> , in <i>Emerging Infectious Diseases</i> , Vol. 21, No. 3, 2015 http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/3/14-1169_article
14	CDC, <i>Tipos de virus de influenza</i> , Esta página fue modificada el: 19 de agosto de 2014, http://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/viruses/types.htm
15	CDC, Influenza (Flu), Clinical Signs and Symptoms of influenza, Page last reviewed: July 1, 2009, Page last updated: January 26, 2015 http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm
16	Ministero della Salute, Circolare del 12 gennaio 2015, recante in oggetto « Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata, stagione 2014-2015 ».

INFORMAZIONI GENERALI

L'influenza stagionale è una *malattia respiratoria acuta*, dovuta all'infezione da virus influenzali e facilmente trasmissibile da persona a persona. ^{(2), (5)}

Si tratta di una *malattia stagionale*, responsabile di epidemie annuali, che, nelle regioni a clima temperato dell'emisfero occidentale, raggiungono il proprio picco durante il periodo invernale. ^{(2), (5)}

Nella comune pratica medica si parla spesso di "*sindrome influenzale*", poiché numerosi virus possono causare quadri *simil-influenzali*, caratterizzati da febbre, malessere generalizzato, artro-mialgie, astenia ed infiammazione delle vie aeree superiori. ⁽⁶⁾

Spesso, infatti, vengono impropriamente etichettate come "*influenza*" numerose affezioni delle prime vie respiratorie, sia di natura batterica che virale, che possono presentarsi con sintomi molto simili. ⁽⁴⁾

Nello stesso periodo dell'anno in cui la circolazione dei virus influenzali è massima (in Italia solitamente in autunno-inverno) possono circolare contemporaneamente molti altri virus, responsabili di *affezioni del tutto indistinguibili*, dal punto di vista clinico, *dall'influenza* (Adenovirus, Rhinovirus, virus sinciziale respiratorio, etc.). ⁽⁴⁾

L'influenza è causata da *tre tipi di virus influenzali stagionali*: A, B e C. ⁽⁵⁾

Il *virus tipo A* e il *virus tipo B* sono responsabili della *sintomatologia influenzale classica*. Il *tipo C* è di scarsa rilevanza clinica (generalmente asintomatico). ⁽²⁾

I *virus influenzali di tipo A* vengono ulteriormente suddivisi in *sottotipi*, in base alla combinazione delle diverse proteine virali di superficie. I *casi di influenza di tipo C* compaiono molto meno frequentemente, rispetto a quelli causati da virus appartenenti ai *tipi A e B*. ⁽⁵⁾

Questo è il motivo, per il quale solo i *virus influenzali A e B* figurano nella composizione dei vaccini contro l'influenza stagionale. ⁽⁵⁾

I virus dell'influenza stagionale circolano *in tutte le regioni del mondo* e possono colpire qualunque soggetto, *indipendentemente dalla fascia di età*. ⁽⁵⁾

Alla base della epidemiologia dell'influenza vi è la spiccata tendenza di tutti i virus influenzali a *mutare*, cioè ad acquisire delle trasformazioni a carico delle proteine di superficie, tali da consentire loro di aggirare la barriera costituita dalla immunità presente nella popolazione che in passato ha subito l'infezione influenzale. Questo implica, che le difese - che l'organismo ha preparato contro il virus dell'influenza che circolava un anno prima - non sono più efficaci contro il virus dell'anno successivo. Per tali motivi la composizione del vaccino deve essere aggiornata tutti gli anni e la *sorveglianza* è fondamentale per preparare il vaccino per la stagione successiva, in base ai ceppi che hanno avuto maggior diffusione nell'ultimo periodo epidemico. ⁽²⁾

FONTI ESSENZIALI:	
⁽²⁾	ISS. Epicentro, <i>Influenza pandemica A (H1N1) pdm09</i> , 15 gennaio 2015.
⁽⁴⁾	Ministero della Salute, <i>FAQ - Influenza e vaccinazione antinfluenzale</i> , Ultimo aggiornamento: 29 dicembre 2014
⁽⁵⁾	WHO. Media centre, <i>Influenza (Seasonal)</i> , Fact sheet N.211, March 2014.
⁽⁶⁾	ASP CZ, <i>Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v</i> , ottobre 2009.

SCHEDA 1
SINDROME INFLUENZALE
DEFINIZIONI

DEFINIZIONE DI SINDROME INFLUENZALE

Di seguito è riportata la definizione di “*sindrome influenzale*”, per come indicato alla pagina 7 (1.2.5) del Protocollo operativo “INFLUNET” – stagione influenzale 2014-2015.²

Tabella 1. Definizione clinica di “Sindrome Influenzale”

1.2.5 DEFINIZIONE CLINICA DI “SINDROME INFLUENZALE”
<p>Per la stagione influenzale 2014-2015 è stata modificata la definizione clinica di “sindrome influenzale” per renderla omogenea a quella adottata in Europa dall’ECDC (Decisione della Commissione Europea del 28/IV/2008).</p> <p>Per garantire la massima omogeneità di rilevazione, è fornita una definizione clinica di “sindrome Influenzale” che include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori.</p> <p>Qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di:</p> <p>almeno uno tra i seguenti sintomi generali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> febbre o febricola; <input type="checkbox"/> malessere/spossatezza; <input type="checkbox"/> mal di testa; <input type="checkbox"/> dolori muscolari; <p><u>e, almeno uno</u> tra i seguenti sintomi respiratori:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> tosse; <input type="checkbox"/> mal di gola; <input type="checkbox"/> respiro affannoso. <p>Per la diagnosi clinica di influenza nel bambino è importante considerare quanto indicato per gli adulti tenendo conto che i bambini più piccoli non sono in grado di descrivere la sintomatologia sistemica che invece si può manifestare con irritabilità, pianto e inappetenza.</p> <p>Nel lattante l’influenza è spesso accompagnata da vomito e diarrea e solo eccezionalmente da febbre.</p> <p>Spesso nei bambini in età prescolare occhi arrossati e congiuntivite sono caratteristiche dell’influenza, in caso di febbre elevata.</p> <p>Nel bambino di 1-5 anni la sindrome influenzale si associa frequentemente a laringotracheite e bronchite e a febbre elevata.</p>

² Ministero della salute - Istituto superiore di sanità, *Influnet - Protocollo operativo sorveglianza epidemiologica e virologica - Stagione influenzale 2014-2015*.

DEFINIZIONE DI CASO DI SINDROME INFLUENZALE

Di seguito è riportata la definizione di caso di “*sindrome influenzale*”, per come indicato alla pagina 14 del Protocollo operativo “INFLUNET” – stagione influenzale 2014-2015 (Allegato 4).³

 Protocollo Operativo - Stagione Influenzale 2014 - 2015

Allegato 4

DEFINIZIONE DI CASO DI SINDROME INFLUENZALE

Per la stagione influenzale 2014-2015 è stata modificata la definizione clinica di “sindrome influenzale” per renderla omogenea a quella adottata in Europa dall’ECDC (Decisione della Commissione Europea del 28/IV/2008).

Per garantire la massima omogeneità di rilevazione, è fornita una definizione clinica di “sindrome influenzale” che include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori.

Qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di:

almeno uno tra i seguenti **sintomi generali**:

- febbre o febricola;
- malessere/spossatezza;
- mal di testa;
- dolori muscolari;

e, almeno uno tra i seguenti **sintomi respiratori**:

- tosse;
- mal di gola;
- respiro affannoso.

Per la diagnosi clinica di influenza nel bambino è importante considerare quanto indicato per gli adulti tenendo conto che i bambini più piccoli non sono in grado di descrivere la sintomatologia sistemica che invece si può manifestare con irritabilità, pianto e inappetenza. Nel lattante l’influenza è spesso accompagnata da vomito e diarrea e solo eccezionalmente da febbre. Spesso nei bambini in età prescolare occhi arrossati e congiuntivite sono caratteristiche dell’influenza, in caso di febbre elevata. Nel bambino di 1-5 anni la sindrome influenzale si associa frequentemente a laringotracheite e bronchite e a febbre elevata.

Pagina 14 di 18

Figura 1. Allegato 4, facente parte del Protocollo Operativo INFLUNET - Stagione influenzale 2014-2015.

³ Ministero della salute - Istituto superiore di sanità, *Influnet - Protocollo operativo sorveglianza epidemiologica e virologica - Stagione influenzale 2014-2015*.

DEFINIZIONI DELLA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE

Si propone di seguito, per opportuno riferimento, il testo relativo alla voce “INFLUENZA”, per come riportato alle pagine 64 ed 65 della Decisione della Commissione delle Comunità Europee del 28 aprile del 2008.⁴

Tabella 2. FORME INFLUENZALI (ILI ED IRA) E CLASSIFICAZIONE DEI CASI

INFLUENZA (<i>Virus dell'influenza</i>)		
Criteri clinici		
Qualsiasi persona che presenti almeno una delle seguenti manifestazioni cliniche:		
Sindrome di tipo influenzale (ILI)		
—	Manifestazione improvvisa della sintomatologia	
	E	
—	almeno uno dei seguenti quattro sintomi sistemici:	
	-	febbre o stato febbrile,
	-	sensazione di malessere,
	-	cefalea,
	-	mialgia
	E	
—	almeno uno dei seguenti tre sintomi respiratori:	
	-	tosse,
	-	mal di gola,
	-	dispnea.
Infezione respiratoria acuta (IRA)		
—	Manifestazione improvvisa della sintomatologia	
	E	
—	almeno uno dei seguenti quattro sintomi respiratori:	
	-	tosse,
	-	mal di gola,
	-	dispnea,
	-	coriza,
	E	
—	giudizio medico secondo cui la malattia è dovuta a un'infezione.	
Criteri di laboratorio		
Almeno uno dei seguenti quattro criteri:		
—	isolamento del virus dell'influenza a partire da un campione clinico,	
—	identificazione dell'acido nucleico del virus dell'influenza in un campione clinico,	
—	identificazione dell'antigene del virus dell'influenza in un campione clinico mediante una prova di fluorescenza diretta (DFA),	
—	risposta anticorpale specifica all'influenza.	
Se possibile, è opportuno procedere ad una sottotipizzazione dell'isolato del virus dell'influenza.		
Criteri epidemiologici		
Correlazione epidemiologica mediante trasmissione interumana.		
Classificazione dei casi		
A.	Caso possibile	Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici per la sindrome di tipo influenzale o per l'infezione respiratoria acuta.
B.	Caso probabile	Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici (sindrome di tipo influenzale o IRA) e presenti una correlazione epidemiologica.
C.	Caso confermato	Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici (sindrome di tipo influenzale o IRA) e di laboratorio.

⁴ COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE, DECISIONE DELLA COMMISSIONE del 28 aprile 2008. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32008D0426&from=IT>.

SCHEDA 2

I VIRUS INFLUENZALI

TASSONOMIA E CLASSIFICAZIONE

I virus influenzali appartengono alla famiglia degli *Orthomyxoviridae*, che include virus ad RNA, aventi forma sferica o filamentosa.⁶

Va qui evidenziato, che - in base alla classificazione dell'ICTV - la famiglia *Orthomyxoviridae* fa parte di un gruppo di 77 famiglie, che a tutt'oggi non sono state incluse in nessun ordine.

Home | Contact

International Committee on Taxonomy of Viruses
VIROLOGY DIVISION - IUMS

The ICTV | Taxonomy | FAQ | Files and Discussions | News and Information | ICTV Directory

Taxa name search: Search Reset

Select to search across all ICTV releases

No matching results

Virus Taxonomy: 2013 Release [? How do I use the taxonomy tree?](#)

EC 45, Edinburgh, July 2013;
Email ratification 2014 (MSL #28)

Order: <i>Caudovirales</i>	(3 Families) < history >
Order: <i>Herpesvirales</i>	(3 Families) < history >
Order: <i>Ligamenvirales</i>	(2 Families) < history >
Order: <i>Mononegavirales</i>	(5 Families) < history >
Order: <i>Nidovirales</i>	(4 Families) < history >
Order: <i>Picornavirales</i>	(5 Families) < history >
Order: <i>Tymovirales</i>	(4 Families) < history >
Virus families not assigned to an order	(77 Families) < history >

Copyright © 2014, International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). All rights reserved.

Figura 3. ICTV - VIRUS TAXONOMY 2013. ORTHOMYXOVIRIDAE.

Secondo la classificazione dell'ICTV (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) la famiglia *Orthomyxoviridae* comprende sei generi.

Family: <i>Orthomyxoviridae</i>	(6 Genera) < history >
Genus: <i>Influenzavirus A</i>	(1 Species) < history >
Genus: <i>Influenzavirus B</i>	(1 Species) < history >
Genus: <i>Influenzavirus C</i>	(1 Species) < history >
Genus: <i>Isavirus</i>	(1 Species) < history >
Genus: <i>Quaranjavirus</i>	(2 Species) < history >
Genus: <i>Thogotovirus</i>	(2 Species) < history >

Figura 4. ICTV – GENERI DELLA FAMIGLIA DELLE ORTHOMYXOVIRIDAE.

⁶ ASP CZ, *Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v*, ottobre 2009.

La *famiglia* è divisa in 6 *generi*:

- ❑ *Influenzavirus A* :
comprendente una sola specie: *Influenza A virus*
- ❑ *Influenzavirus B* :
comprendente una sola specie: *Influenza B virus*
- ❑ *Influenzavirus C* :
comprendente una sola specie: *Influenza C virus*
- ❑ *Isavirus* :
comprendente una sola specie: *Infectious salmon anemia virus (ISAV)*
- ❑ *Quaranjavirus* :
comprendente due specie: *Johnston Atoll virus*
Quaranfil virus
- ❑ *Togothovirus*:
comprendente due specie: *Dohri virus*
Togotho virus

Family: Orthomyxoviridae		(6 Genera) < history >
Genus: Influenzavirus A		(1 Species) < history >
★ Species: Influenza A virus		< history >
Genus: Influenzavirus B		(1 Species) < history >
★ Species: Influenza B virus		< history >
Genus: Influenzavirus C		(1 Species) < history >
★ Species: Influenza C virus		< history >
Genus: Isavirus		(1 Species) < history >
★ Species: Infectious salmon anemia virus		< history >
Genus: Quaranjavirus		(2 Species) < history >
Species: Johnston Atoll virus		< history >
★ Species: Quaranfil virus		< history >
Genus: Thogotovirus		(2 Species) < history >
Species: Dohri virus		< history >
★ Species: Thogoto virus		< history >

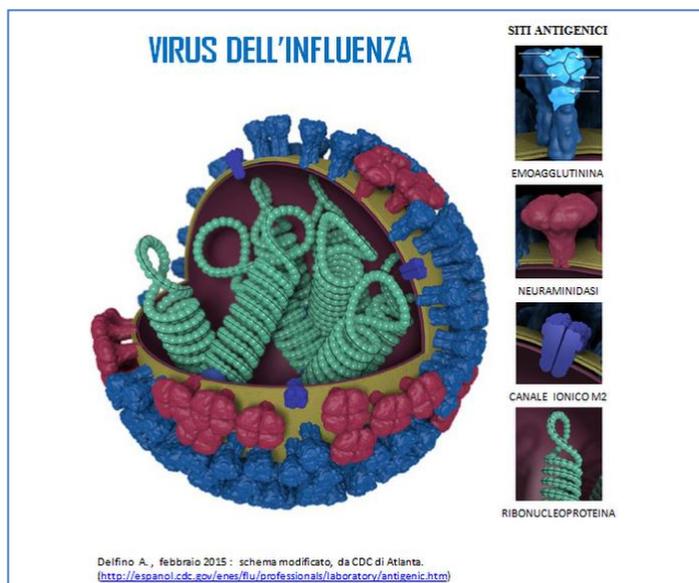
Figura 5. ICTV – GENERI E SPECIE DELLA FAMIGLIA DELLE ORTHOMYXOVIRIDAE.

STRUTTURA E DIFFUSIONE DEI VIRUS INFLUENZALI

VIRUS A

Il *virus dell'influenza A* è costituito da 8 frammenti di RNA (ovvero ARN) a singolo filamento, codificanti, secondo alcuni autori, 11 proteine ⁷ e secondo altre fonti, fino a 12-14 proteine.

Figura 6. Virus influenzale
(immagine modificato: da CDC)



I virus dell'influenza A sono suddivisi in sottotipi, in base alle due proteine superficiali del virus: emoaagglutina (H) e neuraminidasi (N). ^{(6) (14)}

Secondo il CDC di Atlanta ci sono 18 diversi sottotipi di *emoagglutina* (che vanno da H1 a H18) ed 11 diversi sottotipi di *neuraminidasi* (che vanno da N1 a N11). ⁽¹⁴⁾

Anche altre fonti riportano una classificazione dei virus dell'influenza A comprendente **18 sottotipi HA (H1-H18)** ed **11 sottotipi NA (N1-N11)**, determinati sulla base delle differenze antigeniche delle glicoproteine superficiali HA e NA. ⁸

Complessivamente, in definitiva, sono note **18 varietà antigeni** di emoaagglutina (indicate con le sigle da H1 a H15) ed **11 varietà di neuraminidasi** (indicate con le sigle da N1 a N11), che possono essere presenti in diverse combinazioni nei diversi sottotipi di virus.

Tutti i *sottotipi HA* conosciuti del virus dell'influenza A sono presenti negli uccelli acquatici, e per alcuni di essi, tra cui i sottotipi *H1, H2, H3, H5, H7* ed *H9*, è stata segnalata la capacità di infettare l'uomo. ⁹

È stata segnalata la trasmissione diretta dell'influenza aviaria A, correlata ai sottotipi virali **H5N1, H7N2, H7N3, H7N7, H9N2, e H10N7**, da parte di volatili domestici all'uomo. ¹⁰

⁷ Zhao J., Ragupathy V., Liu J., Wang X., Vemula S.V., El Mubarak H.S., Ye Z., Landry M.L., Hewlett I., *Nanomicroarray and Multiplex Next-Generation Sequencing for Simultaneous Identification and Characterization of Influenza Viruses*, in *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 21, N.3, 2015 http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/3/14-1169_article.

