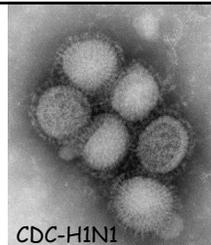


" LA PANDEMIA INFLUENZALE" H1N1 2009"

Parma 12 Settembre 2009



CDC-H1N1

I VIRUS INFLUENZALI
il nuovo virus A/ H1N1

Marialuisa Tanzi
Dipartimento di Sanità Pubblica
Sezione di Igiene-Università di Parma

INFLUENZA

Malattia antica ma sempre "nuova"
perché sostenuta da un virus "Trasformista"

- Morbosità elevata (specie nei bambini)
- Andamento epidemico - pandemico
- Tasso d'attacco : dal 5% al 70%
- Complicanze e mortalità in anziani e soggetti a rischio per preesistenti patologie

Problema di Sanità Pubblica

PESANTE IMPATTO

SANITARIO

malattia
complicanze
mortalità

ECONOMICO

e

SOCIALE

assenteismo
diretto/indiretto
costi diretti /indiretti
disservizi in settori di
pubblica utilità

In Italia è una delle 3 principali cause di morte con tubercolosi e AIDS

Problema di Sanità Pubblica

Pesante Impatto SANITARIO

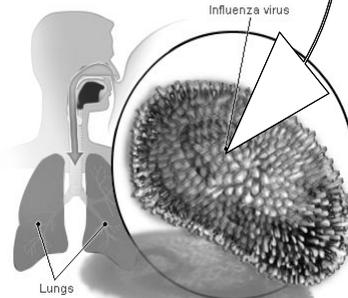
SANITARIO

malattia
complicanze
mortalità "soggetti a Rischio"

Aggravamento patologie
preesistenti

Sovrinfezioni batteriche
-Broncopolmoniti,
-Polmoniti

[polmoniti virali]



© MedicineNet, Inc.

Influenza Virus

Virus" trasformista"

Si garantisce la sopravvivenza adottando diverse strategie per realizzare eterogeneità antigenica e permanere in ospiti umani e animali.

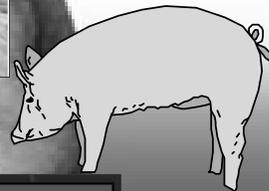
Il serbatoio animale, è esclusivo del virus di Tipo A



Gli animali svolgono un ruolo determinante per:

- il mantenimento,
- la diffusione,
- la trasformazione del virus A

ospiti naturali



L' azione patogena è prioritariamente legata agli antigeni di superficie del virus

Emoagglutinina EA
Neuraminidasi NA

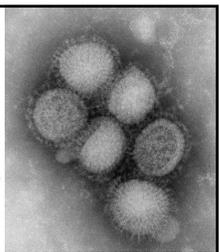
H1						N1					
H2						N2					
H3						N3					
H4						N4					
H5						N5					
H6						N6					
H7						N7					
H8						N8					
H9						N9					
H10											
H11											
H12											
H13											
H14											
H15											
H16											

numerosissime
possibili
combinazioni
(16 H x 9 N)

144

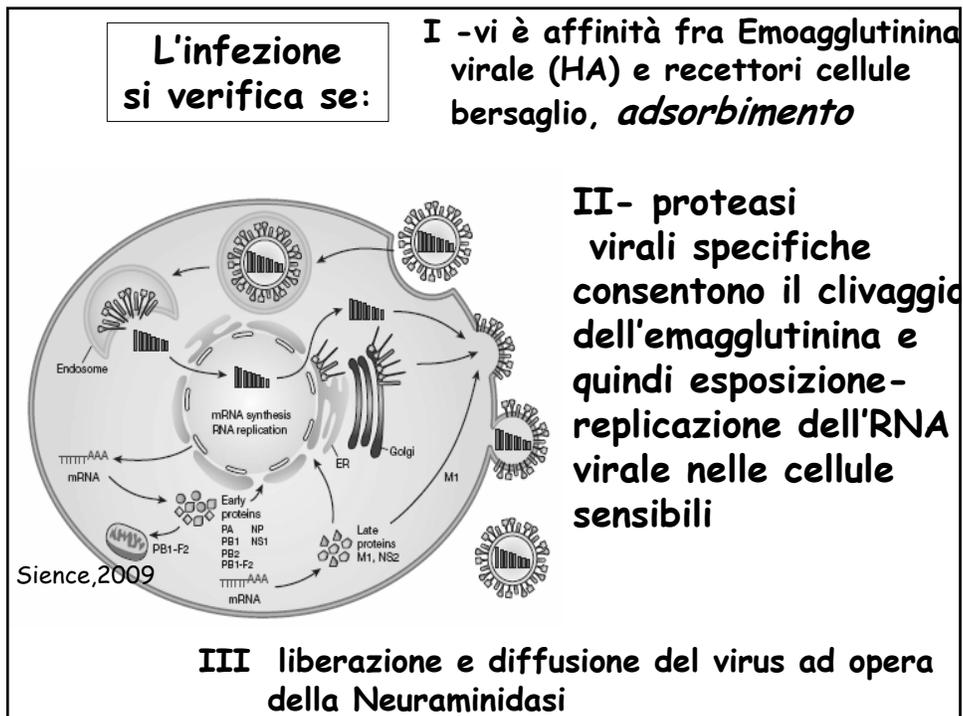
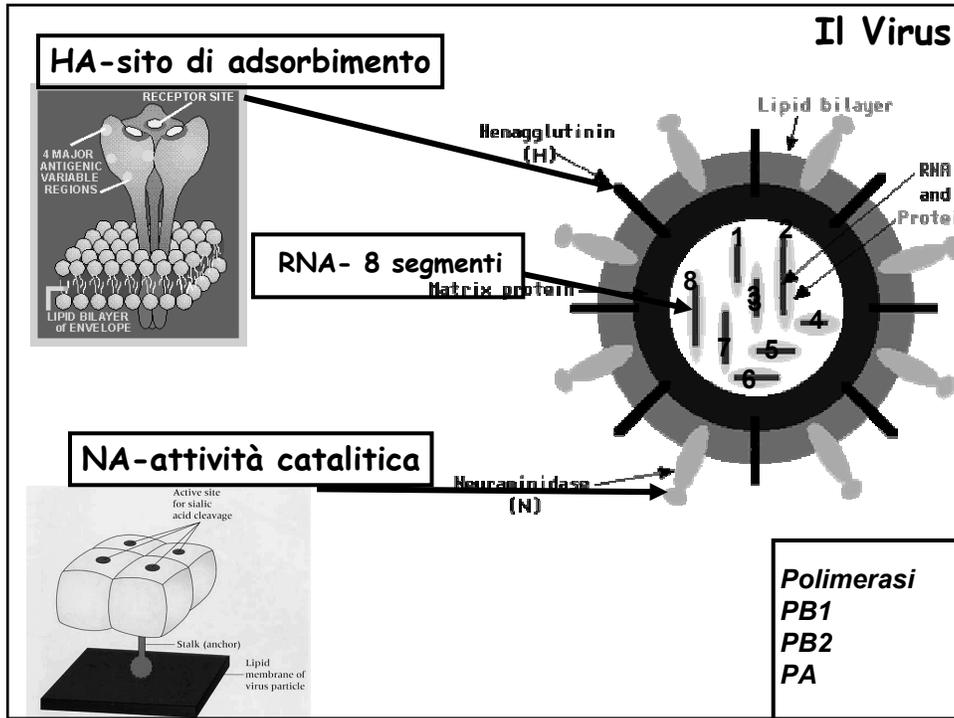
IL VIRUS