⁸ idem

⁹ idem

¹⁰ idem

I virus influenzali A sono presenti, oltre che nella specie umana, anche in numerose altre specie animali come uccelli selvatici e domestici (anatre, polli, tacchini), cavalli, suini, balene, etc. ⁽⁶⁾

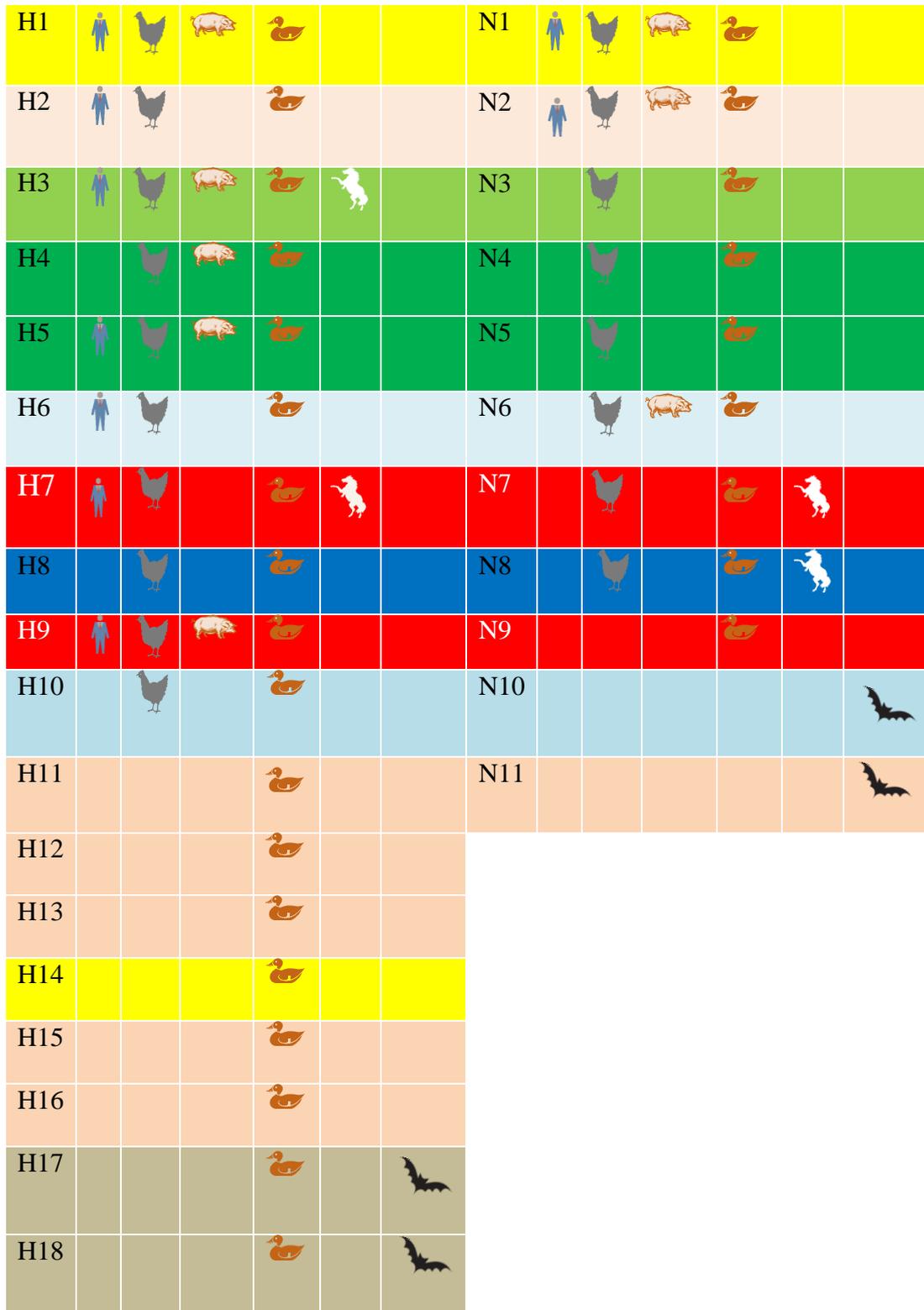


Figura 7. Virus influenzali di tipo A: sottotipi antigenici dell'EMOAGGLUTININA (H) e della NEURAMINIDASI (N).
(Schema elaborato da Arcangelo Delfino, febbraio 2015).

VIRUS B

Il *virus dell'influenza B* è costituito da 8 frammenti di RNA a singolo filamento ovvero a singola elica. **Il segmento 7 del genoma del virus della Influenza B, codifica solo la proteina M_1 .**⁽¹²⁾

La **proteina M_1** è però sostituita da una (glico) proteina (NB), codificata dal *segmento 6* del genoma (che codifica anche la NA) di analogo significato funzionale.⁽¹²⁾

Il virus dell'Influenza B è quasi esclusivamente un patogeno umano ed è meno diffuso del virus dell'influenza A.

I soli animali conosciuti suscettibili al virus B, oltre all'uomo, sono i pinnipedi (foche).¹¹

I virus dell'influenza B non sono divisi in sottotipi, ma possono essere suddivisi in ulteriori lineaggi e ceppi.⁽¹⁴⁾

Secondo il CDC di Atlanta, i ***virus dell'influenza B attualmente circolanti*** appartengono ad uno dei due lineaggi seguenti : B / Yamagata e B / Victoria.^{(14) 12}

VIRUS C

Il ***virus dell'influenza C*** ha un genoma formato da **7 segmenti** (o frammenti) di **RNA a singolo filamento** e manca del segmento che codifica la neuraminidasi (NA).¹³

In compenso, l'**emoagglutinina** del virus, ovvero l'*Hemmagglutinin-esterase-fusion* (HEF), è una proteina multifunzionale, con attività sia emoagglutinante che neuraminidasica.¹⁴

Le infezioni provocate da *virus di tipo C* causano patologie respiratorie lievi e si ritiene che non siano in grado di causare delle epidemie.⁽¹⁴⁾

FONTI ESSENZIALI:	
⁽⁶⁾	ASP CZ, <i>Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v</i> , ottobre 2009.
⁽¹²⁾	La Placa M., <i>Principi di microbiologia medica</i> , X ed., Società Editrice Esculapio, 2005.
⁽¹⁴⁾	CDC, Influenza (Flu) <i>Types of Influenza Viruses</i> , http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm

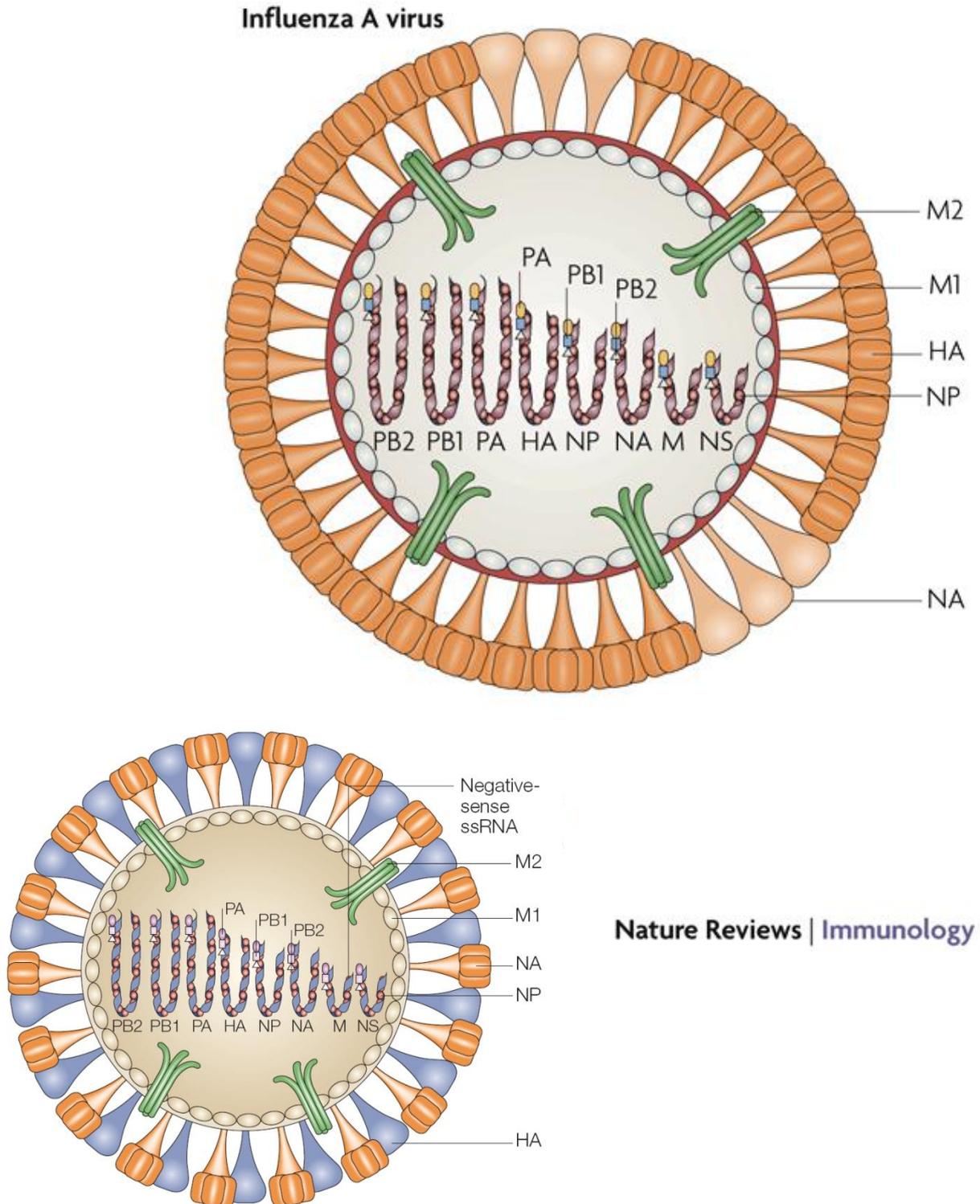
¹¹ Osterhaus A., Rimmelzwaan G., Martina B., Bestebroer T., Fouchier R., *Influenza B virus in seals*. in *Science*, vol. 288, 2000, pp. 1051–1053.

¹² CDC, *Influenza (Flu), Types of Influenza Viruses*, Page last reviewed: August 19, 2014 Page last updated: August 19, 2014, <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> [Influenza B viruses are not divided into subtypes, but can be further broken down into lineages and strains. Currently circulating influenza B viruses belong to one of two lineages: B/Yamagata and B/Victoria].

¹³ La Placa M., *Principi di microbiologia medica*, X ed., Società Editrice Esculapio, 2005. [Il virus della **Influenza C** ha un genoma formato da 7 segmenti di RNA e manca del segmento che codifica NA. Però l'emoagglutinina (HEF) del virus è una proteina multifunzionale con attività emoagglutinante e neuraminidasica].

¹⁴ idem

BIOLOGIA MOLECOLARE DEI VIRUS INFLUENZALI



Nature Reviews | Immunology

Figura 8. Virione del virus influenzale di tipo A.

Figura modificata da: 2005 Nature Publishing Group, www.nature.com

Influenza B virus

Molecular biology

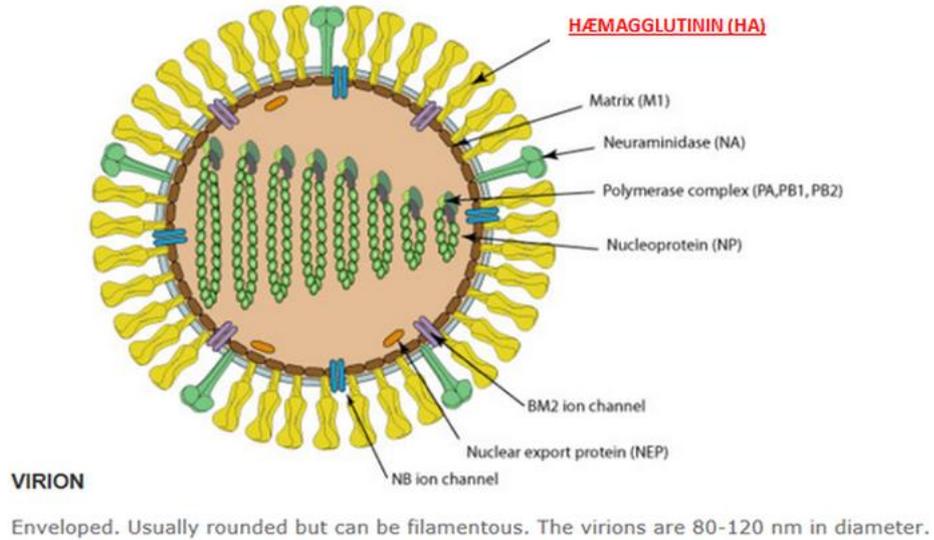


Figura 9. Virione del virus influenzale di tipo B.

Modificata da: ViralZone, http://viralzone.expasy.org/all_by_species/6.html

Influenza C virus

Molecular biology

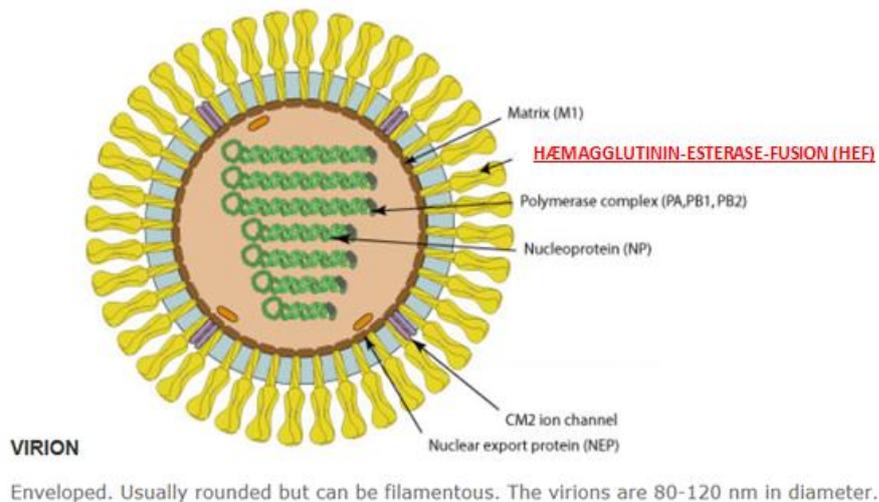


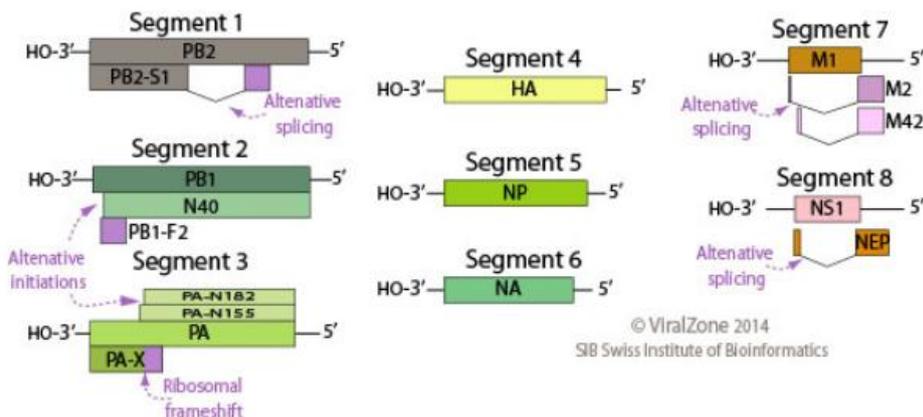
Figura 10. Virione del virus influenzale di tipo C.

Modificata da: ViralZone, http://viralzone.expasy.org/all_by_species/6.html

GENOMA DEI VIRUS INFLUENZALI

VIRUS A

GENOME



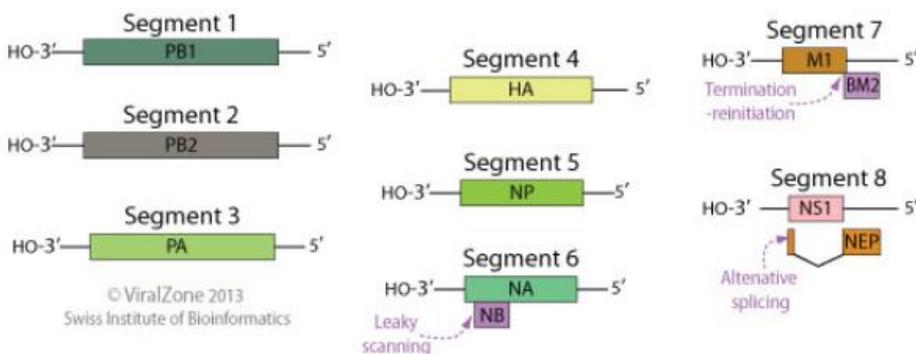
Segmented ssRNA(-) linear genome, encapsidated by nucleoprotein (NP). Contains 8 segments coding for 12-14 proteins depending on strains. Segments size range from 890 to 2,341nt. Genome total size is 13.5Kb

Figura 11. Genoma del virus influenzale di tipo A.

Modificata da: ViralZone, http://viralzone.expasy.org/all_by_species/6.html

VIRUS B

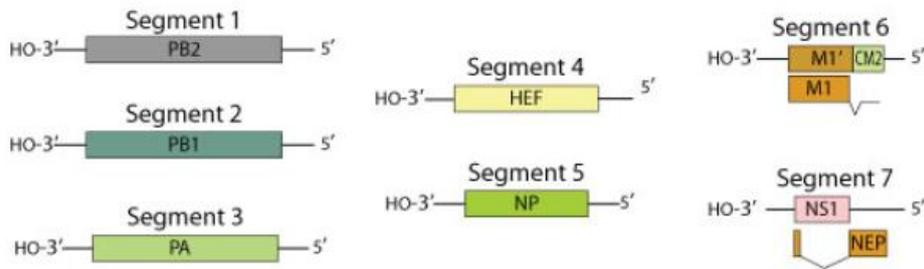
GENOME



segmented ssRNA(-) linear genome, encapsidated by nucleoprotein (NP) Contains 8 segments coding for 11 proteins. Segments size range from 890 to 2,341nt. Genome total size is 13.5Kb

Figura 12. Genoma del virus influenzale di tipo B.

Modificata da: ViralZone, http://viralzone.expasy.org/all_by_species/6.html

VIRUS C**GENOME**

segmented ssRNA(-) linear genome, encapsidated by nucleoprotein (NP) Contains 7 segments coding for 9 proteins. Segments size range from 0.9 to 2.3 kb. Genome total size is about 10 Kb

Figura 13. Genoma del virus influenzale di tipo C.

Modificata da: ViralZone, http://viralzone.expasy.org/all_by_species/6.html

IL VIRIONE INFLUENZALE

Il virus dell'Influenza, come abbiamo detto, comprende tre generi: A, B e C, differenti per caratteristiche antigeniche e di organizzazione del virione.

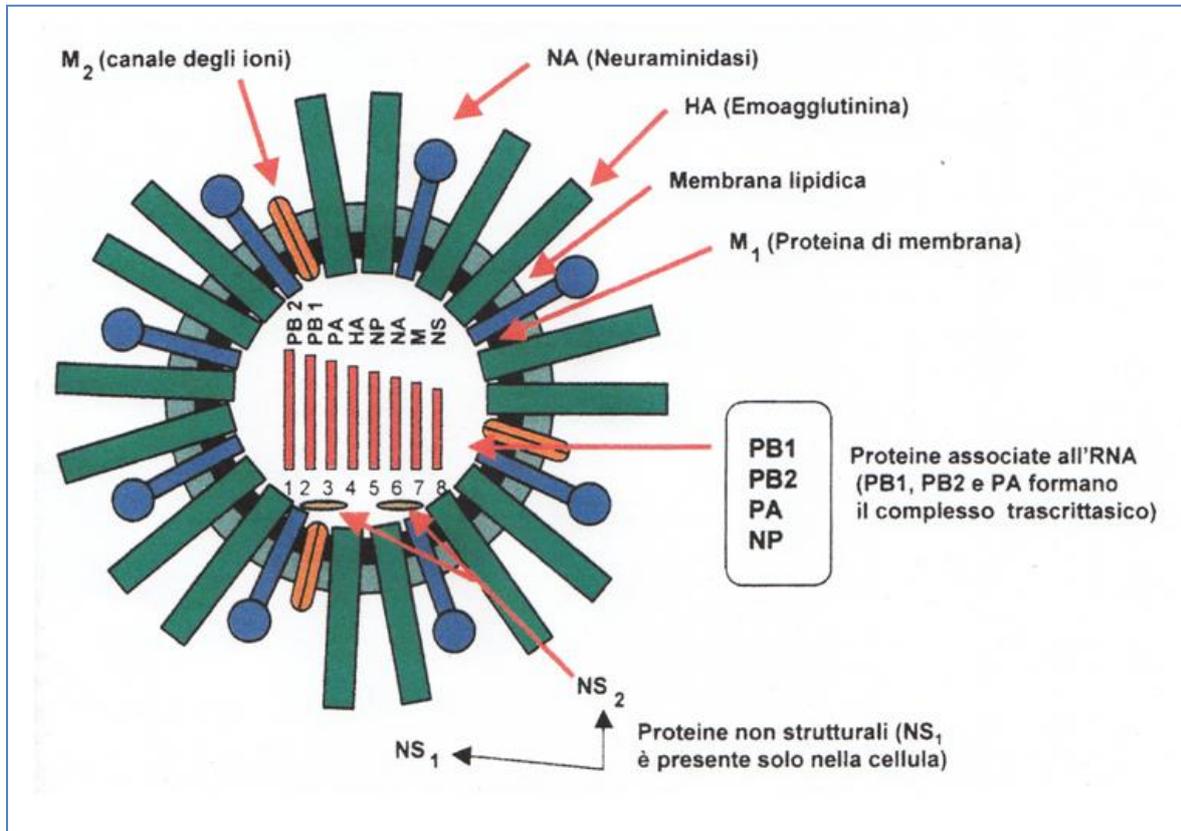


Figura 14. Rappresentazione schematica del virione del virus A.
(tratto da La Placa, op. cit.)

VIRUS A

Come schematizzato nella Fig.1, il virione del virus della *Influenza A*, ha di norma una forma sferica ed è provvisto di un involucro lipidico (*envelope*), in cui sono inseriti due tipi di (glico)proteine (peplomeri) virus specifiche: l'*emoagglutinina* (contrassegnata con la sigle HA o più semplicemente H) e la *neuraminidasi* (contrassegnata con le sigle NA o più semplicemente N).

È presente pure un terzo tipo di peplomero, costituito da una piccola quantità di *proteina M₂*, che forma un canale in grado di consentire il passaggio di ioni.¹⁵

All'interno della *membrana lipidica* si trova la *proteina di membrana M₁*, ovvero la « *matrice* », che racchiude il *genoma virale*.¹⁶

¹⁵ ASP CZ, *Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v*, ottobre 2009.

¹⁶ La Placa M., *Principi di microbiologia medica*, X ed., Società Editrice Esculapio, 2005.

Il **genoma** è formato da **otto segmenti** (*minicromosomi*) di **RNA monocatenario a polarità negativa** (composto da un numero di nucleotidi compreso tra 890 e 2.841 e che nello schema sono indicati secondo una sequenza corrispondente alle diverse dimensioni).⁽¹²⁾

Detti segmenti sono legati ad un certo numero di molecole di **nucleo-proteina (NP)** (una proteina con elevata affinità per l'RNA), in modo da formare altrettanti **complessi ribonucleoproteici (RNP)** (ovvero complessi nucleocapsidici) e ad alcune molecole di tre diverse proteine, vale a dire PB1, PB2 e PA, che formano le subunità della *RNA-polimerasi-RNA-dipendente* virus-specifica (*complesso trascrittasi*).⁽¹²⁾

Nello schema riportato nella Figura 13, sono indicati anche gli otto segmenti del genoma e le proteine codificate dai singoli segmenti.

Per quanto concerne i singoli *segmenti del virus A* e le rispettive attività di codifica riportiamo la seguente Tabella 3.

Tabella 3. Minicromosomi del virus A e relativa attività di codifica proteica.

Segmento	Sigla	Attività di codifica
1	PB2	codifica per un frammento di RNA polimerasi
2	PB1	codifica per un frammento di RNA polimerasi
3	PA	codifica per un frammento di RNA polimerasi
4	HA	codifica per l'emoagglutina. L' <i>emoagglutina</i> è l'antirecettore, che lega il virione ai residui di acido sialico (recettore) presenti nelle glicoproteine e nei glicolipidi di membrana delle cellule. ⁽¹²⁾ Poiché le glicoproteine e i glicolipidi di membrana sono presenti anche sui globuli rossi, l'antirecettore conferisce al virus la capacità di legarsi alla superficie delle emazie di varie specie animali, con le conseguenti proprietà «emoagglutinanti». ⁽¹²⁾
5	NP	codifica per le nucleoproteine virali.
6	NA	codifica per la neuroaminidasi , un enzima in grado di scindere le molecole di acido sialico. La <i>neuraminidasi</i> ha il compito di impedire, che il virione venga «neutralizzato» dal legame con l'acido sialico presente nelle glicoproteine del muco, che si trova a protezione della superficie delle mucose respiratorie, consentendone il contatto con la superficie delle cellule dell'epitelio mucoso. ⁽¹²⁾ Ha una funzione di rilievo, anche nella liberazione dei virioni neoformati, vista la sua capacità di idrolizzare i residui di acido sialico, che possono saldare i virioni alle membrane cellulari. ⁽¹²⁾
7	M	Il segmento 7 codifica per le due proteine di matrice: vale a dire, la proteina M ₁ e la proteina M ₂ . ⁽¹²⁾
8	NS	Il segmento 8 codifica per due proteine denominate rispettivamente NS ₁ e NS ₂ (NS = non strutturale) il cui significato, chiarito solo di recente, sembra sia quello di consentire l'esportazione nucleo-citoplasmatica di molecole di RNA genomico, evitandone la elaborazione (<i>splicing</i>) ad opera degli spliceosomi nucleari. ⁽¹²⁾ Le due proteine NS sono presenti abbondantemente nella cellula infetta, ed almeno una piccola parte di NS ₂ sembra anche associata al virione. ⁽¹²⁾

VIRUS B

Il *virus dell'influenza B* ha un genoma formato da 8 *segmenti* (o frammenti) di RNA a singolo filamento.

Il *segmento 7* del genoma del *virus della Influenza B*, codifica solo la *proteina M₁*.⁽¹²⁾

In compenso la *proteina M₁* è però sostituita da una **(glico) proteina (NB)**, codificata dal *segmento 6* del genoma (che codifica anche la NA) di analogo significato funzionale.⁽¹²⁾

VIRUS C

Il *virus dell'influenza C* ha un genoma formato da 7 *segmenti* (o frammenti) di RNA a singolo filamento e manca del *segmento* che codifica la neuraminidasi (NA).⁽¹²⁾

In compenso, il virus è provvisto di un particolare tipo di **emoagglutinina**, denominato l'***Hæmagglutinin-esterase-fusion (HEF)***, che equivale ad una proteina multifunzionale, dotata di attività sia *emoagglutinante* che *neuraminidasica*.

Tabella 4. Minicromosomi del virus C e relativa attività di codifica proteica.

Segmento	Sigla	Attività di codifica
1	PB2	codifica per un frammento della RNA polimerasi
2	PB1	codifica per un frammento della RNA polimerasi
3	PA	codifica per un frammento della RNA polimerasi
4	HEF	<i>Hæmagglutinin-esterase-fusion (HEF)</i> è una proteina multifunzionale, dotata di attività sia <i>emoagglutinante</i> che <i>neuraminidasica</i> .
5	NP	codifica per le nucleoproteine virali.
6	M	codifica per la proteina M ₁
7	NS	codifica per la proteina NS ₁

FONTI ESSENZIALI:	
⁽⁶⁾	ASP CZ, <i>Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v</i> , ottobre 2009.
⁽¹²⁾	La Placa M., <i>Principi di microbiologia medica</i> , X ed., Società Editrice Esculapio, 2005.

SCHEDA 3
EZIO - PATOGENESI
DELL'INFLUENZA

EZIOLOGIA

Gli agenti eziologici dell'influenza sono rappresentati da *tre tipi* di *virus influenzale*:¹⁷

- ❑ *virus influenzale di tipo A*;
- ❑ *virus influenzale di tipo B*;
- ❑ *virus influenzale di tipo C*;

Più esattamente gli agenti eziologici dell'influenza appartengono ad uno dei *tre generi* seguenti:

- ❑ ***Influenza A virus***
- ❑ ***Influenza B virus***
- ❑ ***Influenza C virus***

Ciascuno dei *tre generi* menzionati comprende una singola *specie*, per cui gli agenti eziologici dell'influenza appartengono - in definitiva - ad una delle *tre specie* di seguito elencate:

- ❑ ***l'Influenzavirus A***, o ***virus dell'influenza A***, ovvero *virus influenzale A*;
- ❑ ***l'Influenzavirus B***, o ***virus dell'influenza B***, ovvero *virus influenzale B*;
- ❑ ***l'Influenzavirus C***, o ***virus dell'influenza C***, ovvero *virus influenzale C*.

Tabella 5. Elementi fondamentali

INFLUENZAVIRUS A
I <i>virus influenzali appartenenti al tipo A</i> vengono ulteriormente suddivisi in <i>sottotipi</i> , in base alla combinazione delle diverse proteine virali di superficie. ⁽⁵⁾ Tra i numerosi sottotipi dei <i>virus influenzali A</i> , attualmente stanno circolando tra gli esseri umani i <i>sottotipi A (H1N1)</i> e <i>A (H3N2)</i> . ⁽⁵⁾
INFLUENZAVIRUS B
I <i>virus influenzali appartenenti al tipo B</i> non sono suddivisi in sottotipi, ma possono essere suddivisi in ulteriori lineaggi e ceppi. ⁽¹⁴⁾ Secondo il CDC di Atlanta, i <i>virus dell'influenza B attualmente circolanti</i> appartengono ad uno dei due lineaggi seguenti : <i>B / Yamagata</i> e <i>B / Victoria</i> . ^{(14) 18}
INFLUENZAVIRUS C
I <i>casi di influenza di tipo C</i> compaiono molto meno frequentemente, rispetto a quelli causati da virus appartenenti ai <i>tipi A e B</i> . ⁽⁵⁾ Questo è il motivo, per il quale solo i <i>virus influenzali A e B</i> figurano nella composizione dei vaccini contro l'influenza stagionale. ⁽⁵⁾

¹⁷ WHO, Media centre, *Influenza (Seasonal)*, *Fact sheet N° 211*, March 2014 [Seasonal influenza is an acute viral infection caused by an influenza virus. There are 3 types of seasonal influenza viruses – A, B and C. Type A influenza viruses are further classified into subtypes according to the combinations of various virus surface proteins. Among many subtypes of influenza A viruses, influenza A(H1N1) and A(H3N2) subtypes are currently circulating among humans. Influenza viruses circulate in all parts of the world. Type C influenza cases occur much less frequently than A and B. That is why only influenza A and B viruses are included in seasonal influenza vaccines].

¹⁸ CDC, *Influenza (Flu)*, *Types of Influenza Viruses*, Page last reviewed: August 19, 2014 Page last updated: August 19, 2014, <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> [Influenza B viruses are not divided into subtypes, but can be further broken down into lineages and strains. Currently circulating influenza B viruses belong to one of two lineages: B/Yamagata and B/Victoria].

DIFFUSIONE GEOGRAFICA

I virus influenzali circolano *in tutte le regioni del mondo*.⁽⁵⁾

STAGIONALITÀ DEI VIRUS

In Europa, l'influenza si presenta con *epidemie annuali* durante la *stagione invernale*.⁽¹⁾

Casi sporadici possono presentarsi, *anche al di fuori delle consuete stagioni influenzali*, sebbene nei *mesi estivi* l'incidenza sia molto bassa.¹⁹

VIRUS CIRCOLANTI (STAGIONE 2014-2015)

Secondo i CDC di Atlanta, attualmente stanno circolando tre tipi di virus:^{20, 21}

- ❑ i virus dell'influenza A (H1N1)
- ❑ i virus dell'influenza A (H3N2)
- ❑ i virus dell'influenza B.

In base a quanto affermato dall'OMS, i *virus dell'influenza A attualmente circolanti* appartengono i ai *sottotipi A (H1N1)* ed *A (H3N2)*.⁽⁵⁾

Secondo il CDC di Atlanta, i *virus dell'influenza B attualmente circolanti* appartengono ai due lineaggi *B / Yamagata* e *B / Victoria*.⁽¹⁴⁾²²

CARATTERIZZAZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI

Proponiamo, di seguito, alcuni dati riportati dai CDC di Atlanta.²³

Influenza Virus Characterization *:
CDC has characterized 809 influenza viruses [21 A(H1N1)pdm09, 634 A(H3N2), and 154 influenza B viruses] collected by U.S. laboratories since October 1, 2014.

Influenza A Virus [655]	
A (H1N1)pdm09 [21]:	All 21 H1N1 viruses tested were characterized as A/California/7/2009-like, the influenza A (H1N1) component of the 2014-2015 Northern Hemisphere influenza vaccine.

¹⁹ Ministero della Salute, *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015*.

²⁰ CDC, *Influenza (Flu). What You Should Know for the 2014-2015 Influenza Season*, Page last updated: February 12, 2015, <http://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2014-2015.htm> [Three kinds of flu viruses commonly circulate among people today: influenza A (H1N1) viruses, influenza A (H3N2) viruses, and influenza B viruses.].

²¹ CDC, *Influenza. Lo que debe saber sobre la temporada de influenza 2014-2015*, Esta página fue modificada el: 12 de febrero de 2015, <http://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/season/flu-season-2014-2015.htm> [En este momento, circulan tres tipos de virus de la influenza comunes entre las personas: los virus de la influenza A (H1N1), de la influenza A (H3N2) y los de la influenza B.].

²² CDC, *Influenza (Flu), Types of Influenza Viruses*, op.cit. [Influenza B viruses are not divided into subtypes, but can be further broken down into lineages and strains. Currently circulating influenza B viruses belong to one of two lineages: B/Yamagata and B/Victoria].

²³ CDC, *FluView, A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division, 2014-2015 Influenza Season . Week 5 ending February 7, 2015*. http://www.cdc.gov/flu/weekly/pdf/External_F1505.pdf .

A (H3N2) [634]:	199 (31.4%) of the 634 H3N2 viruses tested have been characterized as A/Texas/50/2012-like, the influenza A (H3N2) component of the 2014-2015 Northern Hemisphere influenza vaccine. 435 (68.6%) of the 634 viruses tested showed either reduced titers with antiserum produced against A/Texas/50/2012 or belonged to a genetic group that typically shows reduced titers to A/Texas/50/2012. Among viruses that showed reduced titers with antiserum raised against A/Texas/50/2012, most were antigenically similar to A/Switzerland/9715293/2013, the H3N2 virus selected for the 2015 Southern Hemisphere influenza vaccine. A/Switzerland/9715293/2013 is related to, but antigenically and genetically distinguishable from, the A/Texas/50/2012 vaccine virus. A/Switzerland-like H3N2 viruses were first detected in the United States in small numbers in March of 2014 and began to increase through the spring and summer.
------------------------	--

Influenza B Virus [154]	
107 (69.5%) of the influenza B viruses tested belong to B/Yamagata/16/88 lineage and the remaining 47 (30.5%) influenza B viruses tested belong to B/Victoria/02/87 lineage.	
Yamagata Lineage [107]:	100 (93.4%) of the 107 B/Yamagata-lineage viruses were characterized as B/Massachusetts/2/2012-like, which is included as an influenza B component of the 2014-2015 Northern Hemisphere trivalent and quadrivalent influenza vaccines. Seven (6.6%) of the B/Yamagata-lineage viruses tested showed reduced titers to B/Massachusetts/2/2012
Victoria Lineage [47]:	43 (91.5%) of the 47 B/Victoria-lineage viruses were characterized as B/Brisbane/60/2008-like, the virus that is included as an influenza B component of the 2014-2015 Northern Hemisphere quadrivalent influenza vaccine. Four (8.5%) of the B/Victoria-lineage viruses tested showed reduced titers to B/Brisbane/60/2008.

* CDC routinely uses hemagglutination inhibition (HI) assays to antigenically characterize influenza viruses year-round to compare how similar currently circulating influenza viruses are to those included in the influenza vaccine, and to monitor for changes in circulating influenza viruses. However, a portion of recent influenza A (H3N2) viruses do not grow to sufficient hemagglutination titers for antigenic characterization by HI. For many of these viruses, CDC is also performing genetic characterization to infer antigenic properties.

FONTI ESSENZIALI:	
⁽⁵⁾	WHO. Media centre, <i>Influenza (Seasonal)</i> , Fact sheet N.211, March 2014.
⁽⁶⁾	ASP CZ, <i>Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v</i> , ottobre 2009.
⁽¹²⁾	La Placa M., <i>Principi di microbiologia medica</i> , X ed., Società Editrice Esculapio, 2005.
⁽¹⁴⁾	CDC, <i>Influenza (Flu)</i> , <i>Types of Influenza Viruses</i> , http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm

PATOGENESI

Come ben sappiamo, il *virus influenzale* viene trasmesso - essenzialmente - attraverso *minuscole particelle*, che si presentano sotto forma di *goccioline*, *contenenti i virus*.

Dette particelle vengono espulse nell'aria, dalle persone infettate dal virus influenzale, attraverso la *tosse* o lo *starnuto* o la *fonazione*.

Una volta disseminate nell'aria, queste *minuscole particelle* possono approdare, per contatto diretto o indiretto o per droplet, sulla superficie delle mucose *della bocca* o del *naso di persone*, che si trovano in prossimità della fonte di disseminazione.

Si ha così l'incontro dell'organismo umano con i virus influenzali, con la fissazione dei virus alle cellule epiteliali delle mucose, mediata dall'azione dell'emoagglutinina (HA) virale.

Riportiamo, di seguito, un'immagine, tratta da un documento dei CDC di Atlanta, che ci mostra in maniera schematica la fase iniziale di interazione, che interviene tra un esemplare di virus influenzale ed una cellula delle vie respiratorie.²⁴

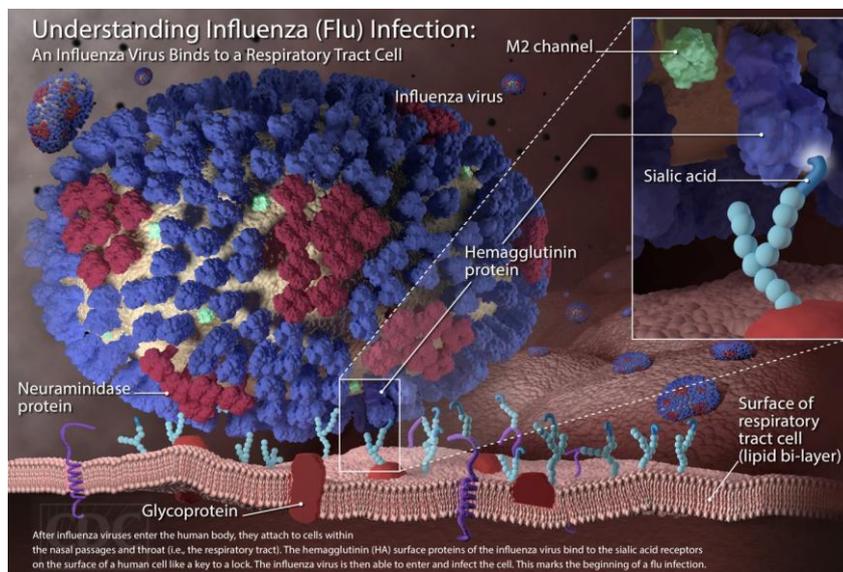


Figura 15. Schema dell'interazione tra l'emoagglutinina virale e l'acido sialico della cellula ospite.
(tratto da CDC: <http://www.cdc.gov/flu/images.htm>)

In realtà, la **emoagglutinina** virale si confronta in maniera per così dire “esclusiva” con i recettori, costituiti dall'**acido sialico**, che son posti sulla superficie delle cellule delle vie respiratorie umane.

La struttura dell'emoagglutinina (HA) del virus influenzale ha difatti una **forma complementare** a quella dei recettori di acido sialico della cellula umana, comportandosi di fatto come una chiave concepita per interagire con una specifica serratura.

Una volta, che la chiave entra nella serratura, il virus influenzale può fare il suo ingresso nell'organismo, provocando la contestuale infezione della cellula.