- Famiglia** *Ortomixoviridae*
- Genere** *Influenza virus (A, B, c)*
- Dimensioni** 90-120 nm
- Genoma** RNAss, polarità-; 8 segmenti (7 per virus C) di 13.6 Kb



Morfologia Virus avviluppato, pleomorfo, nucleocapside elicoidale, circondato alla superficie da peplomeri





Il Virus

Cenni clinici

*Breve incubazione(1-2 giorni)
febbre elevata (>38°C)
sintomatologia respiratoria
dolori articolari
Durata sintomi
3-6 giorni
possibile prolungata astenia (1-.2 settimane)*

Definizione di ILI (sindrome simil-influenzale)

- Comparsa di febbre con temperatura superiore a 38°C
 -
 - Un sintomo sistemico
 - Cefalea
 - Malessere
 - Mialgie
 - Brividi o sudorazione
 - Astenia
 -
 - Un sintomo respiratorio
 - Tosse
 - Faringodinia
 - Congestione nasale
- + IINICATORE EDEMIOLGICO

Il Virus

Resistenza ad agenti fisici e chimici

Resiste a bassa temperatura :

+4-8°C

-20°C

-80°C

Sensibili :

a temperatura ambientale ordinaria

al calore - inattivazione a 56°C per 30'

a PH acido

a solventi dei lipidi

a disinfettanti

Diagnosi di Laboratorio

Campione : TF TRF TN

Test Classici (di riferimento)

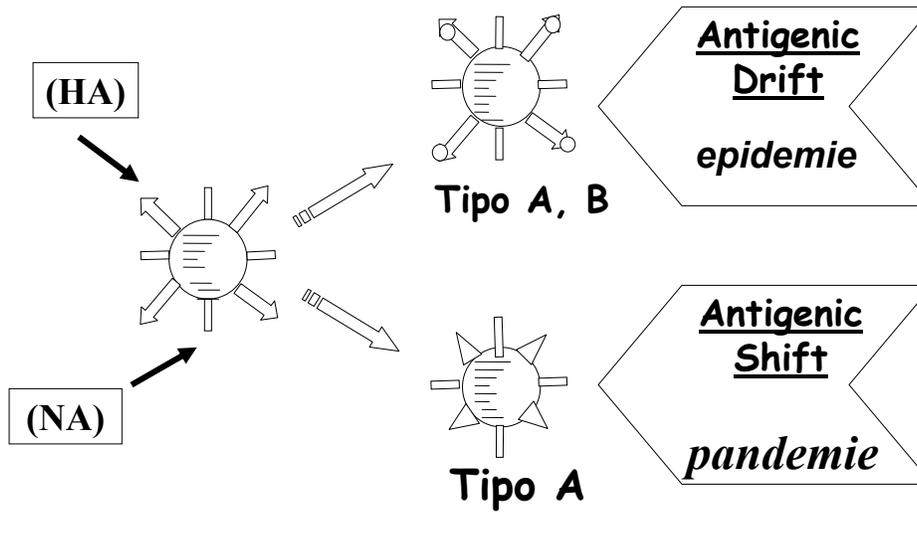
Colture cellulari (MDCK, MDCK-Sial1) Specifici e Sensibili	}	2-10 giorni
Uovo embrionato di pollo		

Test Biomolecolari

RT-PCR	1-2 giorni	Specificità Elevata Sensibilità Buona
RT-PCR Real Time	4-6 ore	Sensibilità Elevata Specificità Elevata

T
e

Virus "Trasformista"



DRIFT - deriva antigenica

*(RNA = errori di Trascrizione)
accumulo di mutazioni puntiformi nel segmento
genico di H e/o N che porta alla sintesi di un
antigene modificato*

*vantaggio adattativo per la diffusione del virus in una
popolazione estesamente immunizzata*