INFEZIONE

L'infezione si contrae, come abbiamo visto, dopo l'arrivo sulle mucose delle prime vie aeree del virus presente nell'aria (infezione aerogena) o veicolato dalle mani, in seguito al contatto con superfici od oggetti contaminati.^{(5) (12)}

La trasmissione aerogena, assieme ad una certa capacità di sopravvivenza dei virus nell'ambiente favoriscono la propagazione dell'infezione, che in particolari circostanze (popolazione con scarsa o assente immunità nei confronti dei virus in circolazione) può assumere caratteri epidemici o, addirittura, di pandemia.⁽¹²⁾

²⁴ CDC, Influenza (Flu), *Images of Influenza Viruses. Understanding Influenza (Flu) Infection: An Influenza Virus Binds to a Respiratory Tract Cell*, Page last updated: August 15, 2014, <http://www.cdc.gov/flu/images.htm>.

L'infezione ha un breve *periodo di incubazione* (1-2 giorni) e, di norma, tende a risolversi spontaneamente nell'arco di 5-7 giorni.⁽¹²⁾

Per dovere di completezza, va ricordato, come il danno arrecato all'epitelio vibratile dell'albero bronchiale possa favorire l'instaurarsi di *sovra-infezioni batteriche* (che, in epoca pre-antibiotica, sono state - molto verosimilmente - tra le cause principali dell'elevata mortalità associata alle diverse pandemie).⁽¹²⁾

IMMUNITÀ

La guarigione dell'infezione conferisce una *solida immunità* nei confronti del virus infettante, purtroppo abilmente bypassata dai fenomeni della deriva antigenica e della sostituzione antigenica.

L'immunità è prevalentemente di tipo umorale e vi svolgono un ruolo fondamentale gli *anticorpi diretti contro l'emoagglutinina virale* (che, come abbiamo visto, corrisponde all'*antirecettore virale*) e, tra questi, gli *anticorpi di tipo IgA*, che vengono secreti in corrispondenza della superficie delle mucose respiratorie.⁽¹²⁾

ANTIGENIC DRIFT (DERIVA ANTIGENICA) (vedi figura 15)

In realtà, nonostante l'*immunità*, conquistata col superamento dell'infezione e con l'avvenuta guarigione, *più o meno estesi episodi epidemici*, causati da *virus influenzali A e B*, si verificano periodicamente, per la comparsa di *ceppi virali*, che risultano neutralizzati meno efficacemente dagli anticorpi presenti nella popolazione, a causa di **mutazioni** responsabili di modificazioni strutturali anche modeste, ma antigenicamente significative, a carico delle proteine del peplos, ed, in particolare, dell'emoagglutinina (HA).^{(5), (12)}

Tale fenomeno, conosciuto come *antigenic drift* (o *deriva antigenica*), interessa essenzialmente i virus influenzali A e B.⁽⁵⁾

Nel caso dei *virus influenzali C* la deriva antigenica non sembra essere rilevante, presentandosi del tutto occasionalmente e con scarsa diffusione nell'ambito della popolazione.⁽¹²⁾

ANTIGENIC SHIFT (SOSTITUZIONE ANTIGENICA) (vedi figura 16)

Per quanto concerne i virus *influenzali A*, va sottolineato, che si possono occasionalmente riscontrare nel contesto della popolazione umana *stipiti virali totalmente "nuovi"*, caratterizzati da *modificazioni antigeniche rilevanti*, legate alla comparsa di sottotipi di emoagglutinina o neuraminidasi (o ambedue), *totalmente nuovi e del tutto differenti* rispetto ai sottotipi presenti nei virus in precedenza circolanti.^{(5) (12)}

Tale fenomeno viene detto *antigenic shift* (o *sostituzione antigenica totale*).

La sostituzione totale (*shift*) dell'emoagglutinina e/o della neuraminidasi in un *virus influenzale A* è la conseguenza di un fenomeno di **riassortimento genomico**, che di norma si verifica fra un *virus influenzale A umano* ed un *virus influenzale A animale* (in genere di origine aviaria), che si trovino ad infettare simultaneamente uno stesso organismo.⁽¹²⁾

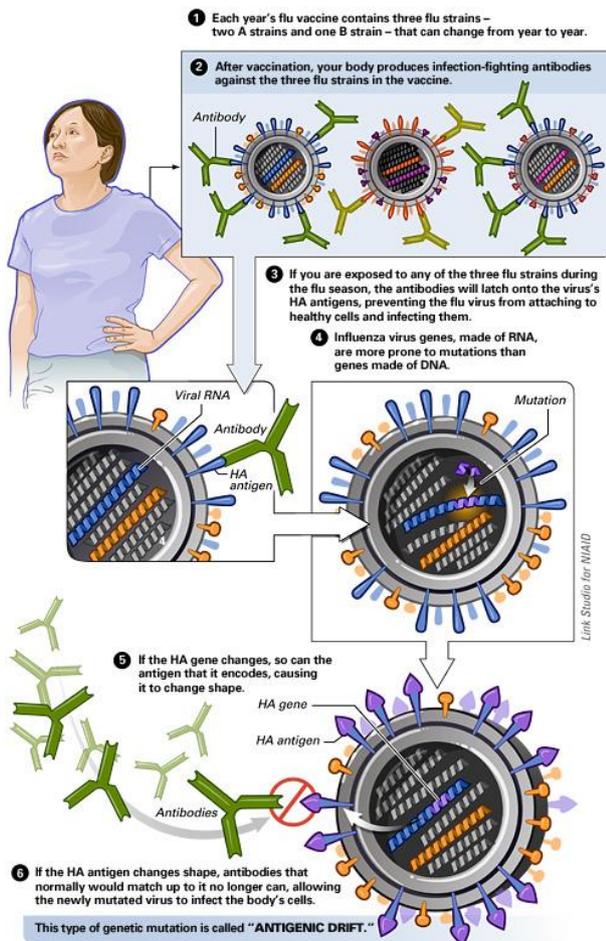


Figura 16. Antigenic Drift
immagine tratta da: NIH-NIAID, USA ²⁵

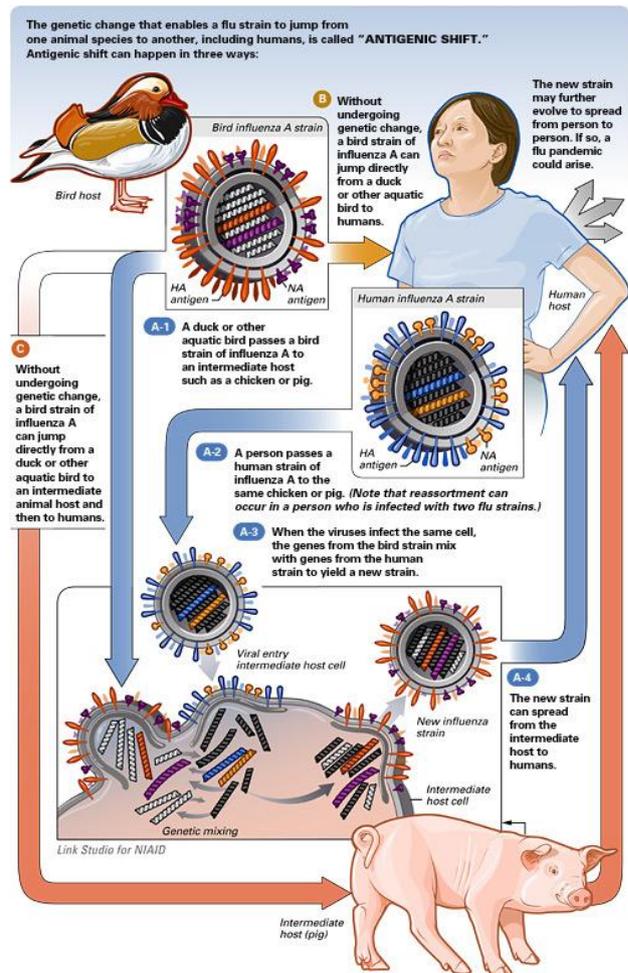


Figura 17. Antigenic Shift
immagine tratta da: NIH-NIAID, USA ²⁶

In pratica, alla base della epidemiologia influenzale, vi è la marcata tendenza di tutti i virus influenzali a mutare, acquisendo cambiamenti nelle proteine di superficie, che consentono loro di aggirare la barriera immunitaria presente nella popolazione, che ha contratto l'infezione negli anni precedenti. ⁽⁵⁾

I cambiamenti possono avvenire, dunque, secondo due distinti meccanismi: ⁽⁵⁾

- Deriva antigenica (*antigenic drift*). Si tratta di una modifica minore delle proteine di superficie del virus. Questo fenomeno riguarda sia i virus A che i B (ma negli A avviene in modo più marcato e frequente) ed è responsabile delle *epidemie stagionali*. In pratica, le nuove "varianti" non vengono riconosciute dal sistema immunitario della maggior parte della popolazione, col risultato che un ampio numero di individui risulta suscettibile al nuovo ceppo.
- Spostamento antigenico (*antigenic shift*). È un fenomeno, che interessa esclusivamente i *virus influenzali di tipo A* e consiste nella comparsa nella popolazione di un nuovo *ceppo virale*, completamente diverso da quelli precedentemente circolanti.

²⁵ NIH - NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), *Flu (Influenza). Antigenic Drift*, Last Updated January 14, 2011, <http://www.niaid.nih.gov/topics/Flu/Research/basic/Pages/AntigenicDriftIllustration.aspx>

²⁶ idem: <http://www.niaid.nih.gov/topics/Flu/Research/basic/Pages/AntigenicShiftIllustration.aspx>

INVASIONE E REPLICAZIONE VIRALE

In maniera oltremodo schematica, possiamo suddividere il ciclo riproduttivo del virus, nelle seguenti 7 fasi, per come illustrato nel modello riportato nella Figura 17:

Fase 1: interazione del virus con la membrana cellulare (il virus si lega alla membrana cellulare)

In tutti gli altri mammiferi, incluso l'uomo, il virus influenzale si fissa alla cellula ospite, attraverso specifiche interazioni, che intercorrono tra la propria emagglutinina e l'acido sialico presente sulla superficie delle *cellule epiteliali* delle *fosse nasali*, *del polmone* e *dell'orofaringe*. È il caso di ricordare, che le cellule epiteliali *bronchiolari* ed *alveolari* vengono compromesse solo nei casi gravi.

Negli uccelli, il virus influenzale si fissa alla cellule dell'epitelio intestinale.

Fase 2: ingresso del virus nella cellula ospite grazie a un processo di endocitosi (il virus viene ad essere inglobato nella cellula ospite).²⁷

Fase 3: fusione del rivestimento del virus.

Nell'endosoma così formato, una porzione delle proteine dell'emoagglutinina provoca la fusione del rivestimento del virus con la membrana vacuolare, in modo da favorire il rilascio, nel citoplasma, delle molecole di RNA virale (vRNA) e di altre proteine "accessorie" e di molecole di RNA polimerasi.

Fase 4: liberazione delle molecole di RNA virale.

Fase 5: ingresso delle molecole di RNA virale all'interno del nucleo della cellula ospite.

Fase 6: produzione di particelle virali da parte della cellula.

Fase 7: assemblaggio dei nuovi virus e loro espulsione da parte della cellula.

Le molecole di emagglutinina e di neuraminidasi si portano alla periferia della cellula, raggruppandosi in un rigonfiamento nella membrana cellulare.

Il vRNA e le proteine del nucleocapside virale abbandonano il nucleo ed entrano in questa protuberanza della membrana.

Il virus maturo si distacca dalla cellula ospite, sotto forma di sfera, costituita dalla membrana fosfolipidica dell'ospite, acquisendo attraverso di essa l'emagglutinina e la neuraminidasi.

Dopo il rilascio del nuovo virus influenzale, la cellula ospite muore.

²⁷ Lakadamyali M., Rust M., Babcock H. P., Zhuang X., *Visualizing infection of individual influenza viruses*, August 2003, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC170909/>.

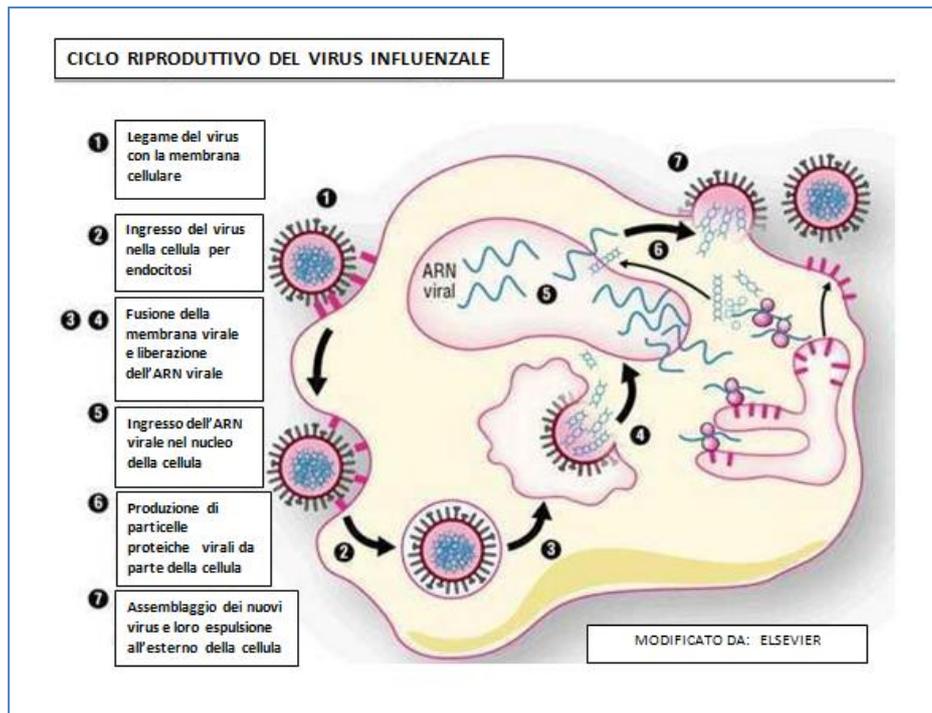


Figura 18. Ciclo riproduttivo del virus influenzale

modificata da: ELSEVIER, <http://phage-t4-tpe.e-monsite.com/pages/i-les-virus/la-replication-des-virus.html>

Si riporta, di seguito, un secondo schema raffigurante le diverse fasi di invasione e di replicazione virale.

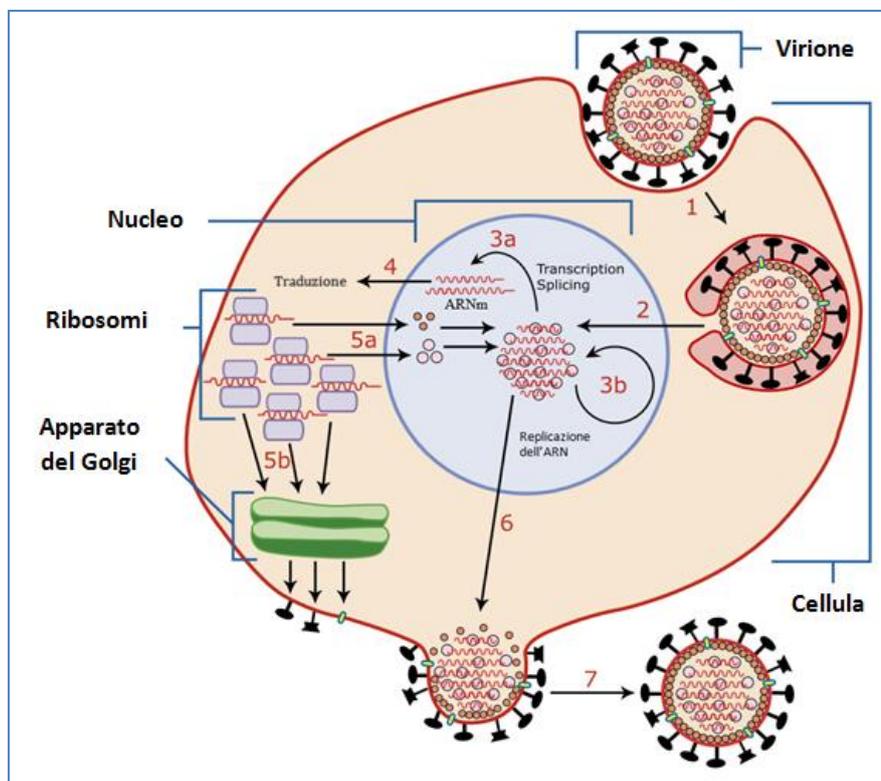


Figura 19. Rappresentazione schematica delle diverse fasi di invasione e di replicazione virale

modificata da: WIKIBOOKS, http://en.wikibooks.org/wiki/Structural_Biochemistry/Carbohydrates/Virus

SCHEDA 4
EPIDEMIOLOGIA
DELL'INFLUENZA STAGIONALE

INCIDENZA

Secondo l'OMS, il *tasso d'attacco annuale* stimato per l'influenza, su scala mondiale, è compreso tra 5 % e il 10 % per gli adulti e tra il 20% e il 30% nei bambini. ⁽⁵⁾

Secondo il Ministero della Salute, la frequenza con cui insorgono casi di influenza, pur essendo assai differente da stagione a stagione, si aggira mediamente intorno all'8% (*range*: 4-12%) della popolazione generale, ogni anno, mentre nella fascia d'età compresa tra 0 e 14 anni (che è quella maggiormente colpita), l'incidenza, mediamente, ammonta a circa il 22%. ⁽¹⁰⁾

PERIODO DI INCUBAZIONE

Il periodo d'incubazione (lasso di tempo, che intercorre tra il momento del contagio e la comparsa dei sintomi) è di circa due giorni. ⁽⁵⁾

CONTAGIOSITÀ

I pazienti affetti da influenza sono già *contagiosi*, durante il periodo d'incubazione, prima ancora della manifestazione dei sintomi. ⁽⁴⁾

Le persone con influenza sono già contagiose durante le ultimissime fasi del periodo di incubazione, nelle ore che precedono la manifestazione dei sintomi.

Una *persona adulta* può trasmettere il virus per un periodo di *tre - sette giorni*, dopo l'inizio della malattia. ⁽⁴⁾

Si considera quale *periodo infettante* per gli adulti l'intervallo di tempo, che decorre dal giorno antecedente la comparsa della sintomatologia fino a 7 giorni dopo. ⁽⁶⁾

I *bambini*, viceversa, soprattutto quelli più piccoli, possono invece rimanere *contagiosi* per un intervallo di tempo più lungo. ⁽⁴⁾

Riportiamo testualmente quanto affermato dall'ECDC, a proposito del *virus A(H1N1) pdm09*, in un documento emanato nel 2009, ma ritenuto ancor oggi valido: ***“Al momento, si ritiene che il virus abbia le stesse caratteristiche in termini di diffusione dei virus dell'influenza stagionale. Perciò, gli adulti che si sono ammalati possono infettare altre persone per un periodo di circa 5 giorni dalla comparsa dei sintomi, mentre i bambini sono contagiosi per circa 7 giorni dall'inizio della sintomatologia. In ogni caso, è comunque prudente considerare infetta una persona fino a quando manifesta sintomi.”*** ²⁸

²⁸ ISS. EpiCentro, *Influenza da nuovo virus A/H1N1*, Ecdc: domande e risposte sul nuovo virus influenzale di tipo A/H1N1, Ultimo aggiornamento martedì 1 aprile 2014, <http://www.epicentro.iss.it/focus/h1n1/faqEcdc.asp> [5. **Quanto è lungo il periodo di incubazione? Per quanto tempo una persona infetta può diffondere il virus alle altre persone?** Le ricerche in corso suggeriscono che il periodo di incubazione sia di 1-7 giorni. Al momento, si ritiene che il virus abbia le stesse caratteristiche in termini di diffusione dei virus dell'influenza stagionale. Perciò, gli adulti che si sono ammalati possono infettare altre persone per un periodo di circa 5 giorni dalla comparsa dei sintomi, mentre i bambini sono contagiosi per circa 7 giorni dall'inizio della sintomatologia. In ogni caso, è comunque prudente considerare infetta una persona fino a quando manifesta sintomi.].

MORBOSITÀ

Le *epidemie influenzali annuali* sono associate a elevata *morbosità*.⁽¹⁾

La malattia può causare ospedalizzazioni e decessi specie nell'ambito dei **gruppi di popolazione ad alto rischio** (soggetti molto giovani, persone anziane o ammalati cronici).

A livello mondiale, dette epidemie annuali sono responsabili di circa 5 milioni di **casi gravi di malattia**.⁽⁵⁾

MORBILITÀ

La morbilità equivale al *rapporto percentuale* tra il numero di *giornate di assenza dal lavoro per malattia* ed il numero di *giornate lavorative previste* (corrispondenti alla somma di quelle realmente effettuate e di quelle perse a causa della malattia).

Le epidemie possono portare a *livelli elevati di assenze dal lavoro* e ad una consistenze *riduzione della produttività* (conseguente a una *perdita di produttività*).⁽⁵⁾

MORTALITÀ

Le *epidemie influenzali annuali* sono associate a elevata *mortalità*.⁽¹⁾

Secondo l'OMS, a livello mondiale, dette epidemie annuali sono responsabili di un numero di decessi, compreso tra 250.000 e 500.000.⁽⁵⁾

Il *Centro Europeo per il controllo delle Malattie* (ECDC) calcola, che nell'UE muoiono in media circa 40.000 persone, ogni anno, a causa dell'influenza.⁽¹⁾

Il 90% dei decessi si verifica in *soggetti di età superiore ai 65 anni*, specie in quelli, che risultano affetti da patologie croniche soggiacenti.⁽¹⁾

Nei paesi industrializzati, la maggior parte dei decessi associati con l'influenza si verificano tra le persone di 65 anni o più.⁽⁵⁾

Per quanto riguarda i paesi in via di sviluppo, non si conoscono con precisione i dati relativi ai decessi associati alle epidemie influenzali stagionali, ma le stime indicano, che ogni anno si verifica una quota significativa delle *morti nel contesto della popolazione infantile*.⁽⁵⁾

FONTI ESSENZIALI:	
(1)	Ministero della Salute, <i>Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015</i> .
(4)	Ministero della Salute, <i>FAQ - Influenza e vaccinazione antinfluenzale</i> , Ultimo aggiornamento: 29 dicembre 2014
(5)	WHO. Media centre, <i>Influenza (Seasonal)</i> , Fact sheet N.211, March 2014.
(6)	ASP CZ, <i>Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v</i> , ottobre 2009.
(10)	ISS. EpiCentro, <i>Informazioni generali</i> , 15 gennaio 2015.

SCHEDA 5
SOPRAVVIVENZA
DEL VIRUS

SOPRAVVIVENZA DEI VIRUS INFLUENZALI

Secondo quanto riportato da *Kramer, Schwebke e Kampf*, i virus dell'influenza, al pari della maggior parte dei virus dal tratto respiratorio, possono rimanere vitali su determinate superfici anche per alcuni giorni.²⁹

I menzionati autori, riferiscono che i *virus dell'influenza*, in alcune particolari condizioni, possono resistere *fino a 1-2 giorni*.

All'uopo riportiamo, di seguito, una Tabella indicante i diversi *tempi di sopravvivenza, su superfici inanimate asciutte*, dei virus qualificati come " clinicamente rilevanti".

Tabella 6. Sopravvivenza dei virus " clinicamente rilevanti", su superfici inanimate asciutte
(tabella tratta da: *Kramer et al.*³⁰)

Type of virus	Duration of persistence (range)	Source
Adenovirus	7 days – 3 months	[32, 34, 38–41, 111]
Astrovirus	7 – 90 days	[38]
Coronavirus	3 hours	[112, 113]
SARS associated virus	72 – 96 hours	[114]
Coxsackie virus	> 2 weeks	[34, 111]
Cytomegalovirus	8 hours	[115]
Echovirus	7 days	[39]
HAV	2 hours – 60 days	[35, 38, 41]
HBV	> 1 week	[116]
HIV	> 7 days	[117–119]
Herpes simplex virus, type 1 and 2	4.5 hours – 8 weeks	[34, 111, 118, 120]
<u>Influenza virus</u>	<u>1 – 2 days</u>	[39, 43, 121, 122]
Norovirus and feline calici virus (FCV)	8 hours – 7 days	[42, 45]
Papillomavirus 16	> 7 days	[123]
Papovavirus	8 days	[118]
Parvovirus	> 1 year	[118]
Poliovirus type 1	4 hours – < 8 days	[35, 118]
Poliovirus type 2	1 day – 8 weeks	[34, 38, 111]
Pseudorabies virus	≥ 7 days	[124]
Respiratory syncytial virus	up to 6 hours	[44]
Rhinovirus	2 hours – 7 days	[33, 125]
Rotavirus	6 – 60 days	[36 – 38, 41]
Vacciniavirus	3 weeks – > 20 weeks	[34, 126]

²⁹ Kramer A., Schwebke I., Kampf G., *How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review*, in *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:130, 16 August 2006. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-6-130.pdf>. [Persistence of viruses. Most viruses from the respiratory tract such as *corona-*, *coxsackie-*, *influenzavirus*, *SARS*, or *rhinovirus* can persist on surfaces for a few days. Viruses from the gastrointestinal tract, such as *astrovirus*, *HAV*, *polio-* and *rotavirus* persist for approximately 2 months. Blood-borne viruses, such as *HBV* or *HIV*, can persist for more than one week. Herpes viruses such as *CMV* or *HSV* type 1 and 2 have been shown to persist from only a few hours up to 7 days.].

³⁰ idem

In realtà, sul determinismo della *capacità di sopravvivenza* dei virus influenzali sembrano intervenire parecchi fattori, il cui ruolo non è stato ancora sufficientemente chiarito e spesso supportati da dati discordanti tra loro.

Tabella 6. Ruolo di alcuni fattori sulla sopravvivenza del virus

FATTORE	EFFETTO
Umidità	<ol style="list-style-type: none"> 1. Non è noto l'effetto dell'umidità sulla sopravvivenza dei virus influenzali. 2. L'effetto dell'umidità sulla sopravvivenza dei virus, in genere, viene descritto in modo contraddittorio.³¹ 3. È stato segnalato un nesso tra l'umidità e la stagionalità dell'influenza, ma i meccanismi alla base di tale relazione restano ancora poco chiari.³²
Temperatura	<ol style="list-style-type: none"> 1. Non è ancora ben definito il ruolo della temperatura sulla sopravvivenza dei virus influenzali, anche se, nel caso di svariati virus, le basse temperature incrementano la loro sopravvivenza.
Substrato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Risultati contraddittori sono riportati, anche circa il ruolo esercitato dal tipo di supporto, sulla cui superficie il virus è presente. 2. Alcuni ricercatori hanno riscontrato, che la sopravvivenza del virus influenzale è favorita dalle superfici non porose.³³

In particolare, per quanto riguarda la sopravvivenza in base al *tipo di supporto* (animato/inanimato; idratato/asciutto; poroso/non poroso), occorre sottolineare che:³⁴

- 1) nel corso degli studi condotti sulla trasmissione dei virus influenzali, veicolata dalle mani e dalle superfici ambientali, è stata testata la sopravvivenza dei *virus dell'influenza A e dell'influenza B*, su diverse tipologie di superficie;
- 2) negli esperimenti citati, non è stata saggiata la sopravvivenza dei *virus influenzali di tipo C*;
- 3) sia il virus dell'influenza A che quello dell'influenza B **sono sopravvissuti per 24-48 ore** su **superfici dure e non porose**, come l'*acciaio inossidabile* e la *plastica*, ma sono sopravvissuti per **meno di 8-12** ore su substrati porosi come *stoffa, carta e tessuti*;

³¹ Kramer A., Schwebke I., Kampf G., *op. cit.* [The influence of humidity on persistence has been described inconsistently. For entero- [32] and *rhinovirus* [33], high humidity was associated with longer persistence. *HSV* [34] and *HAV* [35] can persist longer at low humidity. For *adeno-* [32,34], *rota-* [36,37], and *poliovirus* [34,35], conflicting results were reported. For most viruses, such as *astro-* [38], *adeno-* [34], *poliovirus* [34], *HSV* [34], and *HAV* [35], low temperature is associated with a longer persistence.].

³² Yang W., Elankumaran S., Marr L.C., *Relationship between Humidity and Influenza A Viability in Droplets and Implications for Influenza's Seasonality*, 2012 <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046789>

³³ Bean B., Moore B.M., Sterner B., Peterson L.R., Gerding D.N., Balfour H.H. Jr., *Survival of influenza viruses on environmental surfaces*, in *J. Infect. Dis.* 1982 Jul; 146(1): 47-51, 1982. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6282993> [To investigate the transmission of influenza viruses via hands and environmental surfaces, the survival of laboratory-grown influenza A and influenza B viruses on various surfaces was studied. Both influenza A and B viruses survived for 24-48 hr on hard, nonporous surfaces such as stainless steel and plastic but survived for less than 8-12 hr on cloth, paper, and tissues. Measurable quantities of influenza A virus were transferred from stainless steel surfaces to hands for 24 hr and from tissues to hands for up to 15 min. Virus survived on hands for up to 5 min after transfer from the environmental surfaces. These observations suggest that the transmission of virus from donors who are shedding large amounts could occur for 2-8 hr via stainless steel surfaces and for a few minutes via paper tissues. Thus, under conditions of heavy environmental contamination, the transmission of influenza virus via fomites may be possible.].

³⁴ idem.

- 4) in seguito a trasferimento del virus dell'influenza A sulle mani dei soggetti arruolati nell'esperimento, il virus è sopravvissuto sulle mani **per un massimo di 5 minuti**, in seguito allo "spostamento" del virus dalle superfici ambientali alle mani;
- 5) il virus rimane vitale e trasmissibile, **per un periodo di tempo di 2-8 ore**, se veicolato da *superfici di acciaio inox* e di **alcuni minuti** soltanto, se trasferito da *fazzoletti di carta*.

Altri autori evidenziano inoltre, come i virus dell'influenza possono sopravvivere negli aerosol per **diverse ore**, mentre invece sulle mani possono restare *itali* solamente per alcuni minuti.³⁵

Tale *maggiore persistenza* dei virus *negli aerosol*, rispetto alla cute delle mani, induce a riflettere sull'importanza del ruolo effettivamente giocato dalla *trasmissione per via aerea* e a riconsiderare contestualmente quello svolto dalla *trasmissione per goccioline*, nell'ambito della patogenesi influenzale.³⁶

Per il resto, va sottolineato pure, per dovere di completezza, che *i fattori in grado di influenzare la sopravvivenza* dei virus, sia in *habitat naturali* che in *ambienti confinati*, sono talmente numerosi, da far apparire decisamente arduo, se non utopico, poterli indagare tutti quanti.

Allo scopo di riassumere quanto riferito, in merito ai tempi di sopravvivenza dei virus influenzali, si riporta la successiva tabella.

Tabella 7. Riepilogo dei tempi di sopravvivenza dei virus in base al substrato

VIRUS	SUBSTRATO	TEMPO	FONTE
virus tipo A virus tipo B	superfici dure non porose (es.: l'acciaio o plastica)	24-48 ore	Bean et al. 1982 ³⁷
virus tipo A virus tipo B	superfici porose (es.: stoffa, carta e tessuti)	12 ore	Bean et al. 1982
non specificato	aerosol	diverse ore	Weber et al. 2008
virus tipo A	superficie delle mani	5 minuti	Bean et al. 1982
non specificato	superficie delle mani	pochi minuti	Weber et al. 2008

³⁵ Weber T.P., Stilianakis N.I., *Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review*, in *J Infect.* 2008 Nov; 57(5): 361-73, 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884835> [Influenza virus can survive in aerosols for several hours, on hands for a few minutes. Nasal infectious dose of influenza A is several orders of magnitude larger than airborne infectious dose.].

³⁶ idem [The airborne route is a potentially important transmission pathway for influenza in indoor environments. The importance of droplet transmission has to be reassessed. Contact transmission can be limited by fast inactivation of influenza virus on hands and is more so than airborne transmission dependent on behavioral parameters. However, the potentially large inocula deposited in the environment through sneezing and the protective effect of nasal mucus on virus survival could make contact transmission a key transmission mode.].

³⁷ Barker J., Stevens D., Bloomfield S.F., *Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes*, in *Journal of Applied Microbiology*, Volume 91, Issue 1, pages 7–21, July 2001, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2672.2001.01364.x/abstract> [Influenza virus can be shed before the onset of symptoms and for up to 7 d after onset and individuals with influenza can be infectious before they develop symptoms and for up to a week afterwards. Both influenza A and B virus have been shown to survive on hard surfaces such as stainless steel and plastic for 24–48 h and on absorbent surfaces such as cloth, paper and tissues for up to 12 h (Bean et al. 1982). It was shown that influenza A virus could be transferred from contaminated surfaces to hands for up to 24 h after the surface was inoculated.].

SCHEDA 6

CENNI CLINICI

SINTOMATOLOGIA

Abbiamo già avuto modo di affermare, a pagina 10 del presente documento, come la definizione clinica di *sindrome influenzale* preveda la presenza di specifiche manifestazioni cliniche.

Si definisce, quindi, affetto da sindrome influenzale, *qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di:*

- ❑ **almeno uno dei seguenti sintomi generali:**
 - ❑ febbre/febbricola;
 - ❑ malessere/spossatezza;
 - ❑ mal di testa;
 - ❑ dolori muscolari;

- ❑ **e almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori,**
 - ❑ tosse;
 - ❑ mal di gola;
 - ❑ respiro affannoso.

Le manifestazioni cliniche compaiono, in genere, dopo un periodo di incubazione di circa due giorni.⁽⁵⁾

In Italia, l'influenza si manifesta nel periodo invernale (in prevalenza, tra dicembre e marzo) e si risolve nell'arco di cinque - sette giorni, anche se tosse e malessere generale possono perdurare per due o più settimane.⁽¹⁰⁾

L'influenza è contraddistinta da un repentino manifestarsi di *sintomi generali e respiratori*: *febbre* (della durata di circa tre giorni), che si manifesta bruscamente, accompagnata da brividi, *dolori ossei e muscolari*, mal di testa, grave malessere generale, mal di gola, raffreddore, *tosse non catarrale* e *congiuntivite*.⁽¹⁰⁾

La febbre è generalmente più elevata nelle infezioni provocate dai *virus del tipo A* mentre, in quelle causate dai *virus influenzali del tipo B*, si mantiene a livelli più bassi.⁽¹⁰⁾

La *diagnosi di influenza* si basa comunemente sui *sintomi clinici*, ma la certezza può essere raggiunta solo con *l'isolamento del virus influenzale*, che, tuttavia, non viene effettuato se non nel contesto di studi scientifici.⁽¹⁰⁾

Secondo il **Ministero della Salute**, nella maggior parte dei casi i *sintomi più comuni* possono includere:⁽¹⁾

- ❑ febbre (in genere accompagnata da brividi),⁽⁴⁾
- ❑ tosse,
- ❑ mal di gola,
- ❑ dolori muscolari e alle articolazioni,
- ❑ cefalea,
- ❑ malessere generale.

cui possono aggiungersi: ⁽⁴⁾

- ❑ congestione nasale,
- ❑ congiuntivite,
- ❑ mancanza di appetito.

Secondo l'OMS, l'influenza stagionale è caratterizzata dalla comparsa improvvisa di: febbre alta, tosse (di solito secca), mal di testa, dolori muscolari e articolari, malessere, mal di gola, rinorrea (naso che cola). ⁽⁵⁾

Secondo i CDC di Atlanta, la *malattia influenzale non complicata* è caratterizzata dalla comparsa improvvisa di segni e sintomi sistemici e respiratori (ad es.: febbre, mialgia, cefalea, malessere, tosse non produttiva, mal di gola, e rinite). ³⁸

SINTOMATOLOGIA NEI LATTANTI

Nei **lattanti**, in genere, la febbre non si manifesta, ma si osservano vomito e diarrea. ⁽¹⁰⁾

SINTOMATOLOGIA NEI BAMBINI

Nei **bambini** sono comunemente riportati anche i seguenti segni e sintomi:

- ❑ otite media,
- ❑ nausea,
- ❑ e vomito.

I bambini con infezione da virus influenzale possono accusare dei *sintomi iniziali*, che mimano un quadro di *sepsi batterica*, con febbre alta. ⁽¹⁵⁾

In una percentuale compresa tra il 6% e il 20% dei bambini, ricoverati in ospedale con infezione da virus influenzale, sono state riportate delle *convulsioni febbrili*. ⁽¹⁵⁾

Alcuni studi, condotti tra i *bambini ospedalizzati per influenza, confermata in laboratorio*, hanno dimostrato che, sebbene la maggior parte dei ricoveri sono brevi (≤ 2 giorni), per il 4% -11% dei bambini ricoverati con influenza, confermata in laboratorio, si è reso necessario un trattamento in reparto di terapia intensiva e per il 3% si è resa necessaria la ventilazione meccanica. ⁽¹⁵⁾

Nei bambini, si possono manifestare *sintomi* a carico dell'*apparato gastro-intestinale* (nausea, vomito, diarrea). ⁽⁴⁾

SINTOMATOLOGIA NEGLI ANZIANI

Anche negli **anziani** (oltre i 75 anni) la febbre rimane bassa, l'insorgenza dei disturbi è graduale e comporta soprattutto *debolezza, dolori articolari e stato confusionale*. ⁽¹⁰⁾

³⁸ CDC, *Influenza (Flu). Clinical Signs and Symptoms of Influenza*, Page last updated: January 26, 2015
<http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm>

DECORSO CLINICO

È possibile, che l'infezione abbia un *decorso asintomatico*.⁽¹⁾

Nei casi non complicati, i sintomi si *risolvono spontaneamente entro una settimana dall'esordio*.⁽¹⁾
(4)

Secondo l'OMS, la maggior parte delle persone guariscono, *entro una settimana*, senza aver bisogno di cure mediche.⁽⁵⁾

I CDC di Atlanta puntualizzano, che la *malattia influenzale non complicata* si risolve, in genere, **dopo 3-7 giorni**, per quanto riguarda la maggior parte delle persone, anche se la *tosse* e il *malessere* possono persistere per **oltre 2 settimane**.⁽¹⁵⁾

L'OMS sottolinea, che - tuttavia - l'influenza può causare **malattie gravi o mortali**, nei **soggetti ad alto rischio** (vedi più avanti).⁽⁵⁾

POPOLAZIONE A RISCHIO

Le forme gravi di influenza stagionale possono interessare ogni fascia di età.⁽⁵⁾

Tuttavia, il più alto rischio di complicazioni riguarda, secondo l'OMS:⁽⁵⁾

- ❑ i bambini di età inferiore ai 2 anni;
- ❑ gli adulti di più di età uguale o superiore a 65 anni;
- ❑ le persone di qualsiasi età, con determinate *condizioni di rischio*, quali:
 - malattie croniche (patologie cardiache, polmonari, renali, epatiche, ematiche);
 - metaboliche (come il diabete)
 - compromissione del sistema immunitario.

Secondo il CDC, il gruppo di soggetti ad alto rischio di gravi complicanze, include:³⁹

- ❑ le persone di età uguale o superiore a 65 anni;
- ❑ le persone di ogni età, con alcune condizioni croniche di base (come l'asma, il diabete o malattie cardiache),
- ❑ le donne in gravidanza,
- ❑ i bambini.