Epidemie

Shift-spostamento antigenico solo virus A

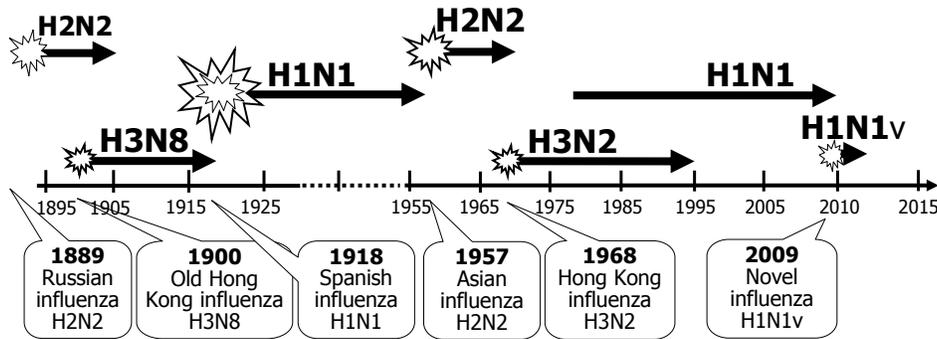
**Virus "NUOVO"
Pandemia**

- ◇ *Co-infezione virus
(riassortimento di materiale genetico
(RNA segmentato)*
- ◇ *Passaggio diretto animale-uomo*
- ◇ *(Ricomparsa di un virus antico)*

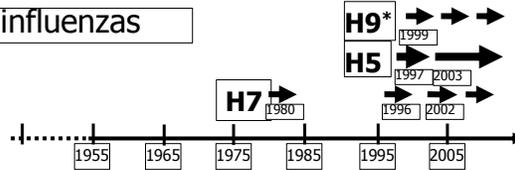
Pandemics of influenza



Recorded human pandemic influenza
(early sub-types inferred)



Recorded new avian influenzas



Reproduced and adapted (2009) with permission of Dr Masato Tashiro, Director, Center for Influenza Virus Research, National Institute of Infectious Diseases (NIID), Japan.

Salto di specie

• Passaggio diretto di un virus animale all'uomo

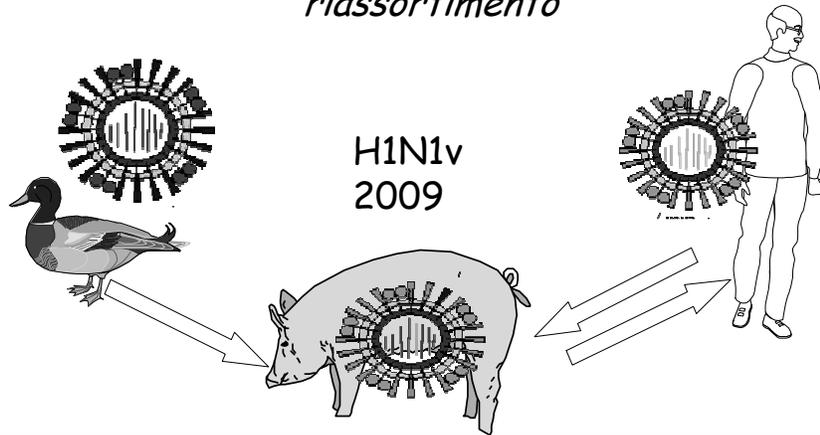


“Spagnola “1918

Taubenberger Nature 2005

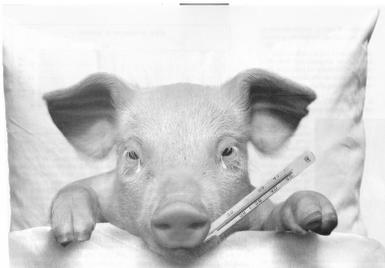
• **Co-infezione**

• *due virus di origine diversa
infettano la stessa cellula con scambio di
materiale genetico
riassortimento*



Suini

recettori intermedi aviari umani
(NeuAc a2,3 Gal, + NeuAc a2,6 Gal)



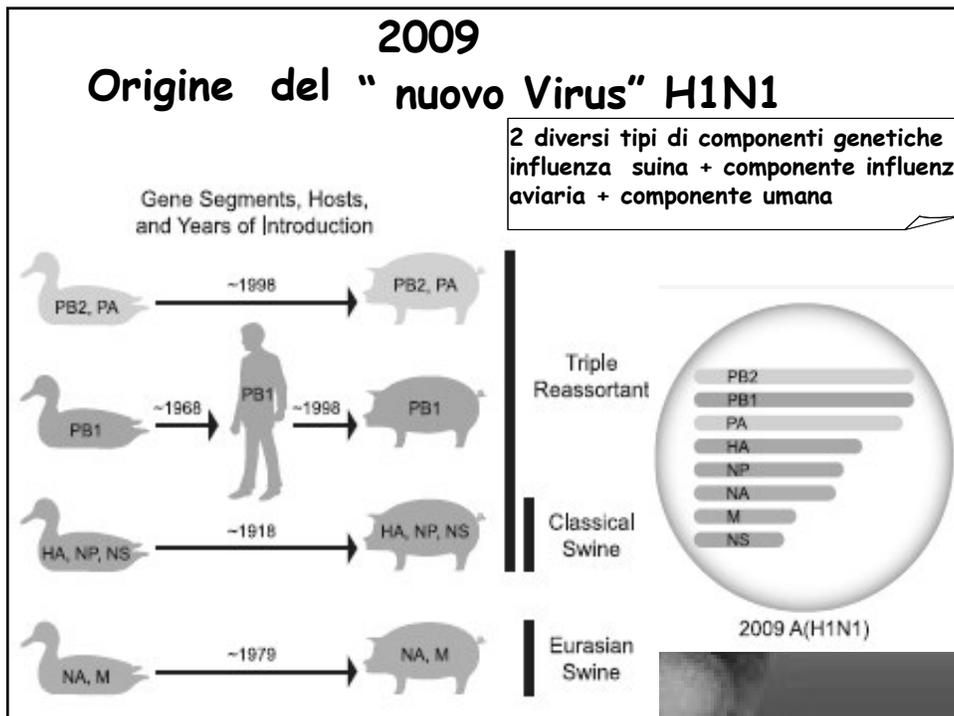
sensibilità a
virus umani ed aviari
possibilità di infezioni miste

possibile comparsa
di **nuovi ceppi** *potenzialmente* pandemici

Uomo: Recettore *NeuAc a2,6 Gal*
Aviari: Recettorie *NeuAc a2,3 Gal*

• Ricomparsa di un ceppo "antico"