CASI SEVERI

I *casi severi* di influenza possono essere provocati direttamente dai *virus influenzali* o da *sovra-infezioni batteriche o virali*, che si manifestano dopo che il virus influenzale ha causato danni a livello delle basse vie respiratorie. I *casi severi* sono più frequenti nei *soggetti al di sopra dei 65 anni* di età e con *condizioni di rischio*, quali - ad esempio - il diabete, le malattie immunitarie o cardiovascolari e le patologie respiratorie croniche.⁽¹⁾

³⁹ CDC, Influenza (Flu), *Flu Symptoms & Severity, Influenza Symptoms*, Page last reviewed: August 15, 2014, <http://www.cdc.gov/flu/about/disease/symptoms.htm> .

Alcuni studi hanno messo in evidenza un *aumentato rischio di malattia grave nei bambini molto piccoli e nelle donne incinte*. Tuttavia, *casi gravi di influenza* si possono verificare anche in persone sane, che non rientrano in nessuna delle categorie sopra menzionate.⁽¹⁾

COMPLICANZE

Le complicanze dell'influenza comprendono:⁽⁴⁾

- ❑ le polmoniti batteriche,
- ❑ la disidratazione;
- ❑ il peggioramento di malattie preesistenti (quali, ad esempio: il diabete, malattie immunitarie o cardiovascolari e respiratorie croniche);
- ❑ le sinusiti;
- ❑ le otiti (queste ultime soprattutto nei **bambini**).

L'infezione da virus influenzale è stata anche associata ad encefalopatia, mielite trasversa, miosite, miocardite, pericardite e sindrome di Reye.⁽¹⁵⁾

Secondo i CDC, le infezioni da virus influenzali possono:⁽¹⁵⁾

1) causare le seguenti patologie:

- ❑ polmonite virale primaria da virus influenzale;
- ❑ polmonite batterica secondaria,
- ❑ sinusite;
- ❑ otite media;

2) aggravare le patologie croniche di base (ad esempio: patologie polmonari o cardiache);

3) partecipare a co-infezioni, assieme ad altri patogeni virali o batterici.

Le *complicanze dell'influenza* sono più frequenti nei *soggetti al di sopra dei 65 anni di età e con condizioni di rischio*, quali - ad esempio - il diabete, le malattie immunitarie o cardiovascolari e le patologie respiratorie croniche.⁽¹⁾⁽⁴⁾

Alcuni studi hanno pure evidenziato un *aumentato rischio di malattia grave, nei bambini molto piccoli e nelle donne in gravidanza*. Tuttavia, come si è già detto sopra, *casi gravi di influenza* possono presentarsi anche in *persone sane*, che non rientrano in nessuna delle categorie a rischio sopra citate.⁽⁴⁾

DIAGNOSI CLINICA

La *diagnosi di influenza*, come già detto in precedenza, si basa comunemente sui sintomi clinici, anche se la certezza può essere raggiunta solo con l'isolamento del virus influenzale, che, di norma, non viene eseguito se non nell'ambito di studi scientifici.⁽¹⁰⁾

FONTI ESSENZIALI:	
⁽¹⁾	Ministero della Salute, <i>Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015</i> .
⁽⁴⁾	Ministero della Salute, <i>FAQ - Influenza e vaccinazione antinfluenzale</i> , Ultimo aggiornamento: 29 dicembre 2014
⁽⁵⁾	WHO. Media centre, <i>Influenza (Seasonal)</i> , Fact sheet N.211, March 2014.
⁽¹⁰⁾	ISS. EpiCentro, <i>Informazioni generali</i> , 15 gennaio 2015.
⁽¹⁵⁾	CDC, Flu, <i>Clinical Signs and Symptoms of Influenza</i> , http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm

SCHEDA 7
LA SORVEGLIANZA DELLE ILI
(INFLUENZA-LIKE-ILLNESS)

SORVEGLIANZA DELLE SINDROMI SIMIL INFLUENZALI

In Italia, l'andamento stagionale delle *sindromi simil influenzali* (*influenza-like-illness*, ILI) viene monitorato da parte dei medici sentinella della rete Influnet.⁽¹⁾

Sulla scorta dei dati forniti dal *sistema di rilevazione*, funzionante dal 1999, è possibile ipotizzare una percentuale annua di ILI compresa tra il 4 ed il 12% della popolazione italiana, a seconda delle caratteristiche del virus influenzale circolante.⁽¹⁾

Si rammenta, inoltre, che - nonostante i *virus dell'influenza aviaria*, di norma, non infettano l'uomo - sono stati tuttavia descritti, in alcuni paesi dell'Africa e dell'Asia, *casi di sindromi respiratorie severe* nell'uomo, provocati da *ceppi aviari* altamente patogeni appartenenti ai sottotipi **H5N1** e **H7N9**.⁽¹⁾

Quantunque il rischio di diffusione in Europa sia considerato molto basso, la *sorveglianza* è stata anche rinforzata in Italia, al fine di individuare l'eventuale presenza di questi virus in soggetti con un quadro respiratorio grave e provenienti dai paesi affetti o correlati ad epidemie di influenza nei polli.⁽¹⁾

In particolare, sono stati segnalati *casi sporadici* di infezione da virus influenzali **A (H7N7)** a carico di alcuni allevatori di polli, nel corso di un'epidemia verificatasi - nel 2013 - nel settentrione d'Italia.⁽¹⁾

FONTI ESSENZIALI:
⁽¹⁾ Ministero della Salute, <i>Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015</i> .

SCHEDA 8
LA SORVEGLIANZA
DURANTE
LA STAGIONE 2013-2014

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DURANTE LA STAGIONE 2013-2014

In Italia, l'attività di *sorveglianza epidemiologica* delle sindromi influenzali è coordinata dal *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute* (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con il *Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza* (CIRI) di Genova e con il contributo dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, dei referenti presso le Asl e delle Regioni. ⁽¹⁾

PICCO EPIDEMICO

Nella stagione 2013-2014, il picco epidemico è stato raggiunto nella sesta settimana del 2014, con un *livello di incidenza* pari a *6,67 casi* per 1.000 assistiti. ⁽¹⁾

DURATA DELL'EPIDEMIA

Il *periodo epidemico* (incidenza superiore a 2 casi per 1.000 assistiti) ha avuto una *durata di 14 settimane*. ⁽¹⁾

PERIODO INTERPANDEMICO

In *periodo interpandemico*, le attività di monitoraggio virologico sono prioritariamente finalizzate alla *caratterizzazione dei virus circolanti* nel periodo invernale e alla *valutazione del grado di omologia antigenica* tra *ceppi epidemici e vaccinali*. ⁽¹⁾

Grazie a tali attività, che richiedono l'impiego di *sofisticate metodiche di laboratorio*, viene assicurato l'*aggiornamento annuale della composizione vaccinale*. ⁽¹⁾

Nel corso della stagione 2013/14, nell'ambito delle attività di laboratorio, sono stati raccolti ed analizzati *4.426 campioni clinici*, dei quali - meno di un quarto e, per l'esattezza, *1.033 campioni* (pari al 23%) - sono *risultati positivi per il virus influenzale*. ⁽¹⁾

PRIMO VIRUS STAGIONALE IDENTIFICATO

Il primo virus influenzale della stagione è stato identificato nella **settimana 48/2013**. ⁽¹⁾

Il *virus, di tipo A - sottotipo H3N2*, è stato isolato presso l'Università degli studi di Trieste, da un campione clinico prelevato da una bambina di 4 anni, non vaccinata, che mostrava sintomatologia di tipo influenzale. ⁽¹⁾

CIRCOLAZIONE DEI VIRUS

In seguito, la circolazione dei virus influenzali ha subito un incremento graduale, raggiungendo il picco più elevato tra la 5^a e l'8^a settimana del 2014 (Figura 15), in corrispondenza del periodo di massima incidenza. ⁽¹⁾

In particolare, la percentuale di positività registrata ha raggiunto il *picco più elevato* (43%) nella 6^a settimana. ⁽¹⁾

L'incidenza cumulativa osservata durante la stagione 2013-2014 è stata pari a 78 casi per 1.000 assistiti. ⁽¹⁾

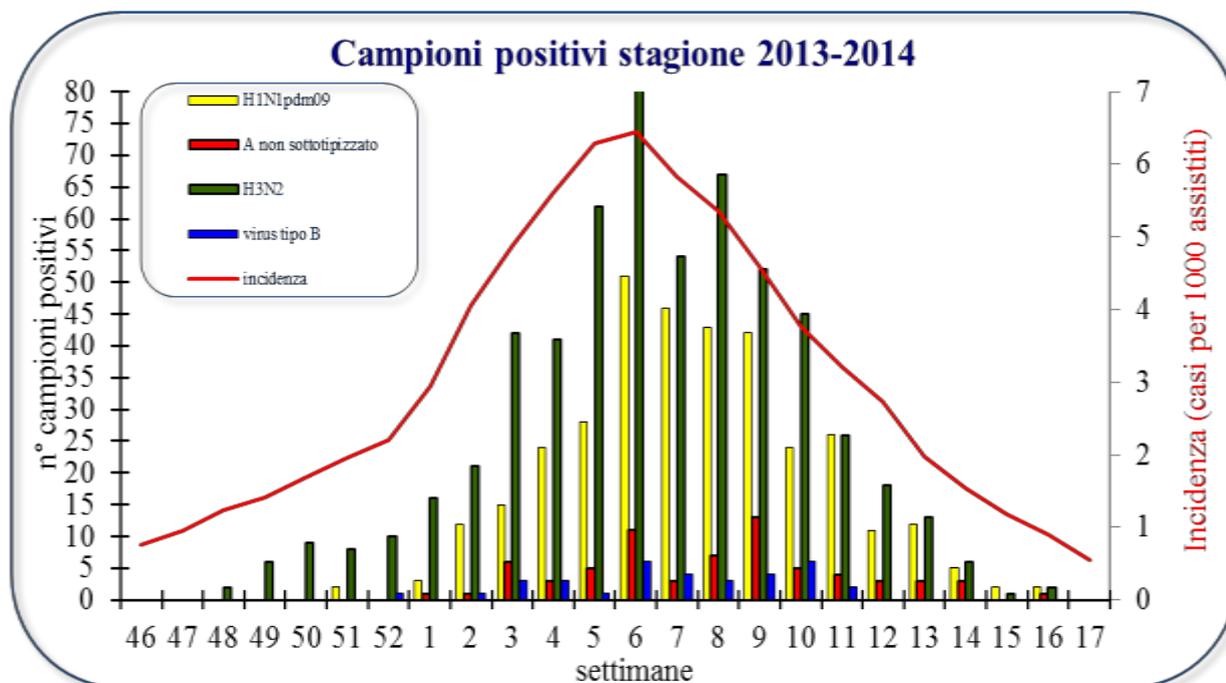


Figura 20. Numero di campioni positivi stagione 2013-2014
tratto da Ministero della Salute ⁽¹⁾

FONTI ESSENZIALI:

⁽¹⁾ Ministero della Salute, *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015*.

SORVEGLIANZA VIROLOGICA DURANTE LA STAGIONE 2013-2014

La *sorveglianza virologica* dell'influenza in Italia è coordinata dal *Centro Nazionale OMS per l'Influenza (National Influenza Centre - NIC)* dell'Istituto Superiore di Sanità (Dipartimento di Malattie Infettive) e viene svolta in collaborazione con una *rete di 14 laboratori di riferimento regionale (Rete Influnet)*, periodicamente validati dal NIC attraverso lo svolgimento di controlli di qualità (QCA).⁽¹⁾

Anche nel corso della stagione 2013-2014 si è registrata la *contemporanea circolazione di ceppi di tipo A e di tipo B*, sebbene i *virus di tipo A* siano risultati nettamente prevalenti (97%) rispetto ai virus di tipo B (3%).⁽¹⁾

Nel contesto del *tipo A*, sono stati isolati e/o identificati virus appartenenti al sottotipo **H3N2** (58%), in prevalenza rispetto ai ceppi **H1N1pdm09** (35%).

Il restante 7% dei ceppi di tipo A non è stato sottotipizzato.⁽¹⁾

I risultati delle analisi di *caratterizzazione antigenica e molecolare*, effettuate sui ceppi **A(H3N2)**, hanno messo in risalto una buona omologia tra *ceppi circolanti* e la *variante vaccinale A/Texas/50/2012*, che sarà nuovamente inclusa nella composizione del vaccino per la stagione 2014/2015.⁽¹⁾

La *caratterizzazione antigenica e molecolare* dei **virus A(H1N1)pdm09** ha evidenziato la stretta omologia di tali virus con la *variante A/California/7/2009*, confermata nella composizione vaccinale per la stagione 2014/2015.⁽¹⁾

Per quanto riguarda i *virus influenzali di tipo B*, si è registrata la co-circolazione di entrambi i *lineaggi (B/Victoria/2/87 e B/Yamagata/16/88)*, anche se con una netta prevalenza dei ceppi **B/Yamagata/16/88**.⁽¹⁾

In particolare, le analisi di *caratterizzazione antigenica e molecolare* effettuate sui virus appartenenti a quest'ultimo *lineaggio*, hanno mostrato una buona correlazione con la *variante vaccinale B/Massachusetts/2/2012*, che sarà inclusa nel vaccino 2014/2015.⁽¹⁾

I **virus Victoria-like** analizzati sono risultati indistinguibili da punto di vista antigenico dal ceppo **B/Brisbane/60/2008**, circolante dal 2009.⁽¹⁾

FONTI ESSENZIALI:
⁽¹⁾ Ministero della Salute, <i>Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015</i> .

CASI UMANI DI INFLUENZA AVIARIA

Anche se in genere i *virus dell'influenza aviaria* non infettano l'uomo, tuttavia, sono stati descritti casi di congiuntivite e di sindromi respiratorie più o meno severe nell'uomo, causate da ceppi appartenenti a questo sottotipo. ⁽¹⁾

Di recente, si è verificato in Emilia-Romagna, un *episodio epidemico di influenza aviaria* causata da un **virus A(H7N7) ad alta patogenicità**, che ha interessato diversi allevamenti avicoli, ubicati in provincia di Ferrara e di Bologna. ⁽¹⁾

Di conseguenza si è dovuto provvedere all'abbattimento di circa un *milione di capi di pollame*, ai fini del contenimento della diffusione dell'infezione. ⁽¹⁾

Sono stati registrati tre casi lievi di malattia, nel contesto dei lavoratori professionalmente esposti all'infezione. ⁴⁰

FONTI ESSENZIALI:

⁽¹⁾ Ministero della Salute, <i>Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015</i> .

⁴⁰ Ministero della Salute, *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015* [Tra i lavoratori professionalmente esposti all'infezione, sono stati identificati tre casi di malattia lieve (congiuntivite, in un solo caso accompagnata da febbre e brividi). I campioni clinici dei tre soggetti sono risultati positivi al virus A(H7) presso il laboratorio CRREM del Policlinico S. Orsola di Bologna, e confermati presso il laboratorio Nazionale di riferimento del NIC-ISS. Per meglio comprendere l'epidemiologia e la diffusione del virus tra i lavoratori esposti, è in corso uno studio di siero-epidemiologia, coordinato dal CNESPS e dal NIC dell'ISS, in collaborazione con le strutture sanitarie regionali. L'episodio epidemico di influenza aviaria da virus A/H7N7 ribadisce l'importanza di praticare la vaccinazione al personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani].

SCHEDA 9
LA SORVEGLIANZA
DEI CASI GRAVI

GESTIONE DELLE FORME GRAVI E COMPLICATE

Per la stesura di questo capitolo - concernente la gestione delle forme gravi e complicate dell'influenza - si è tenuto conto di quanto riportato in proposito dalla *Circolare ministeriale del 12 gennaio*.⁴¹

Si riporta, di seguito, il testo integrale della menzionata Circolare.

OGGETTO: Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata, stagione 2014-2015.

Successivamente all'influenza pandemica del 2009, l'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) e il Centro europeo per il controllo e la prevenzione delle malattie (ECDC) hanno sottolineato la necessità di monitorare i casi gravi e complicati e i decessi da influenza.

Pertanto, anche per il nostro Paese si ritiene opportuno mantenere attiva durante la stagione 2014/2015 la sorveglianza dei casi gravi e complicati di influenza confermata (introdotta con Circolare del 19 novembre 2009 e successive integrazioni con Circolari del 26 novembre 2009, del 27 gennaio 2011 e 7 dicembre 2011, 16 gennaio 2013, 15 gennaio 2014⁴²).

Sono definite forme gravi e complicate di influenza confermata tutte le forme di:

- gravi infezioni respiratorie acute (**SARI**): casi di sindrome simil-influenzale (vedi Protocollo operativo INFLUNET www.iss.it/iflu) e difficoltà respiratoria che richiedono un ricovero ospedaliero in Unità di Terapia Intensiva (UTI) e/o il ricorso alla terapia in ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation, in italiano Ossigenazione Extracorporea a Membrana), in cui sia stata confermata, attraverso specifici test di laboratorio, la presenza di un tipo/sottotipo di virus influenzale;
- sindromi da distress respiratorio acuto (**ARDS**): sindrome infiammatoria polmonare, caratterizzata da lesioni alveolari diffuse ed aumento della permeabilità dei capillari polmonari, con incremento dell'acqua polmonare extracapillare, definito come edema polmonare non cardiaco, che richieda un ricovero ospedaliero in UTI e/o il ricorso alla terapia in ECMO in cui sia stata confermata, attraverso specifici test di laboratorio, la presenza di un tipo/sottotipo di virus influenzale.

Clinicamente l'ARDS è caratterizzata da una dispnea grave, tachipnea e cianosi, nonostante la somministrazione di ossigeno, riduzione della "compliance" polmonare ed infiltrati polmonari bilaterali diffusi a tutti i segmenti. Secondo l'American European Consensus Conference la diagnosi di ARDS può essere posta qualora siano presenti i seguenti criteri:

- insorgenza acuta della malattia;
- indice di ossigenazione PaO₂/FiO₂ inferiore a 200 mmHg, indipendentemente dal valore PEEP (Positive End Expiratory Pressure);
- infiltrati bilaterali alla radiografia toracica in proiezione antero-posteriore;
- pressione di chiusura dei capillari polmonari (PCWP) inferiore a 18 mmHg, escludendo un'origine cardiaca dell'edema polmonare.

Si sottolinea l'importanza di effettuare, al momento del ricovero, i test di laboratorio per l'identificazione dei virus influenzali per tutti i pazienti con SARI e con ARDS (secondo le definizioni sopra riportate) e si raccomanda di dare ampia diffusione della presente a tutte le UTI del territorio sollecitando la loro partecipazione alla sorveglianza.

Si ricorda inoltre che permangono le raccomandazioni relative a:

- la cura della corretta compilazione dei certificati di morte in cui menzionare l'influenza, ove accertata e
- l'invio di un campione biologico, per i casi gravi e complicati confermati da virus influenzale, al Laboratorio Nazionale di Riferimento dell'ISS per la sorveglianza virologica dell'influenza, secondo le modalità indicate nella Circolare 14 ottobre 2009 (http://www.normativasanita.it/normsan-pdf/0000/30535_1.pdf), per il monitoraggio di eventuali mutazioni associate ad aumentata virulenza di virus influenzali circolanti.

⁴¹ Ministero della Salute, Circolare 0000870-12/01/2015-DGPRES-COD_UO-P, recante in oggetto «Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata, stagione 2014-2015.».

⁴² http://www.normativasanita.it/normsan-pdf/0000/31217_1.pdf

Si rammenta che tutti i casi di influenza con conferma di laboratorio devono essere segnalati con le modalità di notifica previste dal D.M. 15 dicembre 1990 per le malattie della Classe I.