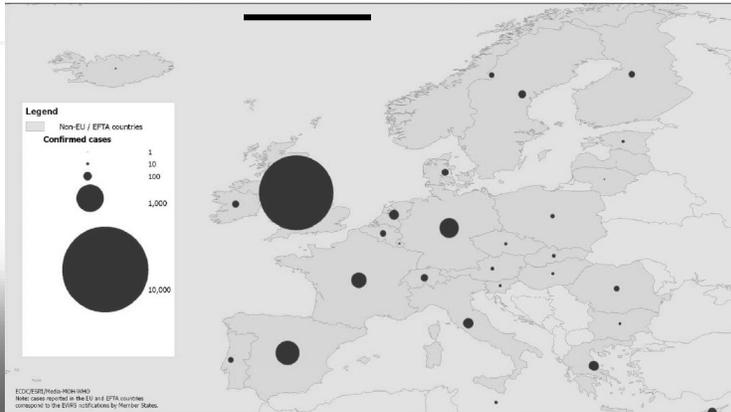
**1977 A/ H1N1
(RUSSA)**



Il " Nuovo Virus " A/H1N1v

- **Elevata contagiosità : Messico febbraio-marzo 2009**

Reported cumulative number of confirmed cases of influenza A(H1N1)v in EU and EFTA countries, as of 5 July 2009, 17:00 hours CEST



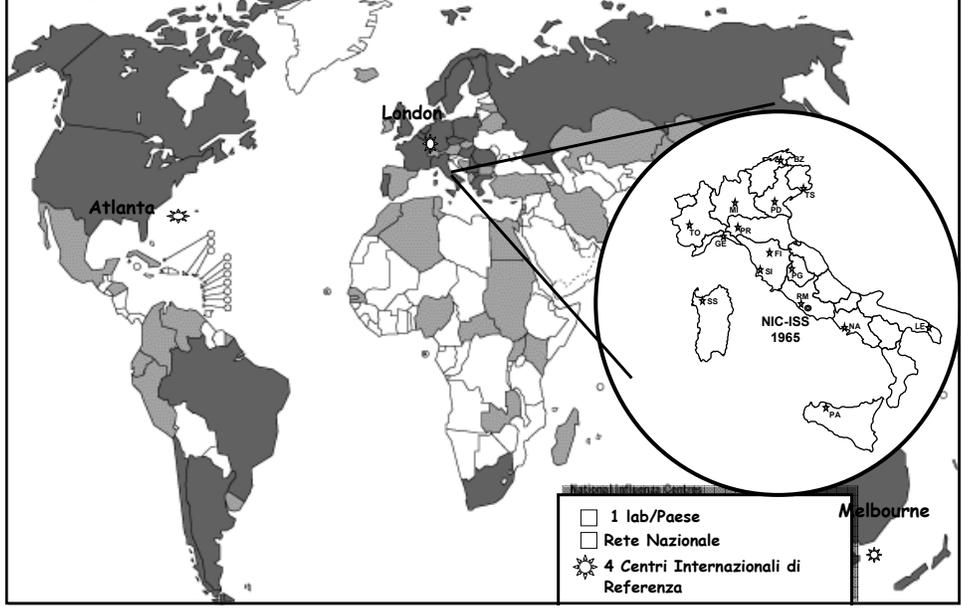
- **Modesta patogenicità**

Influenza
Malattia soggetta a Sorveglianza Internazionale
Dispone
Rete Internazionale di Laboratori accreditati
OMS

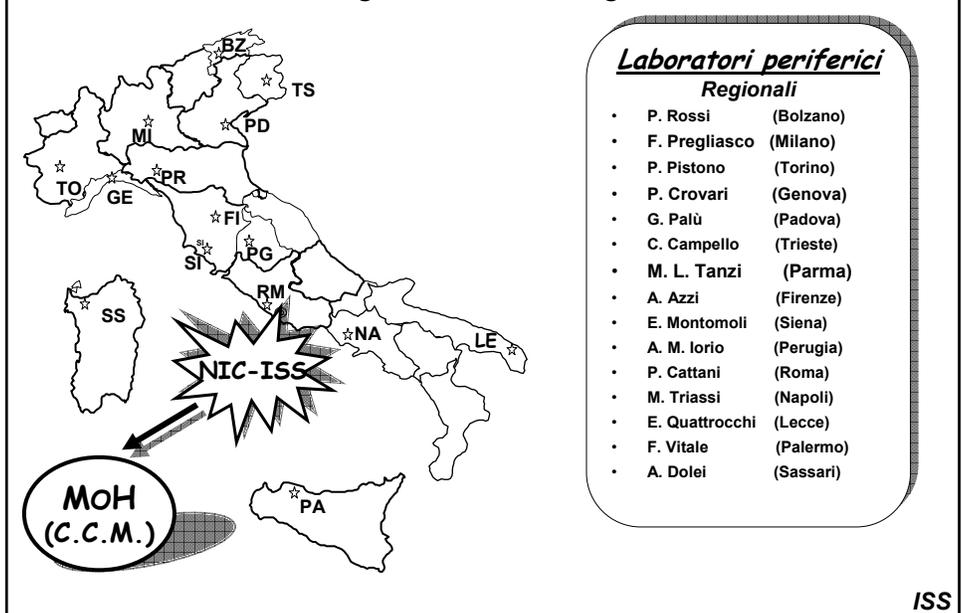
Obiettivi del Sistema:

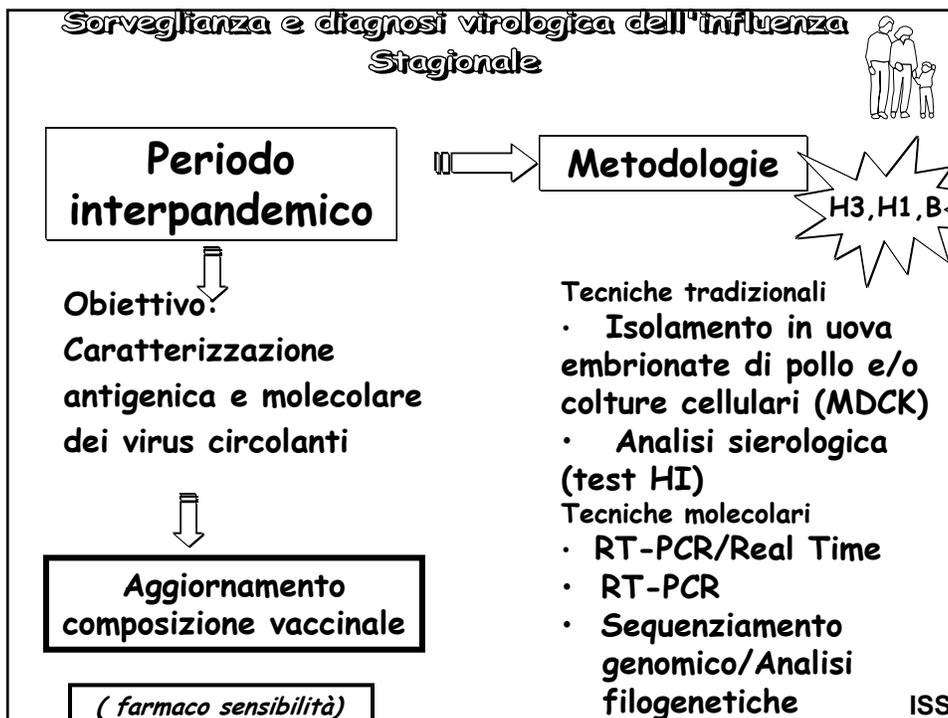
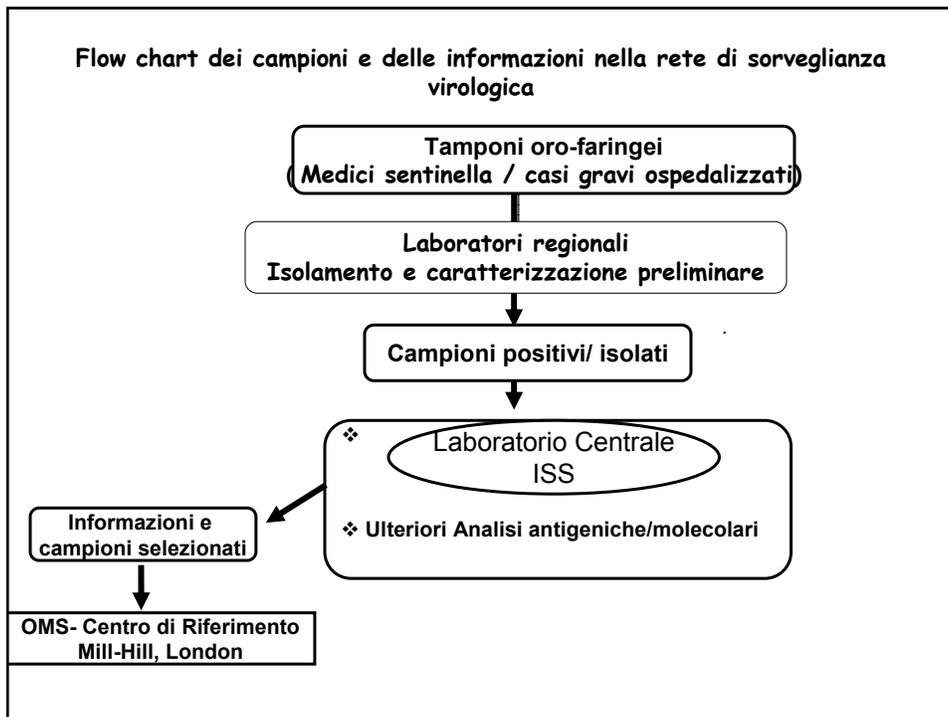
- ❖ *Caratterizzazione del ceppo stagionale / identificazione ceppi mutati*
- ❖ *Aggiornamento della composizione del vaccino annuale antinfluenzale*
- ❖ *Impatto dell'epidemia*

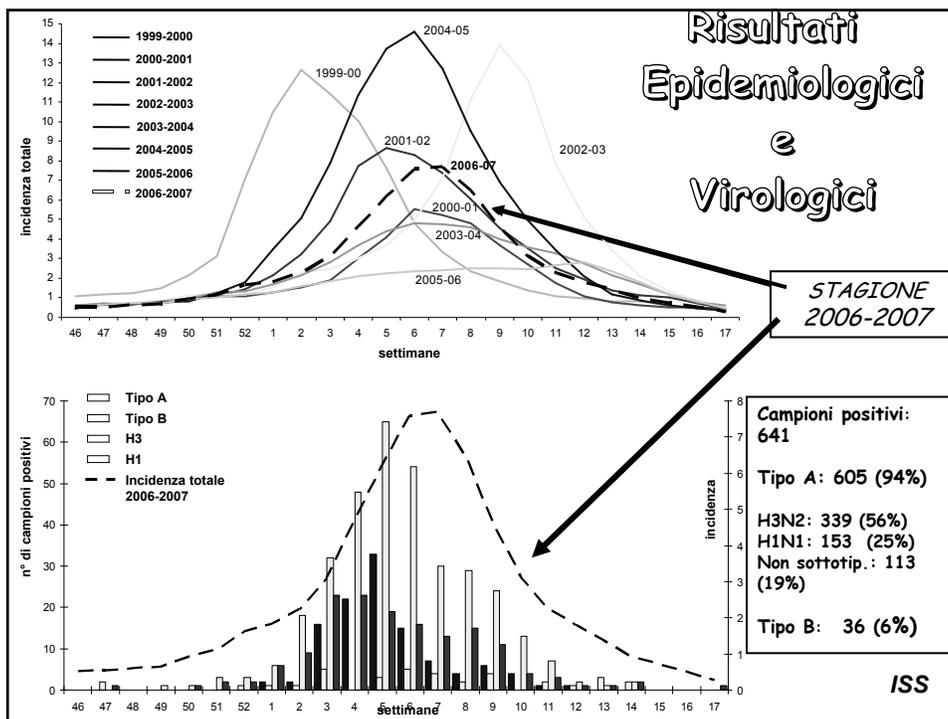
OMS - Programma Globale Influenza Stagionale - Rete di laboratori Internazionale (112 Labs)