Si raccomanda, infine l'invio tempestivo della notifica dei casi gravi e complicati di influenza, quali:

- gravi infezioni respiratorie acute (SARI);
- sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS).

a questo Ministero, Direzione Generale della Prevenzione, Ufficio V – Malattie Infettive, tramite la loro registrazione sul sito web <https://www.iss.it/Site/FLUFF100/login.aspx> e la trasmissione dell'apposita scheda (allegato 1) a malinf@sanita.it.

Si ricorda, infine, che con Intesa Stati/Regioni del 5/11/2009, e successivo Atto di proroga del 31/7/2012, è stata istituita la Rete nazionale per la gestione della sindrome da insufficienza respiratoria acuta grave da polmoniti da virus dell'influenza e l'eventuale utilizzo della terapia ECMO.

Passando a commentare il testo della Circolare, ci sembra opportuno evidenziare le seguenti incombenze:

- 1) *la necessità di monitorare i casi gravi e complicati ed i decessi da influenza*, in accordo con quanto sottolineato dall'OMS e dall'ECDC in seguito alla pandemia del 2009, *mantenendo attiva la sorveglianza dei casi gravi e complicati di influenza confermata*;
- 2) *l'esigenza di effettuare, al momento del ricovero, i test di laboratorio per l'identificazione dei virus influenzali* per tutti i pazienti con SARI e con ARDS (secondo i criteri contenuti nella circolare);
- 3) *l'esigenza di dare ampia diffusione della circolare a tutte le UTI aziendali*, sollecitandone la partecipazione alla sorveglianza;
- 4) *l'esigenza di assicurare la corretta compilazione dei certificati di morte*, avendo cura di menzionare l'eventuale correlazione del decesso con l'influenza, allorquando accertata;
- 5) *l'esigenza di provvedere all'invio di un campione biologico*, per i ***casi gravi e complicati*** confermati da virus influenzale, al ***Laboratorio Nazionale di Riferimento*** dell'Istituto Superiore di Sanità, allo scopo di consentire ***la sorveglianza virologica dell'influenza***, secondo le modalità indicate nella Circolare 14 ottobre 2009 (http://www.normativasanitaria.it/normsan-pdf/0000/30535_1.pdf), per il monitoraggio di eventuali mutazioni associate ad aumentata virulenza di virus influenzali circolanti;
- 6) *l'obbligo della puntuale notifica dei casi gravi e complicati di influenza*, quali le gravi infezioni respiratorie acute (SARI) e sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS), secondo i criteri contenuti nel testo della Circolare;
- 7) *l'obbligo della trasmissione (secondo i criteri indicati nella Circolare) dell'apposita Scheda per la notifica delle forme gravi e complicate e dei decessi da virus influenzali (Allegato I)*, che costituisce *parte integrante della Circolare* e di cui riportiamo un fac-simile alle pagine 57-58 del presente documento).

Allegato 1



Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza
e Promozione della Salute



Ministero della Salute
Dipartimento della Sanità Pubblica e Innovazione
Direzione generale della Prevenzione
Ufficio 05 ex DGPREV
Malattie infettive e profilassi internazionale

**SCHEDA PER LA NOTIFICA DELLE FORME GRAVI E COMPLICATE
E DEI DECESSI DA VIRUS INFLUENZALI**

Stagione 2014 - 2015

[COMPILARE IN STAMPATELLO IN MODO LEGGIBILE]

Dettagli di chi compila la scheda

Data segnalazione

Regione _____ ASL notifica _____

Dati compilatore

Nome _____ Cognome _____

telefono fisso _____ telefono cellulare _____

e-mail _____

Dettaglio anagrafica paziente

Iniziale NOME Iniziale COGNOME Sesso M F

Data di nascita se data nascita non disponibile, specificare età anni compiuti o età mesi

Comune di residenza _____

Se femmina <50 aa di età, è in stato di gravidanza? sì no non noto se sì, mese di gestazione

Vaccinato per influenza stagionale 2014•2015 sì no non noto

Vaccinato per influenza stagionale 2013•2014 sì no non noto

Informazioni cliniche

Data insorgenza primi sintomi

Ricovero ospedaliero: SI NO Se sì, data ricovero

Se sì, nome dell'Ospedale: _____

Reparto (specificare):	terapia intensiva/rianimazione(UTI) <input type="checkbox"/>	Intubato <input type="checkbox"/>	ECMO <input type="checkbox"/>
	DEA/EAS <input type="checkbox"/>		
	Terapia sub intensiva <input type="checkbox"/>		
	Cardiochirurgia <input type="checkbox"/>		
	Malattie infettive <input type="checkbox"/>		
	Altro <input type="text" value="_____"/> (specificare)		

Terapia Antivirale (Oseltamivir•Tamiflu/Zanamivir•Relenza): SI NO

Se sì, data inizio terapia durata (giorni)

1

Figura 21. Allegato 1 alla Circolare – pag. 1

Presenza di patologie croniche? sì no non noto

se si quali?

Tumore	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto
Diabete	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto
Malattie cardiovascolari	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto
Deficit immunitari	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto
Malattie respiratorie	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto
Malattie renali	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto
Malattie metaboliche	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto
Obesità BMI tra 30 e 40	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto
Obesità BMI>40	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto
altro	<input type="checkbox"/>	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	non noto

se altro, specificare: _____

Data del prelievo per conferma: _ _ / _ _ _

Confermato per: A(H1N1)v: sì no

A(H1N1): sì no

A(H3N2): sì no

A/non tipizzabile: sì no

B: sì no

Data di conferma: _ _ / _ _ _

Invio del campione al Laboratorio del Centro Nazionale Influenza presso ISS: sì no

Data di invio: _ _ / _ _ _

Se presenza complicanze, specificare:

Data complicanza _ _ / _ _ _

Eseguita radiografia sì no non noto

Polmonite:

Polmonite influenzale primaria	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	Non noto	<input type="checkbox"/>
Polmonite batterica secondaria	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	Non noto	<input type="checkbox"/>
Polmonite mista	sì	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>	Non noto	<input type="checkbox"/>

Grave insufficienza respiratoria acuta (SARI) (vedi definizione allegata)

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (vedi definizione allegata)

Altro: _____

Follow-up

Esito:

Guarigione	<input type="checkbox"/>	Data	<input type="text"/> _ <input type="text"/> _ <input type="text"/> / <input type="text"/> _ <input type="text"/> _ <input type="text"/> _
Decesso	<input type="checkbox"/>	Data	<input type="text"/> _ <input type="text"/> _ <input type="text"/> / <input type="text"/> _ <input type="text"/> _ <input type="text"/> _
Presenza Esiti	<input type="checkbox"/>	Specificare (in stampatello) _____	

Definizione di caso di SARI: casi di sindrome simil-influenzale (vedi Protocollo operativo INFLUNET www.iss.it/ifu) e difficoltà respiratoria che richiedono un ricovero ospedaliero in UTI o il ricorso alla terapia in ECMO (ExtraCorporal Membrane Oxygenation, in italiano Ossigenazione Extracorporea a Membrana), in cui sia stata confermata, attraverso specifici test di laboratorio, la presenza di un sottotipo di virus influenzale;

Definizione di ARDS: sindrome infiammatoria polmonare, caratterizzata da lesioni alveolari diffuse ed aumento della permeabilità dei capillari polmonari, con incremento dell'acqua polmonare extracapillare, definito come edema polmonare non cardiaco, che richiede un ricovero ospedaliero in UTI o il ricorso alla terapia in ECMO in cui sia stata confermata, attraverso specifici test di laboratorio, la presenza di un sottotipo di virus influenzale.

Criterio per l'ARDS è caratterizzata da una dispnea grave acuta (o cronica), nonata da ostruzione di ossigeno, riduzione della "compliance" polmonare ed infiltrati polmonari bilaterali diffusi in tutti i segmenti. Secondo l'American European Consensus Conference il diagnosi di ARDS può essere posta qualora siano presenti i seguenti criteri:

- inorgnanatura della radiografia;
- indice di ossigenazione PaO₂/FiO₂ inferiore a 200mmHg, indipendentemente dal valore PEEP (Positive End Respiratory Pressure);
- infiltrati bilaterali alla radiografia correlati pro latero-posteriori;
- presenza di chiusura dei capillari polmonari (CWP) inferiore a 18 mmHg, escludendo un'origine cardiaca dell'edema polmonare.

Si sottolinea l'importanza di effettuare, al momento del ricovero, i test di laboratorio per l'identificazione dei virus influenzali per tutti i pazienti con SARI e con ARDS (secondo le definizioni sopra riportate).

Per i casi con conferma di laboratorio per influenza si raccomanda l'invio del campione biologico al Laboratorio Nazionale di Riferimento dell'ISS.

SCHEDA 10
LA TRASMISSIONE
DEI VIRUS INFLUENZALI

MODALITÀ DI TRASMISSIONE DELL'INFLUENZA STAGIONALE

PUNTI CHIAVE

Il virus influenzale, generalmente acquisito attraverso il *contatto* con altre persone infette, si trova sia nella *saliva*, sia nel *muco delle vie respiratorie* e può penetrare nell'organismo attraverso le mucose (*bocca, occhi e naso*).⁽¹⁰⁾

Il virus può essere *trasmesso per via aerea* dal momento del contagio fino ai tre- quattro giorni successivi ai primi sintomi che si manifestano a distanza di uno-quattro giorni dall'infezione.⁽¹⁰⁾

Questo significa, che il virus può essere trasmesso anche da *persone apparentemente sane*.⁽¹⁰⁾

Si diffonde molto facilmente negli ambienti affollati.⁽¹⁰⁾

Secondo il Ministero della Salute, l'*influenza si trasmette per via aerea*, attraverso *le goccioline di saliva* e le *secrezioni respiratorie*, in maniera:⁽⁴⁾

- **diretta** (attraverso la tosse, gli starnuti, il colloquio a distanza molto ravvicinata);
- **indiretta** (dispersione delle goccioline e secrezioni su oggetti e superfici).

Per questa ragione è fortemente raccomandato l'osservanza di alcune *precauzioni generali*, quali quelle di seguito illustrate:⁽⁴⁾

- ❑ evitare luoghi affollati e manifestazioni di massa;
- ❑ lavare regolarmente e frequentemente le mani con acqua e sapone oppure usare in alternativa soluzioni detergenti a base di alcol o salviettine disinfettanti;
- ❑ *evitare di portare le mani non pulite* a contatto con occhi, naso e bocca;
- ❑ *coprire la bocca e il naso con un fazzoletto di carta* quando si tossisce e starnutisce e gettare il fazzoletto usato nella spazzatura;
- ❑ *aerare regolarmente le stanze di soggiorno*.

Una buona *igiene delle mani* e delle *secrezioni respiratorie* è essenziale nel limitare la diffusione dell'influenza.⁽⁴⁾

FONTI ESSENZIALI:	
⁽⁴⁾	Ministero della Salute, <i>FAQ - Influenza e vaccinazione antinfluenzale</i> , Ultimo aggiornamento: 29 dicembre 2014
⁽¹⁰⁾	ISS. EpiCentro, <i>Informazioni generali</i> , 15 gennaio 2015.

LE QUATTRO MODALITÀ DELLA TRASMISSIONE DELL'INFLUENZA

Allo stato delle conoscenze attuali è possibile affermare, che il *virus dell'influenza stagionale* si propaga dalle persone malate alle persone suscettibili mediante le seguenti 4 modalità:

PER CONTATTO DIRETTO

consistente in una trasmissione da persona a persona: comporta un contatto diretto da superficie corporea a superficie corporea ed il trasferimento fisico di microrganismi da una persona infetta o colonizzata ad un ospite suscettibile (ad esempio: l'atto del bacio, mediante il quale si realizza il passaggio dei virus contenuti nella saliva del soggetto infetto all'ospite non infetto).

PER CONTATTO INDIRETTO

consistente in una trasmissione mediata da un substrato contaminato (sia inanimato che animato): è una forma di trasmissione che avviene in due tempi): attraverso un primo contatto delle mani con siti corporei o con superfici od oggetti contaminati da secrezioni o saliva ed un successivo contatto delle *mani non lavate* con gli occhi, il naso o la bocca.

ATTRAVERSO LE GOCCIOLINE (DROPLET TRANSMISSION)

consistente in una trasmissione mediata dalle cosiddette “goccioline” (in inglese **droplet**): si tratta di **goccioline di grandi dimensioni, superiori a 5 micron**, costituite da secrezioni respiratorie e da secrezioni di saliva che vengono emesse con la tosse, lo starnuto o con la fonazione.

PER VIA AEREA (AIRBORNE TRANSMISSION)

Tale tipo di trasmissione può avvenire a sua volta, attraverso tre distinte possibilità:

- ❑ mediante i *virus contenuti nei “nuclei di goccioline” (droplet-nuclei)*, ovvero mediante **goccioline essiccate, di dimensioni inferiori a 5 micron**;
- ❑ attraverso i *virus, contenuti nella polvere*;
- ❑ mediante *virus liberi*, in sospensione nell'aria e/o diffusi attraverso i sistemi di ventilazione.

In merito alla trasmissione per via aerea (o trasmissione aerogena) i CDC di Atlanta, considerano possibile l'*airborne transmission*, pur sottolineando l'esiguità dei dati a supporto di questa particolare modalità di trasmissione.⁴³

⁴³ CDC, Flu, *Clinical Signs and Symptoms of Influenza. Influenza Prevention & Control Recommendations*, Page last updated: January 26, 2015 [Airborne transmission (via small-particle residue [less than or equal to 5µm] of evaporated droplets that might remain suspended in the air for long periods of time) also is thought to be possible, although data supporting airborne transmission are limited.].

In Canada, l'INSP del Quebec, si esprime nei seguenti termini: ⁴⁴

... studi recenti sull'influenza stagionale, realizzati nel corso degli ultimi anni, sembrano dimostrare che in certe condizioni particolari, quali l'esecuzione di **pratiche assistenziali generanti aerosol** l'influenza potrebbe essere trasmessa **anche mediante aerosol di piccole particelle**.

È ciò, che viene definito **trasmissione per via aerea opportunista** (CDC, 2007). Tuttavia, secondo quanto suggerito dagli studi epidemiologici e di laboratorio, sembra che **gli aerosol contenenti i virus influenzali, quando presenti, non raggiungono delle grandi distanze e non rimangono in sospensione nell'aria per lunghi periodi, restando circoscritti alla zona immediatamente contigua al paziente** (CDC, 2007; CDC, 14 octobre 2009).

In realtà Roy e Milton nel descrivere alcune differenti tipologie di trasmissione per via aerea, hanno proposto la seguente classificazione, per la trasmissione aerea o per aerosol: ^{45 46}

Obbligata	In condizioni naturali, la malattia si verifica a seguito di trasmissione dell'agente esclusivamente attraverso l'inalazione di piccole particelle aerosolizzate. Affinché si determini una <i>trasmissione per via aerea propriamente detta</i> il microorganismo incluso nei nuclei delle goccioline deve raggiungere il tratto respiratorio profondo, soprattutto alveolare, ed essere in grado di replicarsi possedendo un tropismo patogeneticamente determinante per le cellule in esso contenute: questo è vero in particolare per il micobatterio tubercolare .
Preferenziale	l'infezione naturale può avvenire in seguito a trasmissione attraverso più modalità, ma la trasmissione attraverso piccole particelle aerosolizzate rappresenta la modalità predominante (ad es. morbillo, varicella);
Opportunistica/ occasionale-rara	agenti che naturalmente causano la patologia attraverso altre vie, ma in circostanze inusuali possono essere trasmessi attraverso fini particelle aerosolizzate (ad es.: vaiolo, SARS, influenza , Norovirus, febbri emorragiche).

⁴⁴ Institut National de Santé Publique du Québec, *Mesures de prévention et contrôle de la grippe pandémique H1N1 lors d'une vague pandémique pour les sites non traditionnels de soins*, 8 novembre 2009. [Par ailleurs, des études récentes sur la grippe saisonnière réalisées au cours des dernières années semblent démontrer que dans certaines conditions particulières, telles que la réalisation d'interventions médicales générant des aérosols (voir section 2.3.4), l'influenza pourrait aussi se propager par de fines particules aérosolisées. C'est ce qu'on appelle la transmission par voie aérienne opportuniste (CDC, 2007). Cependant, selon les études épidémiologiques et de laboratoire, il ressort que les aérosols d'influenza, lorsque présents, ne franchissent pas de grandes distances et ne demeurent pas en suspension dans l'air pendant de longues périodes, se limitant à l'environnement immédiat du patient (CDC, 2007; CDC, 14 octobre 2009).].

⁴⁵ Roy C. J. and Milton D. K., *Airborne Transmission of Communicable Infection - The Elusive Pathway*, N. Engl. J. Med. 350;17, april 22, 2004, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15102996>.

⁴⁶ Delfino A., *Malattie contagiose: misure di isolamento in ambito ospedaliero*, U.O. Prevenzione Infezioni Ospedaliere dell'ASP di Catanzaro, giugno 2010, consultabile sul sito: www.asp.cz.it.

D'altra parte lo stesso Donald K. Milton considera anche altre possibilità di trasmissione aerea per i virus influenzali di tipo A ed in particolare per il sottotipo A (H5N1), così come può evincersi dalle immagini di seguito riportate e consultabili sul sito:

<http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Workforce/RespProtH1N1/Milton%20-%20Panel%202.ashx>

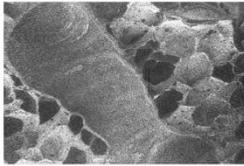
<h2 style="text-align: center;">Influenza Transmission</h2> <p style="text-align: center;">Donald K. Milton, MD, DrPH Maryland Institute for Applied Environmental Health University of Maryland School of Public Health College Park, MD</p>	<h2 style="text-align: center;">Obligate Airborne Transmission</h2>  <ul style="list-style-type: none"> • Target cells only present in distal lung <ul style="list-style-type: none"> – Infection must initiate in alveoli and/or small airways – Fine particle aerosols required to reach target • Agents <ul style="list-style-type: none"> – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – H5N1 Influenza A?
<h2 style="text-align: center;">Opportunistic Airborne Transmission</h2> <ul style="list-style-type: none"> • Target cells present in upper and lower airways and/or GI tract and elsewhere <ul style="list-style-type: none"> – Infection can initiate anywhere in respiratory tract and/or GI tract. – Fine particles, larger droplets, and fingers can reach target – May require agent to be swallowed after deposition • Frequency of aerosol transmission is variable <ul style="list-style-type: none"> – May be high or low depending on environment • Same disease and severity regardless of route • Agents: <ul style="list-style-type: none"> – Rhinovirus, possibly norovirus and rotavirus 	<h2 style="text-align: center;">Preferential Airborne Transmission</h2> <ul style="list-style-type: none"> • Target cells present in upper and lower airways <ul style="list-style-type: none"> – Infection can initiate anywhere in respiratory tract. – Fine particles, larger droplets, and fingers can reach susceptible tissues • Frequency of aerosol transmission is variable. • Disease/morbidity varies with route of entry <ul style="list-style-type: none"> – Inhalation anthrax and cutaneous anthrax – Variolation <ul style="list-style-type: none"> • Skin inoculation or nasal insufflation → reduced mortality – Experimental influenza: <ul style="list-style-type: none"> • Severity: nose drops << aerosols (especially risk of pneumonia) • Infectious dose: nose drops >> aerosols • Agents: <ul style="list-style-type: none"> – <i>Bacillus anthracis</i>, Influenza A, Variola major

Figura 23. Modalità obbligatoria, opportunistica e preferita di trasmissione aerea
(diapositive tratte da: Milton Donald K., *Influenza Transmission*)

CONSIDERAZIONI SULLA TRASMISSIONE MEDIANTE VEICOLI COMUNI

In realtà, per quanto riguarda l'eventualità di una possibile trasmissione dei virus influenzali attraverso i *veicoli comuni*, c'è da dire, che, per la maggioranza di tali *veicoli*, *mancano dati sufficienti e/o definitivi*.⁽⁶⁾

In merito alla modalità di *trasmissione mediante veicoli comuni*, vanno riportate le seguenti riflessioni:

In merito alla definizione di *trasmissione mediata da veicoli comuni*

La *trasmissione mediante veicoli comuni* equivale alla trasmissione simultanea dell'agente infettante a più persone, attraverso la condivisione di *veicoli comuni*, quali: *cibo, sangue, acqua, liquidi di infusione, disinfettanti*, ecc.⁽⁶⁾

Circa i rischi di trasmissione correlati al consumo di *cibo*

I virus influenzali non vengono trasmessi dal cibo.⁴⁷

In particolare, per quanto concerne la carne suina, va sottolineato quanto segue:

- l'influenza da virus A (H1N1), *impropriamente definita suina*, non va confusa con la vera *influenza suina*.⁴⁸
- l'*influenza suina* propriamente detta non contagia l'uomo.⁴⁹

Circa i rischi di trasmissione correlati al consumo di *acqua ad uso alimentare*

Per quanto concerne l'*acqua destinata al consumo alimentare*, si può ipotizzare, che il consumo di acqua, che è stata sottoposta a trattamento con i sistemi di disinfezione convenzionali, non comporti la trasmissione del virus influenzale.