Sistema di Sorveglianza Virologica dell'Influenza







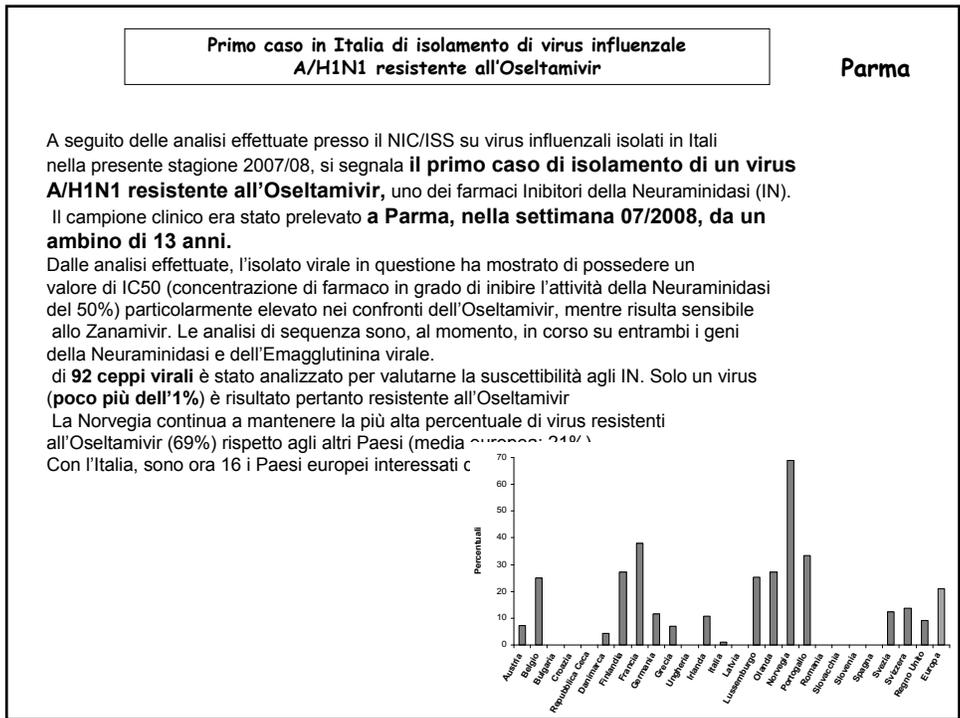
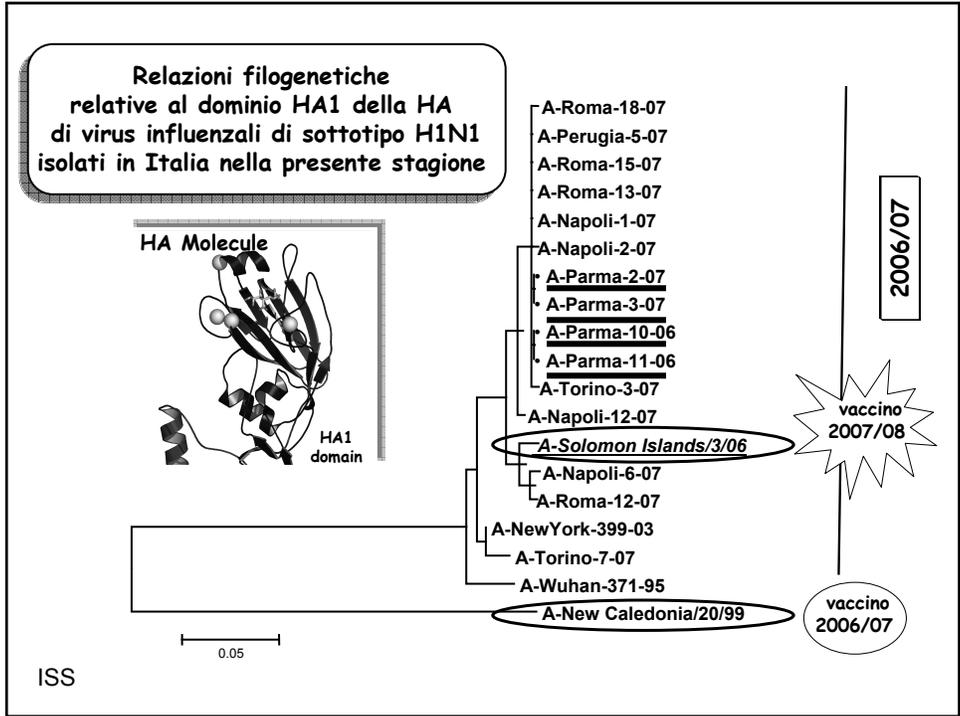
Caratterizzazione antigenica dei ceppi circolanti

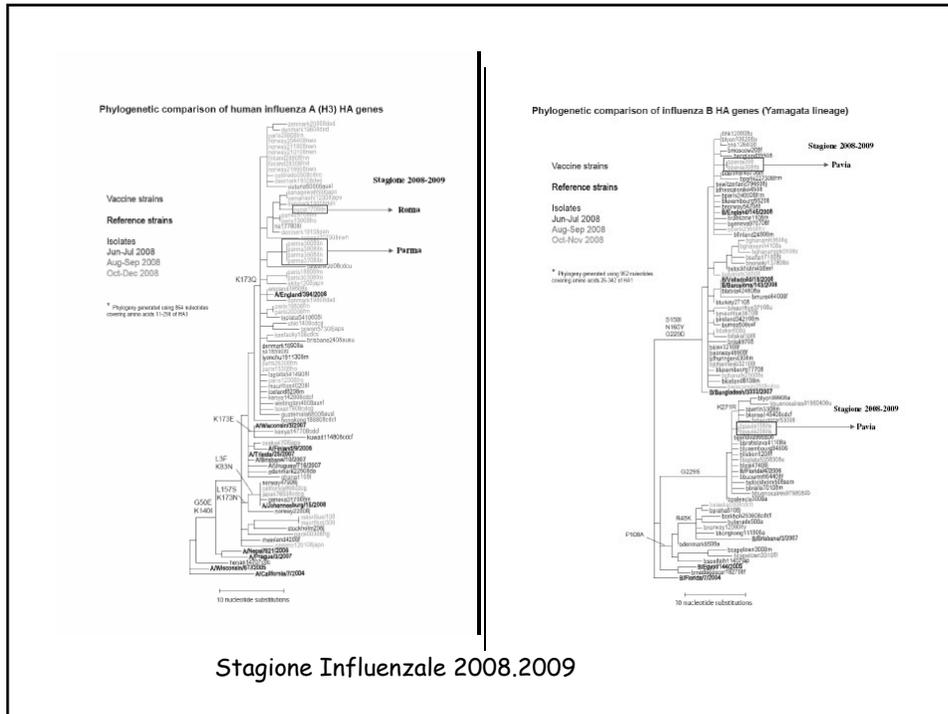
★ **Inibizione dell' Emagglutinazione-HI Test (OMS)**
(materiali di riferimento forniti da CDC - Atlanta)

Antiseri policlonali

Virus	2006/07 vaccina	Antiseri policlonali					2007/08 vaccina
	A/New Caledonia/20/99	A/Thessaloniki/24/05	A/Egypt/39/05	A/Hong Kong/2652/06	A/Solomon Islands/3/06	A/Fukushima/141/06	
A/New Caledonia/20/99	<u>320</u>	320	640	40	80	80	
A/Thessaloniki/24/05	320	<u>2560</u>	1280	80	80	80	
A/Egypt/39/05	80	320	<u>640</u>	40	80	80	
A/Hong Kong/2652/06	<	<	80	<u>640</u>	640	320	
A/Solomon Islands/3/06	40	160	160	320	<u>640</u>	320	
A/Fukushima/141/06	40	40	320	160	<u>640</u>	<u>320</u>	
A/Perugia/4/07	<	40	80	640	<u>640</u>	320	
A/Perugia/5/07	<	40	80	320	<u>640</u>	160	
A/Firenze/16/07	<	80	40	80	160	80	
A/Roma/12/07	40	160	80	160	<u>320</u>	160	
A/Roma/15/07	<	40	40	320	<u>320</u>	160	
A/Roma/16/07	<	<	<	160	<u>160</u>	160	

ISS





Comparsa di ceppi farmaco resistenti

Primi casi in Italia di isolamento di virus influenzali
A/H1N1 resistenti all'Oseltamivir
(stagione di sorveglianza 2008/09)

Durante la scorsa settimana, l'Università di Parma ha segnalato i primi cinque casi di isolamento di virus influenzale A/H1N1 in Italia. Dalle analisi effettuate presso il NIC/ISS, tutti i suddetti ceppi virali (100%) hanno mostrato di possedere un valore di IC₅₀ (concentrazione di farmaco in grado di inibire l'attività della Neuraminidasi del 50%) particolarmente elevato nei confronti dell'Oseltamivir, mentre risultano sensibili allo Zanamivir.

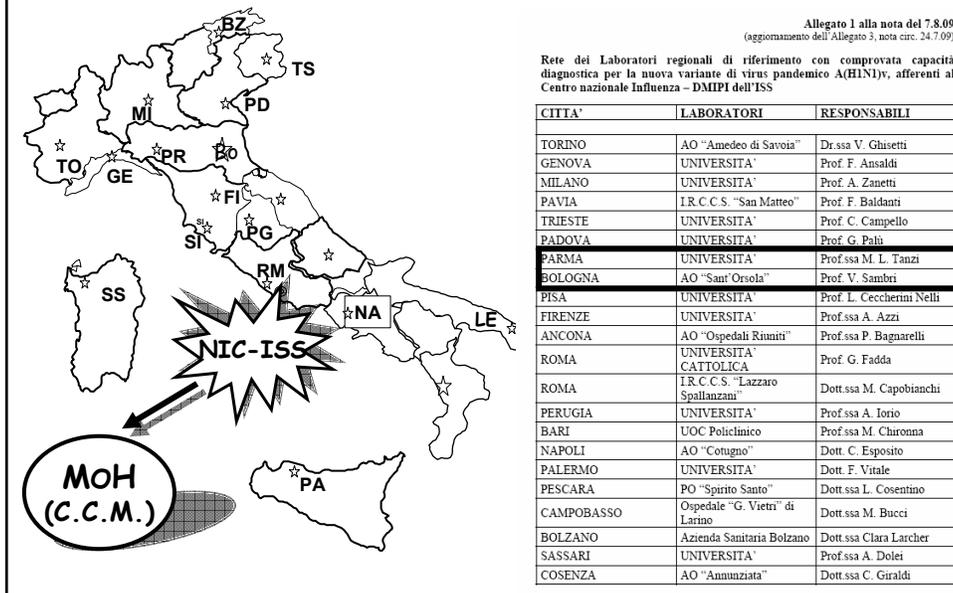
I corrispondenti campioni clinici erano stati prelevati a Parma, nella settimana 03/2009, da 3 bambini e 2 adulti rispettivamente. Tra questi, tre soggetti risultavano vaccinati per l'influenza stagionale, ma nessuno è stato sottoposto a trattamento con farmaci antinfluenzali.