Studi recenti dimostrano, come il cloro, alle concentrazioni impiegate per il trattamento dell'acqua potabile, riesca ad uccidere il *virus A(H5N1) dell'influenza aviaria*.⁵⁰

⁴⁷ Università degli Studi Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica, *La nuova influenza virale H1N1*, http://www.spp.unimo.it/regol-disp-int/2009_H1N1_UNIMORE.pdf.

⁴⁸ Ministero della Salute, *Comunicato stampa n.9*, recante in oggetto: « Influenza impropriamente definita “suina”: precisazione del Ministero », 21 gennaio 2015. [In merito a quanto diffuso in questi giorni da organi di informazione sulla diffusione della variante dell'influenza definita, in modo improprio, suina, il ministero della Salute precisa che: • l'influenza suina non contagia l'uomo, anzi, potrebbe accadere il contrario. È dunque improprio parlare di influenza in questi termini. I suini italiani godono di ottima salute; ; • i virus influenzali che circolano abitualmente nei suini non sono associabili ai ceppi della variante di influenza H1N1 che stanno interessando in questi giorni la popolazione a livello nazionale; • i risultati dei controlli dell'ISS hanno evidenziato come sia più facile che questo virus, di origine animale ma oramai da tempo diffuso nella popolazione umana, si trasmetta semmai dall'uomo al suino. È da escludersi quindi qualsiasi collegamento tra influenza suina e umana; • il virus H1N1 si diffonde da uomo a uomo ormai da 5 anni. Già nel 2009, all'atto della sua comparsa, l'Organizzazione Mondiale per la Sanità Animale (OIE) aveva rilevato come la variante H1N1 ceppo California non fosse stato isolato negli animali. Già allora il nome di “influenza suina” non era corretto e per questo motivo era stato suggerito di definire tale pandemia “influenza nord-americana”.].

⁴⁹ idem.

⁵⁰ [paginemediche.it](http://magazine.paginemediche.it/) magazine, 2009: *l'anno dell'Influenza-suina*, <http://magazine.paginemediche.it/> [C'è il rischio di infettarsi bevendo l'acqua? L'acqua che sia stata trattata con i sistemi di disinfezione convenzionali non può trasmettere il virus influenzale. I trattamenti convenzionali prevedono infatti un alto grado di protezione anti virale: per cui, anche se non esistono ricerche specifiche sull'efficacia di tutti questi trattamenti nei confronti del virus H1N1, il sistema di clorazione in uso è stato dimostrato efficace nell'inattivare il virus estremamente patogeno H5N1, cioè quello dell'influenza aviaria. È assolutamente probabile che inattivi anche il più debole H1N1. Comunque ad oggi non vi è nessuna segnalazione che metta in relazione anche un singolo caso di influenza H1N1 con l'acqua potabile.].

È, pertanto, molto probabile, che la clorazione dell'acqua possa risultare efficace nei confronti dei restanti virus influenzali, ivi incluso il *virus A(H1N1) pdm09*.⁽⁶⁾

A tutt'oggi, non sono stati segnalati casi documentati di influenza, addebitabili al consumo di acqua contaminata con *virus influenzali*.⁽⁶⁾

Circa i rischi correlati al consumo di acqua destinata ad uso diverso da quello alimentare

Anche, per quanto concerne l'*acqua destinata ad altro uso* (acqua delle piscine, delle fontane o utilizzata a scopo ricreazionale), va detto che non sono stati descritti casi di *influenza da virus A(H1N1)v*, in seguito all'esposizione a tali tipi di acque.⁽⁶⁾

Non sono stati documentati casi di trasmissione attraverso l'acqua potabile o frequentando piscine e acqua termali.⁵¹

Vale, inoltre, quanto riportato sopra per l'acqua potabile, ove si consideri che la clorazione sembra in grado di *neutralizzare sia il virus H1N1* che gli altri *virus influenzali*, come dimostrato per il *virus A (H5N1) dell'influenza aviaria*.⁵²

FONTI ESSENZIALI:

⁽⁶⁾ ASP CZ, *Linee Operative per la prevenzione e la gestione dell'influenza da virus a(H1N1)v*, ottobre 2009.

⁵¹ Università degli Studi Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica, *La nuova influenza virale H1N1*, http://www.spp.unimo.it/regol-disp-int/2009_H1N1_UNIMORE.pdf.

⁵² [paginemediche.it magazine](http://magazine.paginemediche.it), 2009: *l'anno dell'Influenza-suina*, <http://magazine.paginemediche.it/> [Questo discorso vale anche per l'acqua di piscine, parchi acquatici, fontane, e quant'altro: la clorazione dell'acqua ai livelli di legge è certamente efficace contro il virus dell'aviaria: dovrebbe certamente esserlo, in ragione della molto minore patogenicità, anche nei confronti del virus H1N1].

La trasmissione dell'*influenza stagionale* avviene in definitiva: ⁽⁶⁾

1) per contatto diretto, da persona a persona:

la trasmissione si verifica per contatto diretto da superficie corporea a superficie corporea e trasferimento di virus da una persona infetta o colonizzata ad un ospite suscettibile;

2) per contatto indiretto:

si verifica sostanzialmente per il contatto sia con sedi corporee che con superfici od oggetti contaminati dalle secrezioni respiratorie o dalla saliva;

3) attraverso l'aria: la trasmissione attraverso l'aria può verificarsi:

a) sia *mediante goccioline* (droplet): tale tipo di trasmissione, considerata la distanza assai contenuta entro cui possono essere proiettate le goccioline, è possibile solo entro spazi ben circoscritti,

b) sia *mediante i nuclei di goccioline* (droplet-nuclei): la trasmissione mediata da *nuclei di goccioline* è possibile anche a grande distanza rispetto al punto in cui sono state espulse le goccioline, e quindi in epoca antecedente alla loro essiccazione e alla formazione dei ***droplet-nuclei***.

c) sia mediante *virus veicolati da particelle di polvere*;

d) sia mediante *virus liberi*, circolanti nell'aria o diffusi attraverso gli impianti di ventilazione.

TRASMISSIONE PER CONTATTO DIRETTO “PERSONA-PERSONA”

Comporta un contatto diretto da superficie corporea a superficie corporea ed il conseguente trasferimento fisico di microrganismi da una persona infetta o colonizzata ad un ospite suscettibile. ⁽⁶⁾

Si ha per il ***passaggio di virus*** contenuti nei liquidi biologici ***attraverso le mucose*** (ad esempio, mediante l'atto del bacio, si verifica il trasferimento di virus contenuti nella saliva) ⁽⁶⁾

La *trasmissione per contatto diretto* comporta un contatto tra due superfici corporee ed il trasferimento fisico di microrganismi da una persona infetta o colonizzata ad un ospite suscettibile, come può verificarsi allorché una persona mobilita un paziente, o lo aiuta nel fare il bagno o compie altre attività di assistenza che richiedono un contatto diretto; inoltre può verificarsi tra due pazienti, uno dei quali rappresenta la fonte di microrganismi infettivi e l'altro l'ospite suscettibile. ⁽¹¹⁾

TRASMISSIONE PER CONTATTO INDIRETTO

Comporta un contatto di un ospite suscettibile con **superfici** o con **oggetti** (strumenti, aghi, indumenti, DPI, giocattoli, stoviglie, ecc.) **contaminati** e che fanno da intermediari o con **siti corporei** colonizzati o infetti e in particolare con **mani** contaminate che non sono state lavate o con **guanti** che non sono stati cambiati tra un paziente ed un altro. ⁽⁶⁾

La *trasmissione per contatto indiretto* comporta il contatto di un ospite suscettibile con un *oggetto contaminato*, di solito inanimato, che fa da intermediario, che può essere costituito da uno strumento chirurgico, un ago o un presidio quale un termometro o un dispositivo per il monitoraggio della glicemia, un indumento (anche protettivo), o le mani contaminate che non sono state lavate e i guanti che non sono stati cambiati tra un paziente e un altro. ⁽¹¹⁾

In tale tipo di trasmissione è evidente il **ruolo centrale giocato dalle mani**, sia del paziente che dell'operatore sanitario.

I virus influenzali possono essere trasmessi per **via indiretta**, toccando le *superfici* (maniglie, rubinetti, corrimani, tavoli e piani di lavoro, telefoni) gli *oggetti* (stoviglie, giocattoli, ecc.) e gli *oggetti d'uso personale* (biancheria, fazzoletti) contaminati da secrezioni respiratorie di persone infette e poi portando agli occhi, al naso e alla bocca le mani non lavate o i guanti contaminati (non cambiati tra un paziente e l'altro).

In pratica, è possibile dunque contagiarsi **toccando tutto ciò che è presente vicino al malato e che è stato contaminato da virus influenzali** presenti nelle goccioline emesse con la tosse o gli starnuti, e **portando successivamente** le mani non lavate (o i guanti non cambiati) alla bocca, al naso o agli occhi.

Per tale motivo è fondamentale, che tutte le persone che vengono a contatto ravvicinato col malato, ed in particolare le persone che lo accudiscono, **si lavino spesso le mani con acqua e sapone** ed adottino **adeguate protezioni delle vie respiratorie**.

TRASMISSIONE MEDIANTE GOCCIOLINE

Il modo principale con cui i virus influenzali si trasmettono da persona a persona è attraverso le goccioline di secrezioni respiratorie emesse con la tosse, lo starnuto e la vociferazione. ⁽⁶⁾

Con la tosse e lo starnuto le goccioline possono arrivare anche ad *un metro ed oltre di distanza* dalla persona che le ha emesse, mentre parlando raggiungono una *distanza di 15-20 cm*. ⁽⁶⁾

In pratica, l'influenza si trasmette *tipicamente* da persona a persona tramite le goccioline respiratorie o di saliva, che possono depositarsi sulla mucosa della bocca o del naso di persone vicine al malato, contagiandole. ⁽⁶⁾

Tecnicamente, viene considerata una forma di trasmissione per contatto. ⁽¹¹⁾

Tuttavia, il meccanismo di trasferimento dei patogeni all'ospite è completamente distinto. ⁽¹¹⁾

Le goccioline respiratorie, contenenti microrganismi, generate dalla persona infetta, raggiungono direttamente le mucose (congiuntive, naso e bocca) del ricevente, generalmente, entro un breve raggio dal soggetto fonte.⁽¹¹⁾

Per tale motivo è richiesta una **protezione facciale**.⁽¹¹⁾

Le goccioline sono generate dal soggetto fonte con la vociferazione, la tosse o lo starnuto e durante l'esecuzione di alcune procedure (quali *aspirazione, intubazione endotracheale, induzione dell'espettorato, broncoscopia e procedure di rianimazione cardiopolmonare*).⁽¹¹⁾

Poiché le goccioline non rimangono sospese nell'aria, non sono richiesti speciali **trattamenti dell'aria** o una **particolare ventilazione** per prevenirne la trasmissione; infatti la *trasmissione tramite goccioline non va confusa* con la *trasmissione per via aerea*.⁽¹¹⁾

La distanza massima per la trasmissione tramite goccioline è attualmente oggetto di discussione.⁽¹¹⁾

La figura sotto riportata illustra la modalità di trasmissione mediante goccioline.⁽⁶⁾



Figura 24. DROPLET TRANSMISSION (trasmissione tramite goccioline)

TRASMISSIONE PER VIA AEREA

Si verifica per disseminazione di “*droplet nuclei*” (*nuclei di goccioline*), ovvero di *piccole particelle* di dimensioni tali da poter essere inalate, e contenenti l'agente infettivo, che conserva la propria capacità infettante a distanza di tempo e di spazio. ⁽¹¹⁾

Una volta pervenute nell'atmosfera, le goccioline più grosse, in obbedienza alla legge di gravità, sedimentano rapidamente, mentre le **più piccole**, cioè quelle di **diametro inferiore a 100 micron**, evaporano rapidamente dando luogo alla formazione dei cosiddetti *nuclei di goccioline* (**droplet-nuclei**) di *dimensioni inferiori a 5 micron*. ⁽⁶⁾

I microrganismi trasportati in questo modo possono essere dispersi a *grande distanza* (vedi figg. 25, 26 e 27) da correnti d'aria ed essere inalati dall'ospite suscettibile, *anche allorquando tale persona non viene direttamente in contatto con il soggetto fonte, o addirittura non entra neppure nella stanza di isolamento*: ciò in conseguenza di fattori ambientali favorevoli (stanza di degenza a più letti, sistema di condizionamento dell'aria dei locali di isolamento non autonomo, ecc.). ⁽¹¹⁾

Sono pertanto richiesti **speciali trattamenti dell'aria** e particolari **sistemi di ventilazione** (ad es.: stanze per **isolamento aereo**), per il contenimento e la rimozione in tutta sicurezza dell'agente infettante. ⁽¹¹⁾

Per prevenire la trasmissione per via aerea va inoltre indossata una **protezione respiratoria** (**filtrante facciale FFP2 o superiore**), al momento dell'ingresso nella *stanza di isolamento aereo*.

(11)



Figura 25. AIRBORNE TRANSMISSION (trasmissione per via aerea)

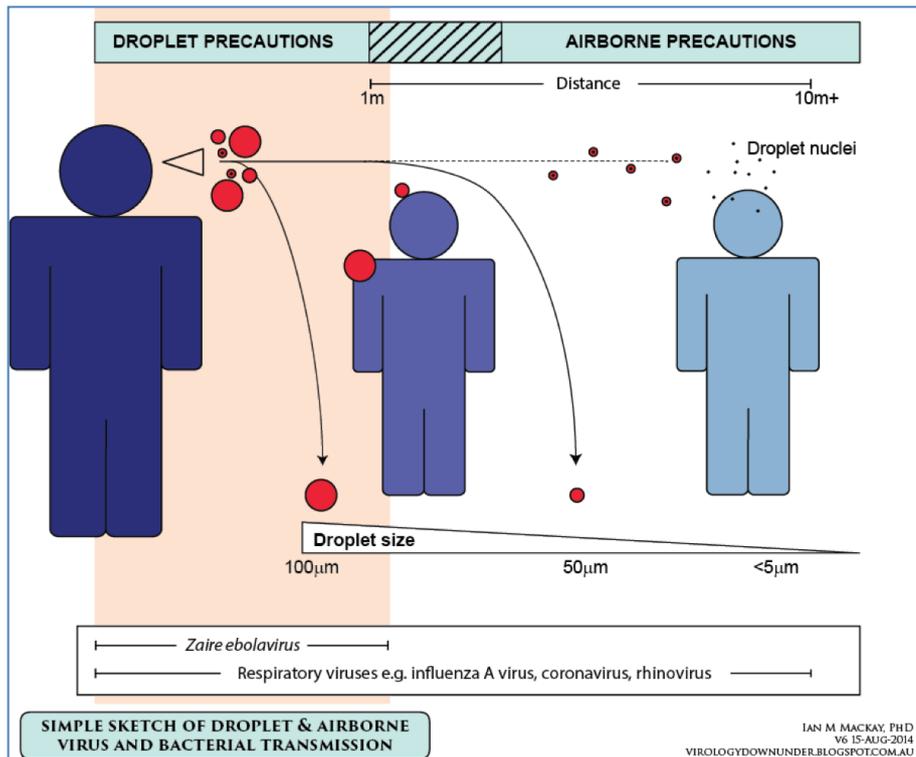


Figura 26. DROPLET TRANSMISSION VS AIRBORNE TRANSMISSION

<http://blogs.scientificamerican.com/molecules-to-medicine/2014/09/30/superbugs-scarier-than-ebola/>

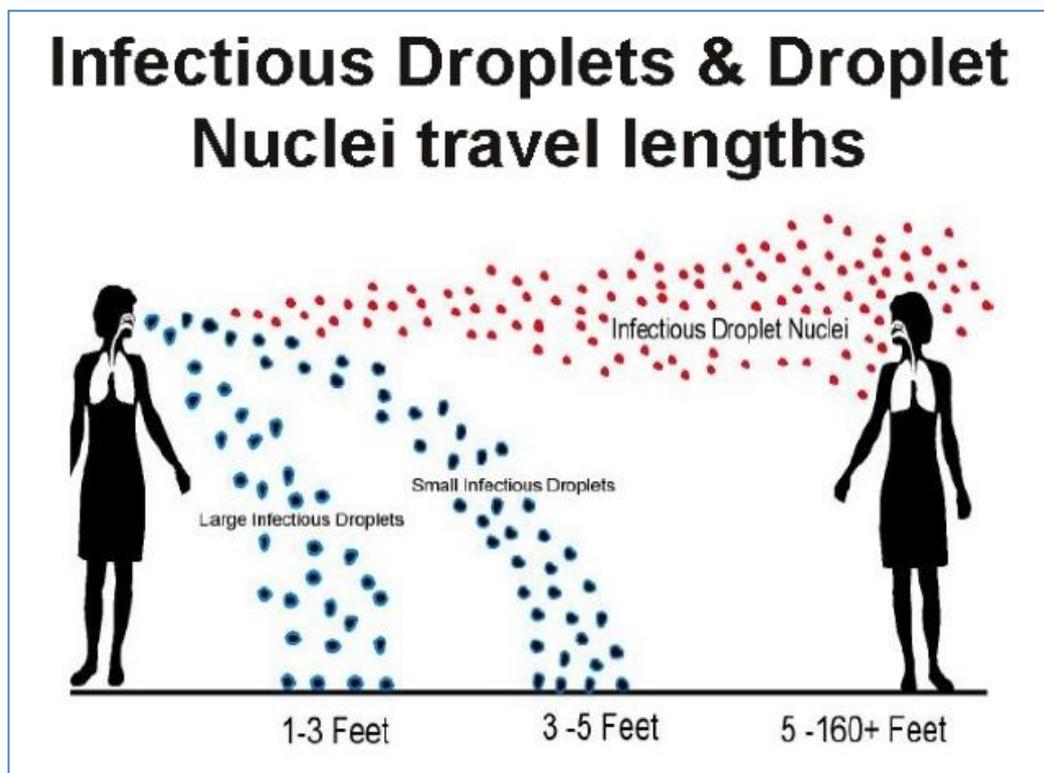


Figura 27. Distanze percorse rispettivamente dai droplet e dai droplet nuclei

<http://www.slideshare.net/anjumhashmi61/h1-n1-influenza-virus-its-transmission-indoor-air-role-hvac>

finito di stampare

il 28 febbraio 2015

=====**000**=====

data di stampa della revisione:

3 marzo 2015

=====**000**=====