Le analisi di sequenza sono, al momento, in corso su entrambi i geni della Neuraminidasi e dell'Emagglutina virale.

Anche in altri paesi Europei, le percentuali di resistenza finora rilevate nei ceppi A/H1N1 isolati, sono generalmente molto elevate (97%) (<http://ecdc.europa.eu>).

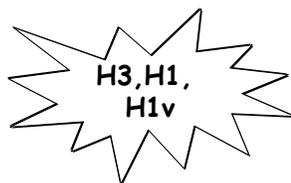
Parma

Rete di Sorveglianza Virologica dell'Influenza Pandemica



Sorveglianza Virologica dell'Influenza Pandemica

Metodologie



Tecniche molecolari
Diagnosi rapida differenziale per sottotipo : **Real Time, RT-PCR**

Tecnica Classica
Isolamento dei virus in colture cellulari specifiche **MDCK e MDCK-SIAT1**; catterizzazione antigenica preliminare

ISS modificata

Fase Pandemica

I fase

Obiettivo : C O N T E N I M E N T O

Ridurre quanto più possibile la diffusione del virus nella popolazione in attesa di

ESAMINATI
➤600 TF/TN/TRF

IDENTIFICATI
>150 virus A/H1N1v

II fase

Obiettivo : C O N T R O L L O

Monitorare la circolazione dei virus per:
-individuare eventuali "varianti antigeniche"
-verificare la comparsa/diffusione di farmaco resistenze



IL VIRUS (3 Tipi A B C)

ELEVATA { -contagiosità
-instabilità genetica:

L'acido nucleico ad RNA, segmentato
favorisce

errori di trascrizione

riassortimento di
materiale genetico

Focolai
Epidemici

Epidemie
5-15(30%) della
popolazione

Pandemie
60-70% della
popolazione

Aprile 2009 scatta l'allerta pandemica



Attivazione del Piano Pandemico

Istituzione Unità di Crisi Nazionale

(Roma -Ministro Sanità .ISS)

Istituzione Unità di Crisi Regionale

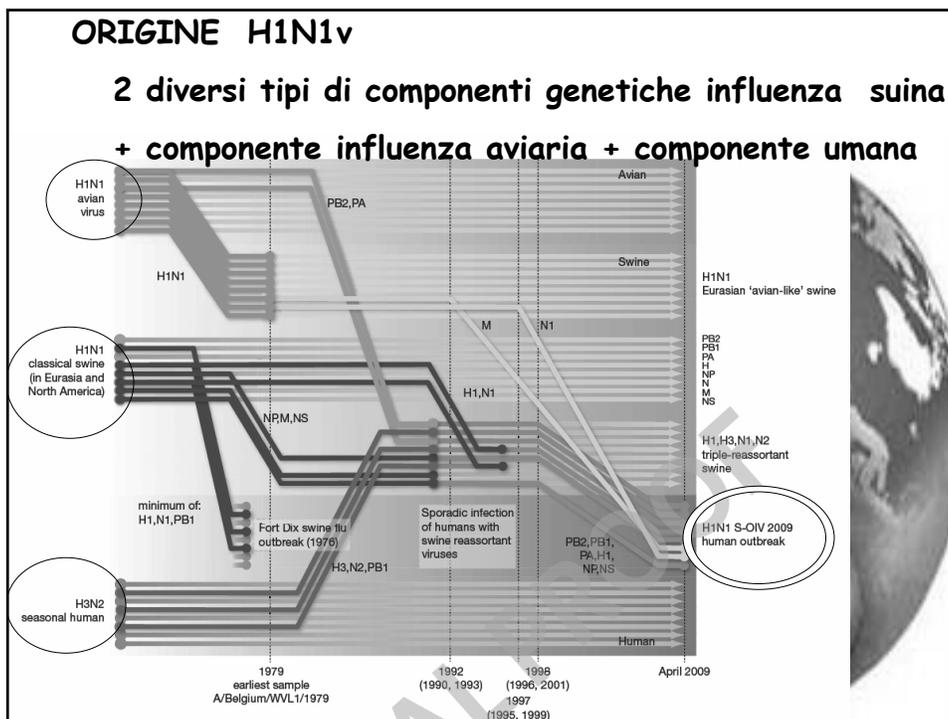
Istituzione Unità di Crisi Territoriali

(OR- ASL)

**Definizione e attivazione Rete di Sorveglianza
Epidemiologica-Virologica**



Luglio 2009 CDC dichiara lo stato Pandemico



I fase

Obiettivo : C O N T E N I M E N T O

- ***Sorveglianza epidemiologica***
- segnalazione di tutti i casi sospetti
- **Sorveglianza virologica di tutti i casi sospetti**
(base clinica e anamnestica-provenienza da paese endemico)
- **Controllo sanitario dei casi accertati e dei contatti**
- **Controllo virologico dei contatti al primo sospetto di malattia**

II fase

Obiettivo : C O N T R O L L O

1 Sorveglianza epidemiologica

-segnalazione di tutti i casi sospetti

2 Sorveglianza virologica:

-dei soli casi gravi Ospedalizzati

**-dei soggetti con sintomatologia simil-influenzale
a rischio per motivi sanitari
a rischio per motivi professionali**

**-“a campione” su casi domiciliari o comunitari di
malattia simil-influenzale**